

## Nederlandse samenvatting

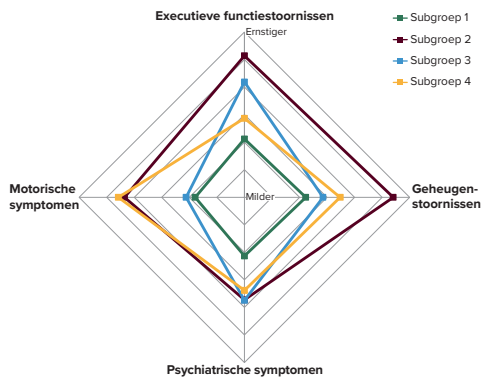
De ziekte van Parkinson (ZvP) is een neurologische bewegingsstoornis die bij ongeveer 1-3% van de mensen ouder dan 60 jaar vóórkomt. Het is een neurodegeneratieve ziekte; dat wil zeggen, een ziekte waarvan de ernst in de loop van de tijd toeneemt. De symptomen waarop de waarschijnlijkheidsdiagnose is gebaseerd zijn de zogenoemde ‘motorische symptomen’: traagheid van bewegen (*bradykinesie*), stijfheid (*rigiditeit*) en trillen van de ledematen in rust (*rusttremor*). Het ziekteproces van de ZvP heeft als bekendste gevolg dat cellen die de signaalstof *dopamine* produceren in de *zwarte kern* of *substantia nigra*, een hersenstructuur in het midden van de hersenen, doodgaan. Er is vooralsnog geen manier om deze celdood met een hersenscan vast te stellen en de diagnose ZvP kan dan ook pas na de dood met volledige zekerheid worden bevestigd. De ZvP lijkt de hersenen echter op veel meer vlakken te beïnvloeden, van celdood in de zenuwcellen van de hersenen (*grijze stof*) tot aantasting van diverse stoffen die informatie overdragen tussen zenuwcellen (*signaalstofsyste men* of *neurotransmittersystemen*). Het is dan ook niet verassend dat de symptomen van de ZvP veel breder reiken dan alleen problemen in het bewegingsapparaat. Zo worden ook niet-motorische symptomen gezien, waaronder stoornissen van het autonome zenuwstelsel, slaapstoornissen, psychiatrische stoornissen en stoornissen in het denkvermogen – ook wel cognitieve functiestoornissen genoemd. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had tot doel om meer inzicht te krijgen in de aard en behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ZvP.

## De profielen van cognitief functioneren in de ZvP

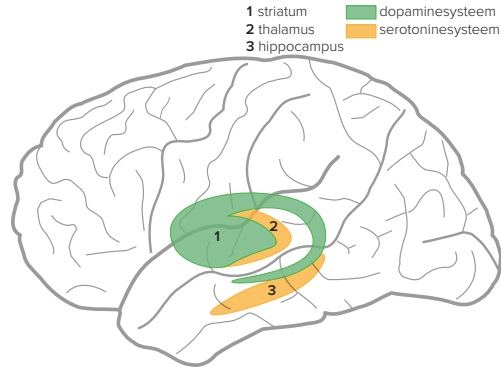
Mensen met de ZvP kunnen al vroeg tijdens het beloop van de ziekte problemen in het denkvermogen gaan merken. Onderzoek heeft aangetoond dat, op het moment dat de diagnose wordt gesteld, tot een kwart van de mensen al één of meer cognitieve functiestoornissen heeft. Over het algemeen komen deze stoornissen voornamelijk in de executieve functies voor. Deze paraplueterm verwijst naar ‘superviserende’ functies van het denkvermogen, zoals het vermogen tot aandacht verdelen, gedrag remmen, flexibel schakelen, plannen en multi-taken. Andere cognitieve problemen die zich des te meer later gedurende het ziekteverloop manifesteren bij de ZvP, komen voor in het geheugen, op het vlak van de aandacht en snelheid van denken, en binnen de visueel-ruimtelijke functies (belangrijk voor het waarnemen en verwerken van ruimtelijke informatie). Uiteindelijk lijken de voortschrijdende ziekteprocessen ervoor te zorgen dat de ruime meerderheid van mensen met de ZvP zodanig ernstige en gevarieerde cognitieve problemen ontwikkelt dat er kan worden gesproken van parkinsondementie. Parkinsondementie geeft grote problemen in het alledaags functioneren en wordt in verband gebracht met andere psychische symptomen. Hoewel er al veel bekend is over de uitingsvorm en het beloop van cognitieve functiestoornissen bij de ZvP, mist er kennis over de grote verschillen *tussen* patiënten met deze problemen: het lijkt toch net wat complexer te liggen.

Het cognitieve ‘profiel’ van de ZvP – d.w.z. de gebieden waarop problemen worden ervaren – verschilt fors van persoon tot persoon. De executieve functiestoornissen staan lang niet bij elke persoon met de ZvP op de voorgrond en waar de ene persoon met de ZvP jaren na de diagnose nog weinig klachten ervaart, kan de andere persoon al na enkele jaren parkinsondementie ontwikkelen. Onderzoek heeft al aangetoond dat mensen met enkel executieve functiestoornissen een betere prognose hebben dan mensen die voornamelijk geheugenstoornissen en problemen in de visueel-ruimtelijke verwerking hebben. Ook lijkt het type motorische symptomen een voorspellende rol te hebben: mensen met balans- en loopstoornissen bij de ZvP lijken een grotere kans op cognitieve achteruitgang te hebben ten opzichte van mensen die voornamelijk last van *rusttremor* hebben. Het vermoeden is dat gedeelde onderliggende ziekteprocessen bijdragen aan bepaalde profielen van cognitieve functiestoornissen, maar hier is tot op heden nog beperkt zicht op.

In de onderzoeken die beschreven staan in **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** onderzochten wij een groep parkinsonpatiënten die op de polikliniek bewegingsstoornissen van het Amsterdam UMC locatie VUmc waren geweest. Het doel was om meer zicht te krijgen op de variatie in cognitieve functiestoornissen en de bijdrage van verschillende onderliggende ziekteprocessen. Wij voerden in het onderzoek in **hoofdstuk 2** een analyse uit die de volledige groep van 226 parkinsonpatiënten opsplijste op basis van de ernst en het profiel van cognitieve problemen: een *clusteranalyse*. Op basis van deze analyse vonden wij vier verschillende



**Figuur 1** De vier subgroepen met verschillende symptoomprofielen (**hoofdstuk 1**). Hoe verder van het midden van de figuur, hoe ernstiger de symptomen.



**Figuur 2** Schematische weergave van de gebieden van de signaalstofsysteem die we in deze gebieden hebben gemeten.

subgroepen (Figuur 1). Groep 1 was relatief jong en gezond en groep 2 was relatief ouder met ernstige symptomen op verschillende vlakken. Daarnaast vonden wij twee groepen (3 en 4) met dezelfde leeftijd en ziektestadium, maar die verschillende profielen van cognitieve problemen hadden. Groep 3 had voornamelijk problemen in de executieve functies, waar groep 4 juist meer problemen had in het geheugendomein. Ook had groep 4 ernstigere motorische symptomen. Deze resultaten doen vermoeden dat de ZvP niet één ziektebeloop kent, maar verschillende – welke mogelijk ook informatie zouden kunnen geven over achteruitgang op de lange termijn.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we een onderzoek naar de bijdrage van verschillende signaalstoffen aan cognitieve problemen bij de ZvP. 129 parkinsonpatiënten hadden beeldvormend onderzoek van de hersenen ondergaan, genaamd een *single-photon emission computed tomography* (SPECT) scan. Zij hadden een radioactieve stof ingespoten gekregen die bindt aan bepaalde eiwitten in de hersenen, waaronder de dopaminetransporter en in mindere mate ook de serotoninetransporter. Deze transportereiwitten zijn belangrijk in het reguleren van de informatieoverdracht van signaalstoffen. De mate van radioactieve straling die vervolgens wordt opgevangen door de SPECT-scan geeft informatie over hoeveel van deze transportereiwitten aanwezig zijn, waarbij een lager opgevangen signaal impliceert dat dit signaalstofsysteem meer beschadigd is. Wij analyseerden hoe het cognitief functioneren samenhangt met de integriteit van het dopaminerge signaalstofsysteem (in het *striatum*) en van het serotonerge signaalstofsysteem (in de *thalamus* en *hippocampus* – Figuur 2). We vonden dat voornamelijk de snelheid van informatieverwerking bij mensen met de ZvP samenhangt met de aanwezigheid van dopamine in het striatum, maar dat het serotonerge signaalstofsysteem niet bijdroeg aan het cognitief functioneren. Deze resultaten suggereren dat het dopaminerge signaalstofsysteem mogelijk niet (enkel) belangrijk is voor de superviserende ‘executieve’ functies, maar juist ook voor de meer basale snelheidsfuncties van het denken.

Het feit dat het serotoninesysteem beperkt invloed leek te hebben zou te maken kunnen hebben met de relatief zwakke bindingssterke die de radioactieve stof die wij gebruikten had voor de serotoninetransporter.

## Behandeling van cognitieve functiestoornissen in de ZvP

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de behandeling van cognitieve stoornissen bij de ZvP. Er zijn zeer effectieve medicijnen voor de ZvP. Het meest bekende medicijn is levodopa – een middel wat ervoor zorgt dat er meer dopamine in de hersenen beschikbaar komt. Dit medicijn zorgt vroeg in het ziektebeloop voor minder ernstige motorische symptomen en kan ook een positief effect hebben op de vroege cognitieve problemen. Helaas lijkt levodopa, naarmate de ziekte voortschrijdt, niet meer voldoende. Ten eerste zorgt de ziekteprogressie ervoor dat het doseren van levodopa ingewikkelder wordt en bij hoge doseringen kunnen vervelende bijwerkingen ontstaan – niet in de laatste plaats op cognitief gebied. Ten tweede lijkt de ZvP de hersenen aan te tasten op veel meer vlakken dan alleen het dopaminerge systeem, zeker later tijdens het beloop van de ziekte.

Recent is er voor de behandeling van cognitieve stoornissen meer aandacht voor cognitieve training. Cognitieve training is een revalidatiemethode waarbij door herhaalde uitdaging van het denkvermogen functies van het denkvermogen getraind worden. Cognitieve training gaat uit van veranderbaarheid van de hersenen (*neuroplasticiteit*). Het versterken van relevante hersenconnecties via neuroplasticiteit, of het compenseren van afgestorven connecties, zou kunnen zorgen voor verbetering van functioneren en vertraging van achteruitgang. Er is tot nu toe bij de ZvP slechts beperkt bewijs dat cognitieve training effectief is. Kleine studies hebben positieve effecten aangetoond, maar robuust, betrouwbaar bewijs mist nog. Ook weten we nog niet goed wat cognitieve training met de hersenen doet: worden de hersenen bijvoorbeeld gezonder, of lijken er compensatie-effecten plaats te vinden?

Om een antwoord te krijgen op deze openstaande vragen voerden wij een onderzoek uit om de effectiviteit van cognitieve training bij de ZvP te testen: de COGNitieve Training In Parkinson Studie (COGTIPS). In **hoofdstuk 5** beschrijven we de manier waarop we het onderzoek uitvoerden. We verdeelden 140 mensen met de ZvP en klachten in het cognitief functioneren in twee gelijke groepen. De ene groep voerde de cognitieve training uit, waarbij ze elke trainingssessie dertien spellen deden die te maken hadden met de executieve functies, snelheid van het denken, geheugen en visuele verwerking. Deze spellen pasten zich aan het niveau van de deelnemer aan, zodat – wanneer mensen er beter in werden – de training uitdagend bleef. De tweede groep voerde de controletraining uit; zij voerden drie spellen uit die geen duidelijke trainingscomponent hadden – deze pasten zich niet aan het niveau van de deelnemer aan en richtten zich niet specifiek op de cognitieve stoornissen. Beide groepen trainden

acht weken lang, driemaal per week op de computer. Deze training was in spelvorm, om de therapietrouw te stimuleren.

**Effect van cognitieve training op het denkvermogen.** Vóór de training, na de training en zes maanden na afloop van de training brachten we het cognitief functioneren in kaart met testjes die het cognitief functioneren kunnen meten (een *neuropsychologisch onderzoek*). Op deze manier konden we het effect van de cognitieve training onderzoeken zoals beschreven in **hoofdstuk 6**. We zagen dat de deelnemers in beide groepen verbeterden in hun trainingsspellen. Dat geeft aan dat mensen met de ZvP leerbaar zijn wanneer zij nieuwe cognitieve activiteiten moeten verrichten. De deelnemers die de cognitieve training hadden uitgevoerd presteerden na acht weken beter op testjes waarbij snelheid van denken een rol speelt. Deze groep werd gemiddeld tot tien procent sneller na de training. Deze verbetering hing ook samen met verbetering op de trainingsspellen. Op andere gebieden van het denkvermogen, zoals geheugen of visuele verwerking, was er geen verschil tussen de groepen. We zagen verder dat de deelnemers in beide groepen gemiddeld iets minder klachten in het denkvermogen ervaarden na hun training. Hierin verschilden beide groepen niet van elkaar. De analyse van langetermijneffecten liet bovendien zien dat zes maanden na afloop van de training de groepsverschillen niet meer aanwezig waren. De training lijkt dus kleine positieve effecten te hebben die echter niet blijvend zijn op de lange termijn.

**Effect van cognitieve training op de hersenen.** Het effect van cognitieve training op de hersenen onderzochten we door gebruik te maken van hersenscanonderzoek met *functionele MRI-scans*. Met een *functionele MRI-scan* wordt het zuurstofgehalte van bloed in de hersenen gemeten, wat op zijn beurt een schatting kan geven van de activiteit van hersendelen. Middels deze scan kan de activiteit van de hersenen tijdens uitvoer van cognitieve tests worden onderzocht. Ook kan de *functionele MRI-scan* tijdens rust worden afgenomen om te onderzoeken welke hersengebieden spontaan synchroon actief en inactief zijn en zodoende lijken te communiceren. Deze communicatie is belangrijk omdat hersenen functioneren in netwerken: groepen van hersengebieden die gezamenlijk actief zijn en zo belangrijke denkfuncties ondersteunen.

We voerden we een literatuurstudie uit (**hoofdstuk 4**) waarbij we resultaten van eerder onderzoek naar het effect van cognitieve training op de hersenen combineerden. We zagen dat cognitieve training zorgde voor lagere hersenactiviteit bij gezonde ouderen, wat waarschijnlijk een teken is van efficiënter gebruik van de hersencapaciteit. Bij mensen met neurodegeneratieve ziektes zorgde het voor verhoogde hersenactiviteit; waarschijnlijk duidend op versterking van het eerdergenoemde compensatiemechanisme. De communicatie van hersengebieden verbeterde voorts na cognitieve training.

Daarnaast onderging een subgroep van de deelnemers aan de COGNitieve Training In Parkin-

son Studie (86 personen) een hersenscan voor en na de cognitieve training, om de effecten van onze cognitieve training op de hersenen te onderzoeken (**hoofdstuk 7**). In dit onderzoek zagen wij dat de cognitieve training geen effecten had op de communicatie van grote hersennetwerken. Wel zagen wij dat de communicatie van enkele specifieke hersengebieden die bij de ZvP vaak aangedaan zijn, wat beter leek te verlopen na de training. Dit waren echter relatief onzekere effecten en deze zullen verder onderzocht moeten worden voordat er veel betekenis aan gegeven kan worden. Dit resultaat komt overeen met het feit dat de effecten van onze training op het cognitief functioneren ook relatief klein waren.

## Verbeterpunten en toekomstig onderzoek

Aan het onderzoek beschreven in dit proefschrift zaten enkele verbeterpunten die kunnen worden meegenomen voor toekomstig onderzoek, zoals ook beschreven in de discussie (**hoofdstuk 8**). Hoewel we relatief grote groepen deelnemers hadden, lijken nog grotere groepen nodig om een goed beeld te krijgen van de verscheidenheid van cognitieve stoornissen die voorkomt bij de ZvP. Idealiter zou de *clusteranalyse* die we hebben uitgevoerd worden herhaald in een onafhankelijke groep parkinsonpatiënten, om de betrouwbaarheid hiermee te verhogen. Ook zou het interessant zijn de subgroepen over langere tijd te monitoren, zodat ook meer duidelijk wordt over verschillen in het ziektebeloop. Tot slot zou aanvullend hersenscanonderzoek meer informatie kunnen geven over de processen die aan de subgroepen ten grondslag liggen. Wat betreft het onderzoek naar de signaalstofsysteemen die betrokken zijn bij cognitieve functiestoornissen in de ZvP is onderzoek met andere radioactieve stoffen nodig die beter binden aan het serotonerge systeem, maar ook andere signaalstofsysteemen die mogelijk betrokken zijn bij de ZvP.

Aangaande de behandeling van cognitieve functiestoornissen bij de ZvP was dit onderzoek het eerste grootschalige onderzoek naar cognitieve training. Er is debat over de vraag in hoeverre cognitieve functietraining, zoals wij onderzocht hebben, effectief is in het verbeteren van klachten in het dagelijks leven en ons onderzoek gaf ook geen bewijs hiervoor. Het feit dat de groep deelnemers die we onderzochten sterke variatie toonde in de mate van cognitieve problemen kan de betrouwbaarheid van de resultaten enigszins hebben verstoord. In toekomstig onderzoek is het verder belangrijk om te onderzoeken of een hogere intensiteit of langere duur van de training een groter effect geeft. Om verder de effectiviteit van cognitieve training te verbeteren zou kunnen worden gedacht aan combinatie-interventies, zoals cognitieve training samen met intensieve fysieke activiteit of gelijktijdige stimulatie van de hersenen, of aan trainingsonderdelen die meer gericht zijn op de taken die in het dagelijks leven uitgevoerd worden, bijvoorbeeld gebruik makende van *virtual reality*.

