

CHAPTER 8

NEDERLANDSE SAMENVATTING

ZIEKTE VAN PARKINSON

De idiopathische ziekte van Parkinson (ZvP) is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte. Het klinische beeld van de ZvP kenmerkt zich door motorische symptomen, zoals bradykinesie (traagheid en verminderde amplitude van bewegen), akinesie (bewegingsarmoede), rusttremor, rigiditeit en houdingsinstabiliteit. Voorts kunnen er zich een variëteit aan niet-motorische symptomen voordoen, zoals cognitieve stoornissen, neuropsychiatrische stoornissen (bijv. stemmingsstoornissen en hallucinaties), autonome disfuncties (bijv. orthostatische hypotensie), slaapstoornissen en vermoeidheid. Deze niet-motorische symptomen kunnen het zelfstandig functioneren van patiënten echter sterk belemmeren, evenals hun relatie met naasten. De Parkinsonistische symptomen worden hoofdzakelijk veroorzaakt door een progressieve degeneratie van dopamineproducerende neuronen in de substantia nigra en ventrale tegmentum, welke onderdeel uitmaakt van de basale ganglia. Daarnaast spelen veranderingen in noradrenerge, serotonerge en cholinerge transmittersystemen ook een rol in de etiologie van de de ZvP. De substantia nigra en ventrale tegmentum maken deel uit van de frontostriatale netwerken, waarin dopamine onmisbaar is. Binnen deze netwerken kan men een scheiding aanbrengen tussen het sensomotorische netwerk dat vooral van belang is voor motorisch functioneren, het associatieve-cognitieve netwerk dat betrokken is bij cognitieve en executieve functies en het limbische netwerk dat betrokken is bij het reguleren van emoties en besluitvorming. Wanneer bij patiënten met de ZvP de dopamineproductie afneemt zal dit dus niet alleen resulteren in problemen op het gebied van motorisch functioneren, maar ook op het gebied van cognitief functioneren en gedrag. Hierbij is de cognitieve achteruitgang het grootst wanneer er in het brein behalve een afname van dopamine, ook sprake is van een niet optimaal functionerend cholinerg systeem.

COGNITIEVE STOORNISSEN BIJ PATIËNTEN MET DE ZVP

Bij 25% van de patiënten met de ZvP is sprake van milde cognitieve stoornissen, die vaker voorkomen naarmate het ziekteproces vordert. Aan de definitie van milde cognitieve stoornissen (MCI) wordt volgens de Movement Disorders Task Force voldaan als er sprake is van 1) een geleidelijke verslechtering van cognitief functioneren, zoals gerapporteerd door de patiënt, naaste of behandelaar, 2) objectieve cognitieve stoornissen zoals gemeten met neuropsychologische testen of screeninginstrumenten voor algemeen cognitief functioneren en 3) wanneer de stoornissen niet substantieel interfereren met het dagelijks functioneren. Verder wordt er een onderscheid gemaakt tussen MCI waarbij er stoornissen geobjectiveerd worden in een of meerdere cognitieve domeinen ("single versus multiple domain") en tussen types waarbij er al dan niet sprake is van

geheugenstoornissen (“amnestic versus non-amnestic”). Uit onderzoek blijkt dat niet-amnestische MCI vaker voorkomt dan amnestische MCI binnen de groep patiënten met de ZVP, waarbij stoornissen in executieve functies (EF) het meest voorkomen.

EXECUTIEVE FUNCTIES

Zoals beschreven komen cognitieve stoornissen en in het bijzonder stoornissen in de executieve stoornissen vaak voor bij patiënten met de ZvP vanwege toenemend disfunctioneren van dopaminerge frontostriatale netwerken in het brein. Executieve stoornissen kunnen zich al manifesteren in de beginfasen van de ziekte en worden soms al vastgesteld op het moment van diagnose.

EF zijn hogere orde functies die ons in staat stellen om doelgericht te handelen, realistische doelen te stellen en ons gedrag aan te passen aan veranderende omstandigheden. Vooral in nieuwe, niet-routinematige en complexe situaties wordt er een beroep gedaan op EF. In dit proefschrift worden EF als volgt gedefinieerd: *zelfinzicht, het kunnen stellen van realistische en concrete doelen, planning van benodigde deelstappen, initiatiefname, het monitoren van eigen gedrag, het kunnen inhiberen van gedrag dat niet tot het doel leidt, flexibiliteit en strategisch gedrag* ofwel het kunnen generaliseren van succesvol gedrag naar andere, soortgelijke situaties.

DIAGNOSTIEK VAN EXECUTIEVE FUNCTIES

Neuropsychologische tests worden veelal gebruikt voor het objectiveren van stoornissen in EF. Deze tests worden afgenomen in een gestandaardiseerde setting, waarbij mogelijke bronnen van externe afleiding worden geminimaliseerd. Dit bemoeilijkt echter het in kaart brengen van EF, omdat er op deze functies juist een beroep wordt gedaan in nieuwe, niet-routinematige, complexe en ongestructureerde situaties. De ecologische validiteit van standaard neuropsychologische taken (bijv. Trailmaking Test en Stroop Kleur-Woord test) wordt daarom laag geschat. Het gebruik van de testbatterij Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) wordt daarentegen vanwege een hogere ecologische validiteit aangeraden. Vragenlijstonderzoek is een andere, meer subjectieve methode om EF in kaart te brengen. Middels vragenlijsten (bijv. Dysexecutive syndrome vragenlijst - DEX) kan men de mate en ernst bepalen waarin patiënten en hun naasten executieve stoornissen bemerken in het dagelijks leven. Mogelijk wordt op deze manier een meer realistische kijk verkregen op executieve problemen dan middels afname van neuropsychologische tests, omdat de lijsten rechtstreeks vragen naar de beleving van deze problemen in het dagelijks functioneren.

EF EN DE RELATIE MET DAGELIJKS FUNCTIONEREN EN KWALITEIT VAN LEVEN

Uit onderzoek is bekend dat er verscheidene executieve stoornissen voor kunnen komen bij patiënten met de ZvP. Problemen met het bewust sturen van de aandacht, flexibiliteit, planning, inhibitievermogen, probleemoplossend vermogen, multitasken, besluitvormingsprocessen en sociale cognitie worden het meest beschreven. Het zijn juist deze functies die essentieel zijn om dagelijkse activiteiten te kunnen plannen, organiseren en uit te voeren. Het zelfstandig functioneren van patiënten met de ZvP die eveneens kampen met stoornissen in EF wordt daardoor ernstig belemmerd en heeft een lagere kwaliteit van leven tot gevolg.

NEUROPSYCHOLOGISCHE BEHANDELING

De Wereldgezondheidsorganisatie stelt in haar ICF (International Classification of Functioning) model dat een ziekte het functioneren van een patiënt op verschillende niveaus beïnvloedt: op functieniveau, activiteitsniveau en participatieniveau. Neuropsychologische behandeling helpt patiënten om te gaan met de cognitieve, emotionele, sociale en gedragsmatige gevolgen van (niet-aangeboren) hersenletsel en waar mogelijk deze gevolgen in te perken. Cognitieve revalidatie is onderdeel van neuropsychologische behandeling en bestaat doorgaans uit psycho-educatie, het maken van aanpassingen in de leefomgeving van een patiënt en cognitieve training. Cognitieve training onderscheidt trainingen op drie niveaus: functietraining (middels herhaalde oefening van taken trachten onderliggende functies te verbeteren), vaardigheidstraining (herhaalde oefening van specifieke dagelijkse taken met als doel de uitvoer van deze specifieke taken te verbeteren) en strategietraining (gebruik maken van intacte cognitieve functies om strategieën ter compensatie van cognitieve stoornissen aan te leren). Strategietraining overstijgt het niveau van functie- en vaardigheidstraining en richt zich van alle typen training het meest op het verbeteren van het participatieniveau. In recente literatuur wordt voornamelijk strategietraining effectief bevonden en aanbevolen als behandeloptie voor patiënten met niet-aangeboren hersenletsel en executieve stoornissen. Voor patiënten met de ZvP maakt cognitieve revalidatie echter nog geen deel uit van de standaard behandelopties, terwijl zij eveneens worden gehinderd door executieve stoornissen in het dagelijks leven.

In de these die voor u ligt staan twee hoofdvragen centraal. De eerste vraag is diagnostisch van aard: in een groep patiënten met de ZvP wordt onderzocht welke stoornissen in EF kenmerkend zijn, op welke manier diagnostiek ingezet kan worden om deze stoornissen in kaart te brengen en hoe deze stoornissen interfereren in het dagelijks functioneren. Hierbij werd de hypothese gesteld dat de

aard van de stoornissen in EF gelijkenis toont met apathie en deels verklaard kan worden door onderliggende traagheid van informatieverwerking bij motorische en cognitieve processen. De tweede vraag richt zich op behandeling van executieve stoornissen: kan cognitieve behandeling tot verbetering kan leiden van executieve stoornissen in het dagelijks leven voor patiënten met de ZvP. Hierbij wordt verwacht dat een cognitieve behandeling bestaande uit strategische training (ReSET) effectiever is dan een behandeling gericht op training van specifieke cognitieve functies (Cogniplus).

Het primaire doel van de studie zoals beschreven in **hoofdstuk 2** was om te onderzoeken of mentale traagheid (bradyfrenie) onderscheiden kan worden van motorische traagheid (bradykinesie) bij patiënten met de ZvP. Met het begrip bradykinesie wordt in deze studie specifiek de traagheid van bewegen bedoeld (en niet verminderde amplitude). Deze vraag werd onderzocht met gebruik van een eenvoudige reactietijdataak (Vienna Test Systeem), waarbij de respons gescheiden werd in een mentale component (reactietijd) en een motorische component (motorische tijd). Indien mentale traagheid werd geobjectiveerd, vormde een tweede vraag in hoeverre mentale traagheid bij patiënten met de ZvP een voorspeller is van de prestaties op neuropsychologische tests. Verrassend genoeg werden er geen significante verschillen gevonden tussen de motorische tijden van patiënten en gezonde controles. De reactietijden van patiënten waren wel significant trager dan die van de gezonde controles. Op basis van deze uitkomsten concludeerden we dat patiënten met de ZvP behalve motorische traagheid inderdaad mentale traagheid kunnen vertonen. Verder bleek dat binnen de patiëntengroep reactie- en motorische tijden niet correleerden met klinisch maten van ziekte-ernst (H&Y en UPDRS-III). Mentale traagheid vormde geen voorspeller voor patiënten hun prestaties op neuropsychologische tests. De motorische tijden waren wel een voorspeller voor de prestatie op twee aandachtstests (TMT A en Stroop Kleur-Woord/Kleurkaart ratio). Dit impliceert dat er voor Parkinsonpatiënten bij de interpretatie van resultaten op deze tests rekening gehouden dient te worden met eventuele motorische traagheid, omdat dit de resultaten kan vertroebelen.

In **hoofdstuk 3** werd onderzocht in een groep niet dementerende patiënten met de ZvP of er een relatie bestaat tussen de uitkomsten van objectieve maten voor EF (neuropsychologische tests) en de uitkomsten van subjectieve maten (vragenlijsten) voor EF. Daarnaast werd onderzocht of executieve stoornissen (gemeten met objectieve dan wel subjectieve maten) een voorspeller zijn voor het niveau van participatie en de kwaliteit van leven van patiënten met de ZvP. De resultaten lieten zien dat er geen significante correlaties gevonden werden tussen uitkomsten van objectieve en subjectieve maten voor EF. Hieruit concludeerden we dat beide typen maten informatie verschaffen vanuit een ander perspectief en elkaar aanvullen. Bovendien leveren beide typen maten een unieke

bijdrage aan het voorspellen van het participatieniveau en de kwaliteit van leven van patiënten met de ZvP. Daarnaast kwamen sekse en ernst van de ziekte als matige voorspellers naar voren.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht of er legitieme redenen zijn om strategietraining niet als standaard behandeloptie aan te bieden voor patiënten met de ZvP met executieve stoornissen. Allereerst werd onderzocht of patiënten met de ZvP verschillen van patiënten met niet-aangeboren hersenletsel (NAH) in termen van hun cognitieve en executieve profiel (prestatie op neuropsychologische tests) en in termen van hun behoeften en vragen voor behandeling gericht op executieve stoornissen (individuele behandeldoelen). Beiden groepen ondergingen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek. Daarnaast werden patiënten hun doelen geclassificeerd in domeinen van EF en erna in domeinen van algemeen dagelijks functioneren en participatie. Uit de resultaten komt naar voren dat de patiëntengroepen een vergelijkbaar cognitief en executief profiel laten zien en vergelijkbare doelen stellen. Patiënten met de ZvP stelden meer doelen gerelateerd aan “time management” (aspect van EF) en “huishouden en tuinieren” (domeinen dagelijks functioneren) dan patiënten met NAH. Verder waren er geen significante verschillen tussen beide groepen. Concluderend, werden er geen argumenten gevonden voor de aanname dat patiënten met de ZvP niet kunnen profiteren van strategietraining voor executieve stoornissen.

Hoofdstuk 5 beschrijft een review over cognitieve revalidatie bij patiënten met de ZvP. Er werden negen studies geschikt bevonden om te includeren, die in de periode 2009 tot en met 2013 zijn uitgevoerd. In het bijzonder is er aandacht besteed aan de mate waarin de onderzochte cognitieve behandelingen zich richtten op het verbeteren van EF, aangezien deze executieve stoornissen bij de ZvP op de voorgrond staan. De afzonderlijke studies zijn beoordeeld op basis van methodologische kwaliteit en effectiviteit. Daarnaast werden de cognitieve behandelingen geclassificeerd op basis van het type training dat centraal stond in de behandeling (functietraining, vaardigheids- en/of strategietraining). Ook de uitkomstmaten werden gecategoriseerd in drie categorieën, gebaseerd op het ICF model: maten op functieniveau, activiteiten/participatieniveau en maten gerelateerd aan persoonlijke factoren. Uit de resultaten blijkt dat de meerderheid van de studies van goede methodologische kwaliteit is en dat de beschreven behandelingen leiden tot een verbetering van het cognitief functioneren in termen van een verbeterde prestatie op neuropsychologische tests (functieniveau). Echter, zowel de behandelingen als de uitkomstmaten beperken zich in de meeste studies tot meten op functieniveau. Er is daarom nog onvoldoende inzicht in de mate waarin de gevonden effecten generaliseren naar het dagelijks functioneren. Voorts werd er relatief weinig specifieke aandacht gericht op het verbeteren van EF (in het dagelijks leven). Omdat strategietraining voor executieve stoornissen effectief is gebleken voor patiënten met NAH, stellen we dat toekomstig onderzoek nodig is om uit te zoeken in hoeverre strategietraining ook effectief is voor het verbeteren

van executief functioneren in het dagelijks leven, participatie in maatschappelijke domeinen en de kwaliteit van leven van patiënten met de ZvP.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een RCT naar de effectiviteit van ReSET; a Strategic Executive Treatment (strategietraining) in vergelijking met een gecomputeriseerde functietraining (Cogniplus) bij een groep patiënten met de ZvP. Twee weken (nameting) en drie tot vijf maanden (follow-up) na de behandeling, rapporteerden patiënten in beide groepen een vooruitgang in de gestelde doelen en rapporteerden ze minder klachten omtrent executief functioneren in het dagelijks leven. Alleen ten tijde van de nameting was deze subjectief ervaren vooruitgang significant groter in de ReSET groep dan voor de patiënten in de Cogniplus groep. De naasten van patiënten in beide groepen rapporteerden na de behandeling echter niet een ervaren afname van de executieve problemen in het dagelijks functioneren van de patiënt. Daarom werd gesteld dat de gerapporteerde vooruitgang van patiënten geïnterpreteerd zou kunnen worden als een toename van *self-efficacy* (vertrouwen dat iemand heeft in zijn/haar vermogen om specifiek gedag uit te voeren), dat blijkbaar voor diens naasten niet concreet observeerbaar was in het dagelijks functioneren. Zowel ReSET als Cogniplus brachten geen veranderingen teweeg op participatieniveau en in de kwaliteit van leven. Dit betekent dat, in tegenstelling tot voor patiënten met NAH, er onvoldoende bewijs werd gevonden voor de hypothese dat strategietraining effectiever is dan functietraining voor het verbeteren van executief functioneren in het dagelijks leven, participatieniveau en de kwaliteit van leven van patiënten met de ZvP. Voor toekomstig onderzoek is het van belang om meer inzicht te krijgen in welke subgroep van patiënten met de ZvP en executieve stoornissen het meest profiteert van welk type behandeling, in termen van verbetering in het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven.

Deze these besluit met een algemene discussie in **hoofdstuk 7**, waarin de nadruk ligt op de implicaties van onze studies voor de klinische praktijk. Voorts worden er aanbevelingen beschreven voor toekomstig onderzoek, gebaseerd op de klinische inzichten die wij verkregen hebben tijdens de uitvoering van de studies zoals beschreven in de afzonderlijke hoofdstukken.