

University of Groningen

Visual hallucinations in Parkinson's disease

Meppelink, Anne Marthe

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:

2011

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

Citation for published version (APA):

Meppelink, A. M. (2011). *Visual hallucinations in Parkinson's disease: clinical and fMRI studies*. 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

DE ziekte van Parkinson (ZvP) is een progressieve aandoening van de hersenen waarbij zenuwcellen in de middenhersenen, die de neurotransmitter dopamine produceren, afsterven. Motore symptomen zoals tremor, bradykinesie, akinesie, rigiditeit en loopstoornissen staan op de voorgrond, terwijl ook non-motorsymptomen zoals depressie, autonome dysfunctie en dementie, veelvuldig voorkomen. Visuele hallucinaties (VH) komen voor bij 30-50% van patiënten met de ZvP. VH worden gedefinieerd als onwillekeurige visuele ervaringen tijdens waken, zonder visuele stimulatie van buitenaf. VH kunnen simpel zijn (bijv. geometrische figuren) of complex (objecten, personen). Patiënten met de ZvP ervaren hoofdzakelijk complexe VH, waarbij mensen, dieren en objecten worden gezien.

Het pathofysiologische mechanisme waardoor VH in de ZvP ontstaan is nog onbekend. Voorheen werden VH vooral gezien als bijwerking van dopaminerge medicatie, maar inmiddels is duidelijk dat ziektegerelateerde processen ook een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie. Het kerntema van dit proefschrift betreft onderliggende mechanismen van VH in de ZvP. Dit onderwerp werd onderzocht door te kijken naar de mogelijke associatie tussen gestoorde visuele perceptie, verminderde aandacht en VH. Met behulp van klinische tests onderzochten we of VH in de ZvP geassocieerd zijn met stoornissen in visuele perceptie en aandacht. Verder werd functionele MRI (fMRI) gebruikt om meer inzicht te krijgen in de onderliggende functionele cerebrale mechanismen in de ZvP met VH, gebruik makend van een visueel activatie paradigma. Tenslotte onderzochten we wat de invloed van farmacologische en niet-farmacologische interventies is op respectievelijk visuele verwerking in MP en VH in oogziekte.

Gestoorde visuele perceptie en aandacht

In **hoofdstuk 2 en 3** was onze hypothese dat VH in de ZvP sneller optreden bij patiënten met gestoorde visuele perceptie en aandacht. De patiënten die hebben deelgenomen aan deze studies hadden een vergelijkbaar opleidingsniveau en niveau van executief functioneren. Dit is van belang, omdat deze factoren de scores op testen van visuele attentie en perceptie kunnen beïnvloeden.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de snelheid waarmee gezonde vrijwilligers, Parkinsonpatiënten zonder VH en Parkinsonpatiënten met VH een opkomend beeld herkenden. Hiervoor keken de deelnemers keken naar plaatjes van dieren, objecten en mensen die langzaam tevoorschijn kwamen uit visuele ruis, waarbij ze aan moesten geven wanneer zij het plaatje herkenden. Alle deelnemers herkenden de plaatjes, maar Parkinsonpatiënten met VH waren significant langzamer in het herkennen van deze plaatjes, vergeleken met zowel Parkin-

sonpatiënten zonder VH als gezonde vrijwilligers. Bovendien hadden Parkinsonpatiënten met VH meer moeite om aandacht vast te houden, vergeleken met Parkinsonpatiënten zonder VH. Deze laatsten presteerden in deze aandachtstaak overigens weer minder goed dan gezonde vrijwilligers.

In **hoofdstuk 3** werden visuele waarneming van voorwerpen (objectperceptie) en ruimtelijke waarneming (spatiële perceptie) onderzocht in dezelfde patiënten. Parkinsonpatiënten met VH presteerden minder goed op testen van zowel object- als spatiële perceptie, hoewel de resultaten van slechts enkele testen significant afweken van Parkinsonpatiënten zonder VH en gezonde vrijwilligers. Gestoorde visuele objectperceptie en perceptie van ruimtelijke verhoudingen in Parkinsonpatiënten met VH was geassocieerd met een afname in het vasthouden van de aandacht.

Deze klinische studies ondersteunden onze hypothese dat VH in de ZvP geassocieerd zijn met stoornissen in visuele perceptie en aandacht. T.a.v. een mogelijke verklaring voor VH stelden we voor dat de verminderde snelheid waarmee Parkinsonpatiënten met VH de plaatjes die uit ruis tevoorschijn kwamen een afspiegeling is van een verstoring van zogenaamde “bottom-up” visuele verwerking. Dit zou, hypothetisch, kunnen leiden tot een toegenomen vraag naar “top-down” processen, resulterend in activatie van visuele representaties in het brein d.m.v. een soort overcompensatie, lijdend tot VH in de ZvP.

Functionele en anatomische beeldvorming in Parkinsonpatiënten met VH

Functionele MRI (fMRI) werd gebruikt om meer inzicht te krijgen in welke hersengebieden betrokken zijn bij het ontstaan van VH in de ZvP. Wij analyseerden cerebrale activatiepatronen voor en tijdens herkenning van de hierboven beschreven plaatjes die tevoorschijn komen uit ruis. Wij zochten naar verschillen in deze patronen tussen Parkinsonpatiënten met VH vergeleken met Parkinsonpatiënten zonder VH en gezonde vrijwilligers (**hoofdstuk 4**). Onze hypothese was dat Parkinsonpatiënten met VH verminderde activatie zouden hebben in ventrale visuele associatiecortices in de fase voordat de plaatjes werden herkend en toegenomen frontale en/of pariëtale activatie, wijzend op verhoogde top-down activatie bij onvolledige bottom-up informatie. Wij vonden inderdaad dat Parkinsonpatiënten met VH gekarakteriseerd werden door een patroon van verminderde activatie van de laterale occipitale cortex en de temporale visuele cortices voor herkenning van de plaatjes. In tegenstelling tot onze verwachting van verhoogde activatie bij Parkinsonpatiënten met VH vonden wij verlaagde activatie van een uitgebreider netwerk, inclusief de laterale prefrontale cortex. Dit betekent dat niet alleen corticale gebieden

betrokken bij relatief vroege stadia van visuele verwerking zijn aangedaan in Parkinsonpatiënten met VH, maar ook in latere verwerkingsstations. Het zijn deze latere verwerkingsstations die in andere studies verhoogde activatie tijdens hallucinaties lieten zien. Wel is het van belang om op te merken dat de Parkinsonpatiënten die deelnamen aan onze studie geen hallucinaties hadden tijdens het scannen.

Er werden geen verschillen gevonden tussen Parkinsonpatiënten zonder VH en gezonde vrijwilligers. Dit betekent dus dat er een specifiek verband bestaat tussen veranderingen in cerebrale activatie en VH en niet tussen deze veranderingen en de ZvP in het algemeen. Wij vonden geen argumenten voor compensatoire toename van activatie in Parkinsonpatiënten met VH en derhalve geen steun voor het idee dat Parkinsonpatiënten met VH meer afhankelijk zijn van toegenomen top-down verwerking tijdens visuele perceptie. Aangezien geen van de patiënten hallucineerde tijdens het scannen, zijn de geleidelijk zichtbaar wordende plaatjes een indirecte manier om functionele cerebrale veranderingen die geassocieerd zijn met VH te onderzoeken.

Ondanks de relatief verminderde activatie van de ventrale/laterale temporale cortex en een deel van de prefrontale cortex, kan nog steeds worden verwacht dat deze gebieden geactiveerd worden tijdens VH in deze patiënten. Activatie van zowel frontale cortex als visuele associatiecortices werd gezien tijdens VH in een patiënt met de ZvP en in patiënten met schizofrenie (Kataoka et al., 2008; Silbersweig et al., 1995). Activatie van de ventrale visuele associatiecortex tijdens VH werd ook getoond in patiënten met het Charles Bonnet Syndroom (waarbij patiënten slechtziend of blind zijn en last hebben van VH) (Ffytche et al., 1998).

Samenvattend kan gesteld worden dat ziekte-gerelateerde factoren zoals verstoorde visuele perceptie, weerspiegeld in corticale activatieafnames, een rol lijken te spelen in het ontstaan van VH in de ZvP. De oorzaak voor deze functionele stoornissen zou kunnen worden gezocht in de pathologie (depositie van Lewy lichaampjes), volumeveranderingen van de grijze stof (zie hieronder) of verminderde cholinerge innervatie (zie hieronder).

In **hoofdstuk 5** hebben wij Voxel Based Morphometry (VBM) gebruikt om te onderzoeken of de functionele verschillen tussen Parkinsonpatiënten met VH (van hoofdstuk 4) geassocieerd waren met structurele (d.w.z. van de grijze stof) veranderingen. Bovendien hebben wij onderzocht of er verschillen waren in grijze stof tussen Parkinsonpatiënten in het algemeen en gezonde vrijwilligers. In deze studie vonden wij geen verschillen tussen Parkinsonpatiënten met en zonder VH. Daarentegen toonden de Parkinsonpatiënten in het algemeen een afname van grijze stof in o.a. bilaterale prefrontale en pariëtale

cortices, vergeleken met de gezonde vrijwilligers. De meest uitgesproken afname van grijze stof volume werd gevonden in de linker pariëtale cortex in beide (niet-demente) patiëntengroepen. Dit resultaat was hemisfeer-specifiek en niet afhankelijk van de dominante kant van Parkinson-klachten.

Deze resultaten laten zien dat de eerder getoonde functionele storingen geen verband houden met verlies van grijze stof. Dit kan betekenen dat functionele verschillen tussen Parkinsonpatiënten met en zonder VH voorafgaan aan anatomische verschillen. De grijze stofreductie in juist de linker pariëtaalkwab zou een secundair effect kunnen zijn van ziekte van de basale ganglia. De basale ganglia aandoening leidt tot een verstoord rekruteren van intern gegenereerde motor programma's en daardoor afname van volgehouden doelgerichte bewegingen. Deze functionele verklaring is consistent met bevindingen van toegenomen grijze stof in de linker pariëtale cortex na intensief trainen van doelgerichte bewegingen (bijv. jongleren).

Farmacologische en niet-farmacologische interventies

Het tweede deel van dit proefschrift (hoofdstukken 6, 7 en 8) was gericht op therapeutische interventies in patiënten met VH. In **hoofdstuk 6** beschrijven wij de voorlopige resultaten van onze vervolgstudie naar een cholinerg effect op cerebrale activatie tijdens visuele object perceptie van hoofdstuk 4. Onze hypothese was dat de verminderde activaties in ventrale/laterale visuele associatiecortices in Parkinsonpatiënten met VH, vergeleken met zowel Parkinsonpatiënten zonder VH als gezonde vrijwilligers, mogelijk het gevolg zijn van een afgenomen cholinerge innervatie van deze gebieden. Dit idee is consistent met de gunstige effecten van cholinesterase-remmers, zoals rivastigmine, op VH in de ZvP en Parkinsondementie. De verwachting was daarom dat toediening van rivastigmine occipitale en temporale corticale activatie in Parkinsonpatiënten met VH zou kunnen 'normaliseren'. Hiertoe onderzochten wij cerebrale activatiepatronen met fMRI tijdens visuele perceptie in gezonde vrijwilligers en Parkinsonpatiënten met VH in twee sessies; een na toediening van placebo en een na toediening van rivastigmine (dubbel-blind, pseudogerandomiseerd design). Gezonde vrijwilligers toonden robuuste activatie van bilaterale fusiforme en linguale gyri na beide behandelingen, terwijl rivastigmine (vergeleken met placebo) resulteerde in activatietoename van de superior frontale gyrus, anterieure cingulate en insula.

Parkinsonpatiënten met VH toonden een minder robuuste activatie dan gezonden, zonder significante verschillen tussen de twee behandelingen. Echter, niet-significante toename van activatie werd gezien na toediening van rivastigmine (vergeleken met placebo) in bilaterale (para)hippocampus, posterior superior

frontale gyrus en striate en extrastriate visuele cortices. Dit laatste zou kunnen betekenen dat rivastigmine een ‘normalisatie’ geeft van gestoorde visuele cortex activatie in Parkinsonpatiënten met VH zoals we zagen in hoofdstuk 4. Uitbreiding van deze voorlopige resultaten is noodzakelijk om dit effect te bevestigen. In dit proefschrift presenteren we de eerste resultaten. De studie loopt nog.

In **hoofdstuk 7** beschrijven wij een kleine studie naar het effect van apomorfine op visuele perceptie en aandacht in Parkinsonpatiënten met VH. In deze studie zagen wij dat de contrastgevoeligheid toenam na toediening van apomorfine, mogelijk door stimulatie van retinale dopaminerge receptoren, terwijl tegelijkertijd de reactietijden in de selectieve aandachtstaak toenamen. Deze data leidden tot de hypothese dat apomorfine VH zou kunnen verminderen in Parkinsonpatiënten met vooral visueel perceptieve problemen, terwijl het VH zou kunnen verergeren in Parkinsonpatiënten met vooral aandachtsp Problemen.

In **hoofdstuk 8** beschrijven wij een blinde patiënte met visuele ervaringen die lijken op het Charles Bonnet Syndroom. Het ging om visuele sensaties van beweging en kleur die continu aanwezig waren. Wij lieten haar de aandacht richten op één van deze sensaties (kleur dan wel beweging) of op een controleconditie tijdens fMRI. Op deze manier konden we hersengebieden identificeren die betrokken waren bij de twee types visuele sensaties. Activatie in hersengebied V5, betrokken bij visuele perceptie van beweging, werd vervolgens gebruikt voor neuronavigatie om de positie te bepalen voor repetitieve transcraaniële magnetische stimulatie (rTMS). Wij vonden geen duidelijk effect van rTMS met inhibitoire frequentie na stimulatie van V5 noch van de primaire visuele cortex V1. Wel ondersteunt deze studie het idee dat hersengebieden betrokken bij kleur- en bewegingsperceptie geactiveerd werden op een top-down manier. Bovendien kan de beschreven procedure in de toekomst uitkomst bieden om doelgebieden voor rTMS te identificeren.

In **hoofdstuk 9** werden de resultaten van onze klinische en imaging studies in een breder perspectief geplaatst. We schetsen een uitgebreid model met mechanismen van en interacties tussen verstoorde visuele perceptie en attentie, mogelijk lijdend tot VH in de ZvP. Deze functionele netwerkbenadering berust op drie basisprincipes van cerebrale organisatie; 1) bottom-up en top-down verwerking, 2) modulatie (vanuit hersenstam en basale voorhersenen naar cortex en thalamus) en 3) selectie (binnen cortex - basale ganglia thalamus netwerken). Interacties tussen stoornissen in de ZvP van verwerking, modulatie en selectie van visuele stimuli worden beschreven op een functioneel anatomisch niveau, leidend tot een model over VH in Parkinson dat kan worden gebruikt als startpunt voor toekomstig onderzoek naar de pathogenese en

behandeling van VH in de ZvP.

Conclusie

Visuele hallucinaties (VH) in de ziekte van Parkinson zijn geassocieerd met stoornissen van visuele perceptie en verminderde aandacht. Verminderde activatie van visuele associatiecortices voor herkenning van beelden weerspiegelt de toegenomen gevoeligheid voor het ontstaan van VH in de ziekte van Parkinson. Deze VH-geassocieerde functionele defecten in Parkinsonpatiënten gingen niet gepaard met volumeverlies van grijze stof, maar zouden wel vooraf kunnen gaan aan deze anatomische veranderingen.

