

## University of Groningen

### Parkinson's disease

Koerts, J.

**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:*

2009

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

*Citation for published version (APA):*

Koerts, J. (2009). *Parkinson's disease: neuroimaging and clinical studies on cognition and depression*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen, Faculty of Medical Sciences]. s.n.

**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.

**Samenvatting** ||



In *Hoofdstuk 1* wordt het onderwerp van dit proefschrift geïntroduceerd. De ziekte van Parkinson (PD) is een bewegingsstoornis waarbij motorische symptomen, zoals traagheid, beven en spierstijfheid, op de voorgrond staan. PD wordt veroorzaakt door een progressieve degeneratie van dopamine producerende cellen in de substantia nigra pars compacta (SNc). De SNc kern is sterk verbonden met andere structuren in onze hersenen, zoals het striatum en de prefrontale cortex, waardoor deze gebieden ook ontregeld kunnen raken. Naast motorische symptomen komen ook niet-motorische symptomen, zoals cognitieve beperkingen en depressie, regelmatig voor bij PD. Dit proefschrift is gericht op deze cognitieve beperkingen en depressie bij PD die worden onderzocht met behulp van beeldvormende technieken en klinische methoden.

Cognitieve beperkingen kunnen bij PD worden aangetoond binnen zowel de automatische als gecontroleerde informatieverwerking. Automatische informatieverwerking speelt een belangrijke rol in bekende situaties waarin een individu kan volstaan met bekende gedragspatronen. PD patiënten hebben specifiek moeite met het uitvoeren van reeds geleerde motorische en cognitieve vaardigheden en met het leren van nieuwe automatismen of vaardigheden. Feedback speelt een belangrijke rol bij het leren. Onderzoek gericht op de verwerking van feedback en op de invloed van een veranderde feedbackverwerking op het gedrag van PD patiënten is tot op heden niet vaak uitgevoerd.

Gecontroleerde informatieverwerking speelt daarentegen een belangrijke rol in nieuwe, onbekende situaties waarin een individu niet kan volstaan met bekende gedragspatronen. Over het algemeen wordt aangenomen dat cognitieve controle of executieve functies bestaan uit een aantal meer elementaire functies, zoals het houden van overzicht, plannen, inhibitie, cognitieve flexibiliteit en verdeelde aandacht. Beperkingen in deze meer elementaire functies zijn bij PD patiënten vaak aangetoond.

Depressie is een ander niet-motorisch symptoom dat vaak voorkomt bij PD. Het is echter lastig om de diagnose depressie bij PD patiënten te stellen. Dit wordt veroorzaakt doordat symptomen die bij PD horen ook bij depressie kunnen horen en andersom. Het gevolg is dat depressie bij PD kan worden onderschat en overschat. Voor de klinische praktijk geldt dat het belangrijk is om te bepalen welke items van depressieschalen worden beïnvloed door somatische of cognitieve beperkingen van PD.

Depressie kan ook een negatieve invloed hebben op de het cognitieve functioneren bij PD. Studies die tot op heden gericht waren op depressie en cognitie bij PD bevatten echter vele discrepanties en maakten vaak alleen gebruik van screeningsinstrumenten. Het is daarom van belang om de invloed van depressie op cognitie bij PD uitgebreider te onderzoeken.

In de studie die in *Hoofdstuk 2* wordt beschreven, wordt onderzocht in hoeverre de overlappende symptomen van PD en depressie kunnen worden geassocieerd met het dopaminerge dysfunctioneren van het striatum, die karakteristiek is voor PD.

Onze studie laat zien dat het dopaminerge dysfunctioneren van het striatum symptomen kan veroorzaken die ook kunnen worden gecategoriseerd als symptomen van depressie. Vooral cognitieve symptomen die worden gemeten met depressie schalen lijken te zijn gerelateerd aan het dopaminerge dysfunctioneren van het striatum, die karakteristiek is voor PD. Ook de motorische en de aan beloning gerelateerde symptomen lijken hiermee geassocieerd te zijn. Dit impliceert voor de kliniek dat wanneer depressieschalen worden gebruikt bij het vaststellen van de diagnose depressie men zich er van bewust moet zijn dat sommige symptomen bij PD kunnen horen.

Depressieschalen, zoals de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), meten zowel affectieve, cognitieve als somatische symptomen van depressie. Voor de klinische praktijk is het daarom van belang te onderzoeken in hoeverre de items van de MADRS motorische PD symptomen meten. Deze vraag wordt behandeld in *Hoofdstuk 3*.

Onze resultaten geven aan dat de MADRS meer dan alleen depressie meet. Vooral de items die slaapproblemen en vermoeidheid reflecteren kunnen worden beïnvloed door de motorische symptomen van PD. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met eerdere studies die aantoonde dat problemen in de nacht, zoals moeite met het omdraaien en het opstaan uit bed, vaak voorkomen bij PD. Ook vermoeidheid is een veel voorkomend fenomeen bij PD. Depressie en PD kunnen dus als gevolg van de symptomatische overlap niet worden beschouwd als twee verschillende syndromen. Het blijft echter wel belangrijk om een depressie bij PD patiënten te herkennen. Hierbij is het van belang om de antwoorden op de verschillende items van depressieschalen kwalitatief te beschrijven en daarnaast gebruik te maken van aangepast cut-off scores.

In *Hoofdstuk 4* worden studies gericht op automatische en gecontroleerde informatieverwerking bij PD gereviewed. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een veelomvattend mentale schema raamwerk, dat zowel motivationele als cognitieve elementen bevat.

Onze conclusie is dat cognitieve beperkingen bij PD, zowel binnen de automatische als gecontroleerde informatieverwerking, het gevolg zijn van een complexe interactie tussen het dopaminerge dysfunctioneren van de fronto-striatale circuits, compensatie mechanismen en behandelingen die zijn toegepast.

In ons dagelijks leven komt positieve feedback, die we ontvangen in reactie op onze handelingen, veelvuldig voor. Bij PD komen naast motorische symptomen echter ook beperkingen voor bij de verwerking van positieve feedbacks (beloning). De studie die wordt beschreven in *Hoofdstuk 5* richt zich op de consequenties van de dysfunctionerende fronto-striatale circuits voor de verwerking van positieve feedback.

Onze resultaten tonen aan dat bij gezonde controles het striatum betrokken is bij de verwerking van positieve feedback. Bij PD patiënten was het striatum niet betrokken bij de verwerking van positieve feedback. In plaats daarvan werd bij PD patiënten aangetoond dat de prefrontale cortex betrokken was bij de verwerking van positieve feedback. De verwerking van positieve feedback is dus gewijzigd bij PD en wordt gereflecteerd door een toegenomen prefrontale betrokkenheid.

In eerder onderzoek werd gesuggereerd dat de gevoeligheid voor positieve feedback geassocieerd is met het gedragskenmerk Novelty Seeking (NS). NS kan worden gedefinieerd als het neigen naar vrolijkheid of opwinding bij nieuwe stimuli, aanwijzingen voor mogelijke beloningen of mogelijke vermijding van straf, wat leidt tot frequent exploratief gedrag dat streeft naar mogelijke beloningen en het actief vermijden van eentonigheid en mogelijke straffen. In de studie die wordt beschreven in *Hoofdstuk 6* wordt onderzocht of PD patiënten een verminderde NS laten zien. Daarnaast werd onderzocht in hoeverre NS was geassocieerd met een gewijzigde verwerking van positieve feedback bij PD.

Onze resultaten laten zien dat NS bij gezonde controles inderdaad is gerelateerd aan de verwerking van positieve feedback door het striatum. PD patiënten tonen geen verminderde NS, echter NS is bij PD niet geassocieerd met de positieve feedback verwerking door het striatum. In plaats daarvan is NS bij PD patiënten geassocieerd met de positieve feedback verwerking door de prefrontale cortex, die compenseert voor een verminderde positieve feedback verwerking door het striatum. Dit suggereert dat het dysfunctioneren van de fronto-striatale circuits bij PD niet noodzakelijk hoeft te leiden tot gedragsveranderingen. In plaats daarvan worden gedragskenmerken gemanifesteerd door andere hersenstructuren.

De studie die wordt beschreven in *Hoofdstuk 7* onderzoekt gecontroleerde informatieverwerking bij PD door zich te richten op het initiëren van gedrag, alledaagse planning en het uitvoeren van meerdere taken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de recent ontwikkelde Cognitive Effort Test (CET). De CET is een relatief ongestructureerde visueel motorische taak die uit meerdere componenten bestaat. Naast het initiëren van gedrag, alledaagse planning en het uitvoeren van meerdere taken werd ook onderzocht in

hoeverre deze functies bij PD patiënten werden beïnvloed door meer elementaire executieve functies (bijvoorbeeld cognitieve flexibiliteit, inhibitie en werkgeheugen).

PD patiënten toonden in vergelijking met gezonde controles geen beperkingen in het initiëren van gedrag. Ze planden daarentegen wel om de verschillende taken van de CET sequentieel uit te voeren, in plaats van tegelijkertijd. Dit verschil in planning tussen PD patiënten en gezonde controles werd echter niet veroorzaakt door een specifieke planningsbeperking, maar lijkt eerder een compensatie te zijn voor een verminderde psychomotorische snelheid. Daarnaast werden de verschillende taken van de CET ook sequentieel, in plaats van tegelijkertijd, uitgevoerd door PD patiënten. De 'keuze' om taken op deze manier uit te voeren werd significant beïnvloed door een verminderde cognitieve flexibiliteit.

Depressie en cognitieve beperkingen zijn twee frequent geobserveerde niet-motorische symptomen bij PD. Vooral de executieve functies en het geheugen zijn aangedaan. Patiënten met een primaire depressie zonder PD tonen echter ook beperkingen in de executieve functies en het geheugen. Depressie zou daarom cognitieve beperkingen bij PD kunnen verergeren. Het doel van de studie die in *Hoofdstuk 8* wordt beschreven was daarom om te onderzoeken in hoeverre het cognitieve functioneren van PD patiënten wordt beïnvloed door depressie. Hierbij hebben we ons specifiek gericht op de executieve functies en het geheugen.

Onze resultaten lieten zien dat depressieve PD patiënten niet significant lager scoorden op de neuropsychologische tests voor executieve functies en geheugen dan niet-depressieve PD patiënten. Echter, depressieve PD patiënten rapporteerden wel significant meer executieve functiebeperkingen in dagelijks leven dan niet-depressieve PD patiënten. Depressie bij PD heeft dus vooral een negatieve invloed op de manier waarop cognitieve beperkingen worden ervaren. Daarnaast is het belangrijk op te merken dat er verschillende tests bestaan om gecontroleerde informatieverwerking in kaart te brengen. Deze tests zijn echter vaak gestructureerd en gestandaardiseerd, terwijl gecontroleerde informatieverwerking nodig is in ongestructureerde en ongestandaardiseerde situaties. Om meer kennis te vergaren over beperkingen in de gecontroleerde informatieverwerking bij PD en de invloed van depressie hierop zijn meer ongestructureerde tests nodig.

In *Hoofdstuk 9* worden de hierboven beschreven resultaten geïntegreerd en worden er conclusies getrokken. Onze studies laten zien dat PD een heterogene ziekte is, vele motorische, cognitieve en emotionele symptomen zijn geassocieerd of overlappen. Deze associaties komen zowel voor binnen domeinen van beperking als tussen domeinen van

beperking. Dit maakt dat het lastig is om te bepalen welke beperkingen bij PD primair zijn en welke secundair. Binnen het motorische en cognitieve domein tonen PD patiënten een deautomatisatie en beperkingen in de automatische informatieverwerking. Hiervoor compenseren PD patiënten echter door een toegenomen betrokkenheid van de prefrontale cortex. Dit suggereert dat de gecontroleerde informatieverwerking een grotere rol gaat spelen bij PD, terwijl de automatische informatieverwerking een kleinere rol gaat spelen. Deze verschuiving impliceert dat wanneer de automatische informatieverwerking beperkt is dat dit invloed zal hebben op de gecontroleerde informatieverwerking. Wat weer zou kunnen betekenen dat de beperkingen in de gecontroleerde informatieverwerking bij PD secundair zijn aan de beperkingen in de automatische informatieverwerking.

Depressie is een ander domein waar beperkingen kunnen worden aangetoond bij PD. Depressie kan een negatieve invloed hebben op het cognitieve functioneren van PD patiënten. Echter, cognitieve beperkingen en motorische symptomen beïnvloeden ook het meten van depressie bij PD met behulp van depressieschalen, aangezien deze symptomen ook onderdeel kunnen zijn van een primaire depressie. De diagnose depressie bij PD dient daarom zorgvuldig te worden vastgesteld.



