

De ziekte van Parkinson: neuroimaging en klinische studies gericht op cognitie en depressie

J. Koerts

Op 18 februari 2009 promoveerde mw. drs. J. Koerts aan de Rijksuniversiteit Groningen op haar proefschrift, getiteld 'Parkinson's disease: neuroimaging and clinical studies on cognition and depression', onder begeleiding van prof. dr. K.L. Leenders, prof. dr. W.H. Brouwer en dr. M. van Beilen. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen uit haar proefschrift.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:224-6)

Inleiding

De ziekte van Parkinson ('Parkinson's disease', PD) is een neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door motorische symptomen. PD wordt (gedeeltelijk) veroorzaakt door een progressieve sterfte van dopaminerge neuronen in de substantia nigra. Dit heeft een ernstig tekort aan dopamine in het striatum en een disfunctioneren van de frontostriatale circuits tot gevolg. Naast motorische symptomen komen bij PD cognitieve beperkingen en depressie regelmatig voor. Dit proefschrift richt zich op deze niet-motorische symptomen, die worden onderzocht met behulp van beeldvormende technieken en klinische methoden.

Cognitie

Cognitieve beperkingen kunnen bij ongeveer 36-55% van de PD-patiënten worden aangetoond.^{1,2} Het meest evident zijn de beperkingen in het executieve functioneren dat kan worden gedefinieerd als de planning en regulatie van gedrag in dagelijkse, complexe situaties. Een van onze studies was hierop gericht en onderzocht het initiëren van gedrag, alledaagse planning en het uitvoeren van diverse taken. Onze resultaten lieten zien dat PD-patiënten geen

beperkingen vertoonden in het initiëren van gedrag. Wanneer PD-patiënten echter zelf kunnen bepalen hoe ze verschillende taken aanpakken, plannen en voeren ze verschillende taken sequentieel uit, in plaats van tegelijkertijd. Deze sequentiële planning en uitvoering lijkt een compensatie te zijn voor de bij PD aanwezige bradyfrenie en een verminderde cognitieve flexibiliteit.

Naast beperkingen in het executieve functioneren, kunnen bij PD-patiënten ook beperkingen in de automatische informatieverwerking worden aangetoond. Deze zijn vooral aanwezig op het gebied van de motoriek. Goede voorbeelden zijn beperkingen in het meebewegen van de armen tijdens het lopen en het omdraaien in bed tijdens de slaap. Daarnaast worden ook aanwijzingen voor beperkingen in de automatische informatieverwerking binnen het cognitieve domein gevonden in onderzoek dat gericht is op taalproductie bij PD-patiënten. Colman et al. laten zien dat PD-patiënten tijdens het uitvoeren van een relatief automatische taalkaak meer vertrouwen op hun executieve functies.³

Naast beperkingen in het uitvoeren van automatismen, tonen PD-patiënten beperkingen in het procedureel leren: het leren van nieuwe automatismen of vaardigheden. Deze zijn vooral evident wanneer

Auteurs: mw. dr. J. Koerts, universitair docent Klinische Neuropsychologie, Rijksuniversiteit Groningen, afdeling Neuropsychologie, Faculteit Gedrags- en Maatschappijwetenschappen, Grote Kruisstraat 2/1, 9712 TS Groningen, tel. +31 (0)50 361 10 09/363 60 16, e-mailadres: janneke.koerts@rug.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek beschreven in dit proefschrift werd financieel gedeeltelijk ondersteund door de Parkinson Patiënten Vereniging.

Trefwoorden: cognitieve beperkingen, depressie, ziekte van Parkinson.

Ontvangen 7 mei 2009, geaccepteerd 24 augustus 2009.

feedback (positief of negatief) een belangrijke rol speelt tijdens het leren.⁴ Een van de studies in dit proefschrift onderzocht de verwerking van positieve feedback bij PD-patiënten en gezonde controles. De resultaten laten zien dat het striatum bij gezonde personen betrokken is bij de verwerking van positieve feedback. Dit was echter niet het geval bij PD-patiënten. In deze groep was de prefrontale cortex betrokken bij de verwerking van positieve feedback. De verwerking van positieve feedback is dus gewijzigd bij PD en wordt gereflecteerd door een toegenomen prefrontale betrokkenheid.⁵ Mogelijk ligt deze wijziging in het verwerken van positieve feedback bij PD (gedeeltelijk) ten grondslag aan de beperkingen in het leren van nieuwe vaardigheden op basis van feedback.

'Novelty seeking' (NS) is een gedragskenmerk dat kan worden gedefinieerd als het neigen naar vrolijkheid of opwinding bij nieuwe stimuli, aanwijzingen voor beloningen of vermijding van straf, en dat gerelateerd is aan beloning of positieve feedback.⁶ Personen die laag scoren op NS kunnen worden omschreven als rigide, behoudend, voorzichtig, veelal besluiteloos, zuinig, maar ook trouw, ordelijk, gelijkmatig, principieel en gewetensvol, wat veel overkomsten heeft met een eerder beschreven 'Parkinson-persoonlijkheid'. In een vervolgstudie van het hierboven beschreven onderzoek werd onderzocht of PD-patiënten lager scoorden op NS dan gezonde controles en in hoeverre NS geassocieerd was met de verwerking van positieve feedback. Bij gezonde individuen was NS geassocieerd met de verwerking van positieve feedback door het striatum. PD-patiënten toonden geen verminderde NS-score. NS was echter niet gerelateerd aan de verwerking van positieve feedback door het striatum in deze groep. In plaats daarvan werd een associatie gevonden tussen NS en de verwerking van positieve feedback door de prefrontale cortex. Het disfunctioneren van de frontostriatale circuits bij PD leidt dus niet noodzakelijkerwijs tot gedragsveranderingen.

Depressie

Depressie heeft een prevalentie van ongeveer 40% bij PD.⁷ De diagnose 'depressie' is echter lastig te stellen, wat wordt veroorzaakt doordat symptomen die bij PD horen, zoals vermoeidheid, slaapproblemen en cognitieve beperkingen, ook bij depressie kun-

nen horen en andersom. Om een depressie vast te stellen, wordt in de klinische neuro(psycho)logische praktijk vaak gebruikgemaakt van depressieschalen. Deze schalen bevatten items die affectieve, somatische en cognitieve symptomen van depressie meten. Een belangrijke vraag in dit kader is welke items van depressieschalen worden beïnvloed door somatische of cognitieve beperkingen van PD en welke geassocieerd zijn met het dopaminerge disfunctioneren van het striatum, kenmerkend voor PD.

Onze studies laten zien dat het dopaminerge disfunctioneren van het striatum symptomen kan veroorzaken die ook kunnen worden gecategoriseerd als symptomen van depressie. Vooral cognitieve symptomen die worden gemeten met depressieschalen, lijken te zijn gerelateerd aan het dopaminerge disfunctioneren van het striatum. Ook de motorische en de aan beloning gerelateerde symptomen lijken hiermee geassocieerd te zijn.⁸ Daarnaast kunnen de items die slaapproblemen en vermoeidheid reflecteren, worden beïnvloed door de motorische symptomen van PD.⁹

Depressie en PD zijn dus klinisch moeilijk te onderscheiden. Het blijft echter wel belangrijk om een depressie te herkennen. Dit impliceert dat wanneer depressieschalen klinisch worden gebruikt, men zich ervan bewust moet zijn dat sommige symptomen bij PD kunnen horen. Het is van belang de antwoorden op de verschillende items van depressieschalen kwalitatief te beschrijven en daarnaast gebruik te maken van aangepaste cut-off-scores.¹⁰

Depressie kan ook een negatieve invloed hebben op het cognitief functioneren bij PD. De laatste studie in dit proefschrift richtte zich op de invloed van depressie op het cognitief functioneren van PD-patiënten. Onze resultaten laten zien dat depressieve PD-patiënten niet significant lager scoorden op de neuropsychologische tests dan niet-depressieve PD-patiënten. Depressieve PD-patiënten rapporteerden echter wel significant meer executieve functiebeperkingen in het dagelijks leven dan niet-depressieve PD-patiënten. Depressie bij PD heeft dus vooral een negatieve invloed op de manier waarop cognitieve beperkingen worden ervaren.

Conclusie

PD is een heterogene ziekte met motorische symptomen, cognitieve beperkingen en depressie. Cog-

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Het is belangrijk om een depressie bij PD te herkennen. Hierbij moet wel rekening worden gehouden met de overlap van symptomen van PD en depressie. Wanneer depressieschalen worden gebruikt, is het van belang aangepaste cut-off-scores te gebruiken en deze op itemniveau te beoordelen, waarbij vooral gelet moet worden op de affectieve symptomen.
- 2.** Het is van belang de cognitieve beperkingen van PD-patiënten in kaart te brengen. Cognitieve revalidatie, gericht op het verbeteren van cognitieve vaardigheden en maatschappelijke participatie, zou hierbij een geschikte behandeling zijn. Bij de ontwikkeling en toepassing van deze behandeling dient rekening te worden gehouden met beperkingen in het procedureel leren bij PD.
- 3.** Neuropsychologische diagnostiek dient te worden toegepast om de cognitieve beperkingen bij depressieve PD-patiënten te objectiveren, aangezien depressie bij PD een negatieve invloed kan hebben om de manier waarop cognitieve beperkingen door PD-patiënten met een depressie en hun mantelzorgers worden ervaren.

natieve beperkingen zijn het meest evident op het gebied van het executieve functioneren. Er kunnen echter ook cognitieve beperkingen in de automatische informatieverwerking worden aangetoond, zoals een verminderde automatische taalproductie of moeilijkheden met het procedureel leren. Dit laatste komt vooral naar voren wanneer feedback een rol speelt.

Depressie kan een negatieve invloed hebben op de manier waarop het cognitief functioneren wordt ervaren door PD-patiënten. Cognitieve beperkingen en motorische symptomen beïnvloeden echter ook het meten van de mate van depressie bij PD met behulp van depressieschalen. Bij het diagnosticeren van depressie bij PD dient rekening te worden gehouden met de overlap van symptomen van PD en depressie.

Referenties

1. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaGN study. *Brain* 2004;127:550-60.
2. Jarvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:126-31.
3. Colman KS, Koerts J, Van Beilen M, Leenders KL, Post WJ, Bastiaanse R. The impact of executive functions on verb production in patients with parkinson's disease. *Cortex* 2009;45:930-42.
4. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004;306:1940-3.
5. Keitz M, Koerts J, Kortekaas R, Renken R, De Jong BM, Leenders KL. Prefrontal cortex and striatal activation by feedback in Parkinson's disease. *Brain Res* 2008;1236:225-33.
6. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
7. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-8.
8. Koerts J, Leenders KL, Koning M, Portman AT, Van Beilen M. Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2007;25:3132-6.
9. Koerts J, Leenders KL, Koning M, Bouma A, Van Beilen M. The assessment of depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15:487-92.
10. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Bergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:644-9.