

Nederlandse Samenvatting

Behorende bij het proefschrift

Cognitive Pathology in Parkinson's disease a cholinergic perspective

Door

Sygrid van der Zee

Nederlandse samenvatting

De ziekte van Parkinson is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. De ziekte kent een chronisch progressief karakter, wat inhoudt dat symptomen in ernst toenemen en zich nieuwe symptomen kunnen voordoen in het verloop van de ziekte. Het klinische beeld is complex en kenmerkt zich door zowel motorische als non-motorische symptomen. Veelvoorkomende motorische symptomen zijn bradykinesie (traagheid van bewegen), rusttremor, rigiditeit (stijfheid) en houdingsinstabiliteit. Hoewel de ziekte van Parkinson met name bekend staat als bewegingsstoornis, worden non-motorische symptomen frequent geobserveerd, waaronder vermoeidheid, slaapstoornissen, hallucinaties, stemmingsstoornissen, autonome functiestoornissen (bijvoorbeeld obstipatie en orthostatische hypotensie) en cognitieve stoornissen. Dit proefschrift is gericht op de cognitieve symptomen van de ziekte van Parkinson.

In 25-36% van nieuw gediagnosticeerde patiënten is al sprake van subtiele cognitieve stoornissen, ook wel mild cognitive impairment (PD-MCI) genoemd. PD-MCI komt frequenter voor naarmate het ziekteproces vordert en is een risicofactor voor het ontwikkelen van Parkinson dementie. Het klinische beeld van PD-MCI is heterogeen, waarbij vaak meerdere cognitieve domeinen zijn aangedaan. Met name tekorten in aandacht en het executief functioneren staan daarin voorop, maar ook kunnen stoornissen in het geheugen, de visuele perceptie en sociale cognitie voorkomen. De cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson hebben voor zowel de patiënt als diens partner een groot effect op de kwaliteit van leven.

De oorzaak van de cognitieve achteruitgang bij de ziekte van Parkinson is complex, waarbij veel factoren een rol spelen die samen verantwoordelijk zijn voor het klinische beeld. Hierin is een belangrijke rol weggelegd voor neurotransmitters, de signaalstoffen in de hersenen. Zo wordt de ziekte van Parkinson gekenmerkt door degeneratie van de substantia nigra pars compacta, een gebied in de middenhersenen dat bestaat uit dopamine producerende neuronen. Onderzoek heeft laten zien dat het tekort aan dopamine bij de ziekte van Parkinson gerelateerd is aan stoornissen in het cognitieve functioneren, met name op het domein van executief functioneren.

Naast dopamine speelt ook de neurotransmitter acetylcholine een belangrijke rol in het cognitief functioneren. Het cholinerge systeem, met acetylcholine als neurotransmitter, bestaat uit vier belangrijke celgroepen in de hersenen, die zorgen voor cholinerge projecties door het gehele brein. Met name de cellen in het basale voorbrein voorzien een groot deel van de hersenschors van acetylcholine.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat het cholinerge systeem is aangedaan bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Aangevoerd is dat met name patiënten in een later stadium van de ziekte

verminderde cholinerge activiteit laten zien, die op haar beurt samenhangt met de cognitieve achteruitgang bij de ziekte. Wat echter nog niet duidelijk is, is in hoeverre het cholinerge systeem al aangedaan is in het begin van de ziekte. Daarnaast weten we niet welke specifieke cholinerge hersengebieden aangedaan zijn bij de ziekte van Parkinson en wat de rol van deze gebieden is in het functioneren binnen de verschillende cognitieve domeinen. Dit proefschrift heeft als doel de rol van het cholinerge systeem bij de ziekte van Parkinson beter te begrijpen, met name in het geval van de cognitieve achteruitgang.

Om het cholinerge systeem in kaart te brengen wordt gebruik gemaakt van positron emission tomography (PET), een beeldvormende techniek waarbij een radioactieve tracer wordt toegediend om te bepalen waar in de hersenen de acetylcholine aanwezig is. **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift beschrijft de validatie van een recent ontwikkelde cholinerge tracer, [¹⁸F]Fluoroethoxybenzovesamicol ([¹⁸F]FEOBV). Deze tracer is eerder onderzocht bij gezonde controledeelnemers en bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, maar nog niet bij de ziekte van Parkinson. Om dit te onderzoeken zijn er 10 patiënten met de ziekte van Parkinson en 10 gezonde controle deelnemers gescand met de tracer. Wanneer deze twee groepen met elkaar vergeleken worden zien we bij de patiëntengroep een significant lagere tracerbinding in het achterste deel van de hersenen: de occipitale hersenschors en de posterieure delen van de temporaal en pariëtaal kwab. Dit is in lijn met vorige bevindingen met andere cholinerge tracers en de verwachte verdeling van acetylcholine in de hersenen. Daarnaast zijn 5 patiënten en 5 gezonde controles binnen twee weken nogmaals gescand met [¹⁸F]FEOBV PET om de test-hertestbetrouwbaarheid te onderzoeken. Dit is van belang om de tracer te kunnen gebruiken voor longitudinaal onderzoek. De resultaten laten een uitstekende test-hertestbetrouwbaarheid zien voor zowel de patiëntengroep als de gezonde controles. Concluderend laat dit onderzoek zien dat [¹⁸F]FEOBV een goede tracer is om het cholinerge systeem bij de ziekte van Parkinson in kaart te brengen, met een goede betrouwbaarheid voor longitudinaal onderzoek. In de volgende hoofdstukken wordt [¹⁸F]FEOBV toegepast om de relatie tussen de cholinerge innervatie en het cognitief functioneren bij de ziekte van Parkinson te onderzoeken.

Hoofdstuk 3 beschrijft het studieprotocol van de Dutch PARKinson Cohort (DUPARC) studie. De DUPARC studie is een prospectief cohortonderzoek naar de vroege fase van de ziekte van Parkinson, met als doel het beter karakteriseren van deze groep en het vinden en valideren van biomarkers voor ziekte subtypes, het verloop van de ziekte en de onderliggende pathologie. In totaal worden 150 *de novo* patiënten met de ziekte van Parkinson geïncludeerd. Dit zijn patiënten die net gediagnosticeerd zijn en nog geen medicatie voor de behandeling van de ziekte hebben gekregen. De metingen vinden plaats gelijk na diagnose (baseline meting), 1 jaar en 3 jaar na baseline, met de

intentie om deze groep voor een nog langere periode te volgen. De studie focust zich op drie domeinen binnen de ziekte van Parkinson: (1) het cognitief functioneren, (2) de rol van de darmflora en (3) visuele functies en retina degeneratie. Het eerste domein, het cognitief functioneren, is met name van belang voor dit proefschrift. Primaire doelen binnen dit domein zijn het onderzoeken van de cognitieve achteruitgang in de vroege fase en de rol van het cholinerge systeem in deze cognitieve achteruitgang.

In **hoofdstuk 4** worden de eerste bevindingen van de DUPARC studie beschreven. De rol van het cholinerge systeem bij de ziekte van Parkinson is eerder met name onderzocht in patiënten in een meer gevorderd stadium van de ziekte. In hoeverre het cholinerge systeem al in de vroege fase is aangedaan is nog onbekend. Het doel van deze studie is om de cholinerge innervatie bij *de novo* patiënten te onderzoeken en daarbij onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder cognitieve tekorten. In totaal zijn 57 *de novo* patiënten en 10 gezonde controled deelnemers meegenomen in dit onderzoek. Alle deelnemers kregen een MRI en een cholinerge [¹⁸F]FEOBV PET scan en de patiënten ondergingen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek om het cognitief functioneren in kaart te brengen. Op basis van het neuropsychologisch onderzoek werd onderscheid gemaakt tussen patiënten met (PD-MCI) en zonder cognitieve tekorten. Vervolgens zijn de cholinerge PET scans van beide groepen vergeleken met de scans van gezonde controled deelnemers. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat bij bijna 30% van de patiënten al sprake was van milde cognitieve tekorten. Hierin stonden met name tekorten in het geheugen en het executief functioneren voorop, maar ook de aandacht en het visueelruimtelijk functioneren bleek frequent aangedaan. De analyse van de cholinerge PET scans laat zien dat al in de vroege fase van de ziekte er veranderingen zijn in de cholinerge innervatie. Beide patiëntengroepen lieten verminderde cholinerge innervatie zien in het achterste deel van de hersenschors. Een opmerkelijke bevinding was dat – naast de verminderde cholinerge activiteit achter in de hersenen – ook een hogere cholinerge activiteit werd gevonden, die meer centraal en voor in de hersenen werd waargenomen. Deze hogere activiteit werd met name bij patiënten zonder cognitieve tekorten gezien en was maar in mindere mate aanwezig bij de PD-MCI groep. Dit laatste wijst mogelijk op een compensatiemechanisme van het cholinerge systeem dat betrokken is bij het cognitief functioneren en vroege cognitieve achteruitgang.

Hoofdstuk 5 en **Hoofdstuk 6** van dit proefschrift betreffen onderzoeken die uitgevoerd zijn aan de Universiteit van Michigan, Verenigde Staten. In deze studies is gekeken naar het cholinerge systeem bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een meer gevorderd stadium met een ziekte duur van gemiddeld 5-6 jaar. Eerder onderzoek heeft laten zien dat het cholinerge systeem is aangedaan bij deze groep. Maar kennis over welke hersengebieden dit betreft ontbreekt nog. Daarnaast is het nog

niet duidelijk in hoeverre de degeneratie van het cholinerge systeem een rol speelt bij specifieke cognitieve domeinen. Deze twee hoofdstukken onderzoeken de rol van het cholinerge systeem in de verschillende cognitieve domeinen op het niveau van specifieke hersengebieden. In totaal zijn 86 patiënten met de ziekte van Parkinson geïnccludeerd. Deze patiënten hebben een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek gehad om het cognitief functioneren te evalueren. Daarnaast is er van iedere patiënt een cholinerge [¹⁸F]FEOBV PET scan gemaakt om de cholinerge innervatie in de hersenen in kaart te brengen.

In **hoofdstuk 5** zijn allereerst de scores op de neuropsychologische testen omgezet in standaardscores (zogenoemde z-scores) waarmee de testscore ten opzichte van een gezonde controlegroep wordt uitgedrukt. Er is een gemiddelde z-score berekend voor ieder cognitief domein (geheugen, aandacht, executief functioneren, taal en visueelruimtelijk functioneren). Vervolgens is er per domein gekeken naar waar in de hersenen de cognitieve score correleert met de mate van cholinerge innervatie. De resultaten lieten zien dat in deze groep met meer gevorderde ziekte van Parkinson ongeveer 45% van de patiënten milde cognitieve tekorten liet zien, met name in de cognitieve domeinen van het geheugen, de aandacht en het executief functioneren. De cholinerge innervatie over de hele hersenschors genomen correleerde positief met de prestatie op deze drie domeinen; een lagere cognitieve score hangt samen met minder cholinerge activiteit in de hersenschors. Gekeken naar de specifieke hersengebieden vonden we een vergelijkbaar topografisch cholinerg profiel voor de verschillende cognitieve domeinen. Met andere woorden, op het niveau van het cholinerge systeem zijn het grotendeels dezelfde hersengebieden die betrokken zijn bij de verschillende cognitieve domeinen. Betrokken hersengebieden betreffen met name de meer frontaal en centraal gelegen gebieden en niet zozeer de achterste hersenschors zoals eerder werd gedacht.

In **hoofdstuk 6** is de relatie tussen het cognitief functioneren en de cholinerge innervatie onderzocht vanuit een cholinerg perspectief met behulp van een principal component analyse. Een principal component analyse is een data gedreven techniek die wordt gebruikt om de hoeveelheid variabelen te reduceren tot een aantal hoofdcomponenten (de principal components). In dit onderzoek wordt deze techniek toegepast om het aantal kleine hersengebieden waarin de cholinerge innervatie is gemeten met [¹⁸F]FEOBV PET te reduceren en samen te voegen tot een aantal grotere gebieden op basis van de onderlinge samenhang. De resultaten laten zien dat de data gegroepeerd kan worden in zeven hoofdcomponenten: (1) achterste hersenschors, (2) subcorticale gebieden, (3) centraal en cingulum regio, (4) frontale hersenschors, (5) rechter frontaal en temporale regio, (6) de kleine hersenen en (7) linker temporale regio. Van deze zeven hersengebieden hangen drie gebieden sterk samen met het cognitief functioneren. Dit betreft de (3) centraal en cingulum regio, (5) de rechter frontaal en temporaal regio en (7) de linker temporaal regio. De eerstgenoemde, de centraal en cingulum regio, is een gebied wat specifiek is voor de ziekte van Parkinson en niet naar voren

komt bij een vergelijkbare principal component analyse bij gezonde controled deelnemers. Dit hoofdcomponent liet tevens de sterkste correlatie zien met het functioneren op meerdere cognitieve domeinen. Samengenomen laat dit onderzoek zien dat het cholinerge systeem mogelijk een belangrijke rol speelt in de neurale netwerken in de hersenen onderliggend aan het cognitief functioneren bij de ziekte van Parkinson en dat de centrale en cingulum regio hierin mogelijk een belangrijk knooppunt is.

Dit proefschrift besluit met een algemene discussie waarin bovengenoemde resultaten worden samen genomen, de klinische implicaties worden beschreven en suggesties worden gedaan voor toekomstig onderzoek.

Samenvattend wordt in dit proefschrift met behulp van cholinerge [¹⁸F]FEOBV-PET beeldvorming meer inzicht gegeven in de rol van het cholinerge systeem in de cognitieve achteruitgang bij de ziekte van Parkinson, zowel in de vroege fase van de ziekte als bij verder gevorderde patiënten. Het cholinerge systeem blijkt al in de vroege fase te zijn aangedaan, waarbij niet alleen cholinerge degeneratie aanwezig is, maar ook een toename in cholinerge activiteit wordt gevonden. Dit laatste kan wijzen op een cholinerg compensatiemechanisme gerelateerd aan het cognitief functioneren. In een meer gevorderd stadium van de ziekte zien we dat cholinerge innervatie in met name centraal en frontaal gelegen hersengebieden een belangrijke rol speelt bij de cognitieve achteruitgang. Deze bevindingen dragen bij aan een beter begrip van de pathofysiologie van het cognitief functioneren bij de ziekte van Parkinson en geven aangrijpingspunten voor nieuwe ontwikkelingen in de klinische praktijk en toekomstig wetenschappelijk onderzoek.