



NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een multisysteem-aandoening, waarin er veranderingen optreden in diverse neurotransmittersystemen en hersengebieden, waaronder de hersenschors. De ziekte wordt dan ook niet alleen gekenmerkt door motorische verschijnselen, gezamenlijk parkinsonisme genoemd, maar in belangrijke mate ook door niet-motorische verschijnselen zoals reukstoornissen, autonome disfunctie, depressie, slaapstoornissen en cognitieve disfunctie/dementie, vaak gepaard gaande met psychotische verschijnselen. Dit proefschrift heeft als doel om bij te dragen aan de kennis van de pathofysiologie van cognitieve disfunctie en dementie, waarbij gebruik is gemaakt van magneto-encephalografie (MEG) als onderzoeksinstrument.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van cognitieve disfunctie en dementie bij de ziekte van Parkinson en de mogelijke pathofysiologische mechanismen. Subtiele cognitieve stoornissen komen al heel vroeg in de ziekte voor bij een groot deel van de patiënten, vooral stoornissen van de executieve functies. Ook ontwikkelt er zich bij een aanzienlijk deel van de patiënten met de ziekte van Parkinson een dementie. De geschatte percentages variëren van ongeveer 25-40% ten tijde van de publicatie van het overzichtsartikel tot meer dan 60% in recentere studies met een langere follow-up.

In de eerste pathologische stadia van de ziekte van Parkinson worden vooral afwijkingen gevonden in hersenstamstructuren zoals de locus coeruleus, dorsale raphe kernen en de substantia nigra met als gevolg een verlies van serotonerge, noradrenerge en dopaminerge projecties naar de hersenschors. Deze veranderingen spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van vroege cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson. In de meer gevorderde stadia van de ziekte blijft degeneratie van deze systemen voortschrijden, maar andere systemen en structuren vertonen nu ook pathologische veranderingen, zoals het cholinerge systeem en de hersenschors, waarin Lewy- en tau-pathologie kunnen worden aangetoond.

De exacte mechanismen die verantwoordelijk zijn voor dementie bij de ziekte van Parkinson zijn echter nog grotendeels onbekend. Er is nog veel discussie of voortgaande degeneratie van de al in vroege fasen betrokken systemen verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van dementie of dat andere of in ieder geval additionele mechanismen hiervoor verantwoordelijk zijn. Kennis van de betrokken mechanismen is essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe symptomatische therapieën en in de toekomst voor medicatie die mogelijk beschermt tegen het ontwikkelen van dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson. Momenteel kunnen de dementie-verschijnselen deels behandeld



worden met cholinesterase-remmers (en eventueel met neuroleptica in het geval van psychotische symptomen).

Synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit wordt als belangrijk beschouwd voor normale cognitie. Het lijkt daarom aannemelijk dat cognitieve disfunctie en dementie gepaard gaan met stoornissen in synchronisatie binnen en tussen hersengebieden. In dit proefschrift zijn de veranderingen in synchronisatie bij zowel niet-demente als dementerende Parkinson-patiënten bestudeerd met behulp van magneto-encephalografie (MEG). Alle data zijn verkregen terwijl de Parkinson-patiënten en gezonde controles in een rusttoestand verkeerden.

LOKALE SYNCHRONISATIE

In **hoofdstuk 3.1** werd synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit binnen hersengebieden vergeleken tussen 13 dementerende Parkinson-patiënten, 13 niet-dementerende Parkinson-patiënten en 13 gezonde controles. Relatieve spectraal power werd berekend in de delta, theta, alfa, beta en gamma frequentiebanden. De eerste bevinding was dat reeds bij niet-dementerende patiënten een vertraging van het achtergrondpatroon van hersenactiviteit ten opzichte van gezonde controles gedemonstreerd kon worden. In een andere studie door onze groep konden deze veranderingen al in de allervroegste klinische fasen van de ziekte worden aangetoond. Deze waren onafhankelijk van ziekteduur, ziekte-ernst en dopaminerge medicatie, wat suggereert dat niet-dopaminerge systemen mogelijk betrokken zijn bij deze vertraging, zoals het serotonerge en noradrenerge systeem. Betrokkenheid van het cholinerge systeem lijkt minder waarschijnlijk omdat er dan vooral een toename van delta power verwacht mag worden, iets wat wij in onze studie niet gerapporteerd hebben. De vertraging bij demente Parkinson-patiënten was, zoals verwacht, nog veel meer uitgesproken. De vertraging toonde echter een kwalitatief heel ander karakter bij demente ten opzichte van niet-demente patiënten in vergelijking met die bij niet-demente patiënten ten opzichte van gezonde controles. Dit kwalitatief verschillende patroon suggereert dat de lokale veranderingen van oscillatoire hersenactiviteit niet slechts het gevolg zijn van progressie van pathologische veranderingen zoals die al bij niet-demente patiënten te vinden zijn maar dat er additionele processen bij betrokken zijn. Hierbij kan vooral gedacht worden aan het cholinerge systeem omdat dit neurotransmittersysteem bij demente patiënten meer uitgesproken is aangedaan. Dit wordt ondersteund door het feit dat in dierexperimentele studies, waarbij er een laesie is aangebracht in het cholinerge systeem, soortgelijke veranderingen van hersenactiviteit worden gevonden. Bovendien is er ook bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy



lichaampjes, beide gekarakteriseerd door prominente cholinerge degeneratie, een zelfde soort vertraging van de hersenactiviteit aangetoond.

In de eerder genoemde dierstudies kon er een versnelling van het achtergrondpatroon bewerkstelligd worden wanneer het cholinerge systeem gestimuleerd werd. Dit valt dan ook te verwachten bij dementerende Parkinson-patiënten. Dit werd onderzocht in **hoofdstuk 3.2**, waarin relatieve spectraal power werd berekend in een groep van acht dementerende Parkinson-patiënten voor en na een periode van behandeling met rivastigmine, een cholinesterase remmer. Inderdaad werd er na een behandelperiode van gemiddeld 29 weken een verschuiving van het power spectrum naar hogere frequenties gevonden ofwel, er werd een versnelling van het achtergrondpatroon in de rusttoestand waargenomen.

In combinatie met de resultaten van **hoofdstuk 3.1** kan geconstateerd worden dat de karakteristieke vertraging van het achtergrondpatroon van oscillatoire hersenactiviteit bij demente patiënten deels weer tegengegaan kan worden door middel van cholinerge stimulatie. Bij zeven van de acht patiënten ging dit ook gepaard met een klinische verbetering van het cognitief functioneren. Het is verleidelijk om te speculeren dat patiënten met een goede behandelrespons gekarakteriseerd worden door een specifiek patroon van veranderingen in locale synchronisatie en dat op deze manier patiënten geselecteerd kunnen worden die mogelijk goed reageren op de behandeling. Toekomstige studies met grotere aantallen patiënten en ook de inclusie van patiënten die geen gunstig effect hebben op de medicatie (non-responders) zijn aan te raden teneinde hier meer inzicht in te krijgen.

FUNCTIONELE CONNECTIVITEIT

In **hoofdstuk 4** worden twee studies beschreven waarin synchronisatie van oscillatoire hersenactiviteit *tussen* hersengebieden werd bestudeerd. Hiervoor werd de “synchronization likelihood” (SL) gebruikt, een uitkomstmaat die de functionele interactie tussen hersengebieden weerspiegelt, ook wel functionele connectiviteit genoemd.

In **hoofdstuk 4.1** werd bij niet-demente Parkinson-patiënten die nog niet behandeld werden met dopaminerge medicatie (de novo) een globale toename van alfa SL gevonden in vergelijking met gezonde controles. Bij meer gevorderde patiënten werden ook nog toenames gevonden in andere frequentiebanden (theta en beta). Deze toenames waren gecorreleerd met meer gevorderde motorische verschijnselen, wat suggereert dat de toenames in SL mogelijk gerelateerd zijn aan de motorische verschijnselen van de ziekte.



Verder werd in een subgroep van patiënten een relatie gevonden tussen toegenomen alfa SL en toegenomen perseveratie, een stoornis die vaak al in de zeer vroege fasen van de ziekte van Parkinson gedemonstreerd kan worden. Mogelijk reflecteert de toegenomen functionele connectiviteit in de alfa frequentieband een verlies aan cognitieve flexibiliteit.

In **hoofdstuk 4.2** werden opnieuw 13 demente Parkinson-patiënten vergeleken met 13 niet-demente patiënten met de SL als uitkomstmaat. In tegenstelling tot de toenames van synchronisatie bij de niet-demente patiënten ten opzichte van controles, zoals beschreven in **hoofdstuk 4.1**, werd er bij demente patiënten voornamelijk een afname van synchronisatie binnen en tussen de hersenhemisferen gevonden, in het bijzonder tussen frontale en temporale gebieden. Verder werd er nog een minder uitgesproken toename van posterieure connectiviteit gevonden. Aangezien frontale en temporale hersengebieden belangrijk zijn voor het geheugen en executieve functies, is het verleidelijk om aan te nemen dat het verlies van fronto-temporale connectiviteit bij demente patiënten cognitief disfunctioneren reflecteert. De veranderingen bij demente Parkinson-patiënten lijken sterk op de veranderingen zoals die bij de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy lichaampjes gerapporteerd worden. Dit geldt opvallend ook voor de posterieure toename van synchronisatie. Het laatste suggereert dat ook deze toename van synchronisatie een relatie heeft met cognitieve disfunctie, wat gesteund wordt door de bevinding van een positieve correlatie tussen deze toename en cognitieve disfunctie in de bestudeerde dementerende groep. Een alternatieve verklaring kan zijn dat de toename van synchronisatie een compensatiemechanisme behelst in nog relatief onaangedane hersengebieden.

De overeenkomsten tussen de veranderingen van functionele interactie tussen hersengebieden bij de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en dementie met Lewy lichaampjes, alle drie gekarakteriseerd door prominent verlies van cholinerge verbindingen, suggereert opnieuw dat het cholinerge systeem hierbij mogelijk een belangrijke rol speelt. Deze gedachte wordt verder ondersteund door de resultaten van een dierexperimentele studie, waarin een laesie van het cholinerge systeem gepaard ging met een afname van functionele connectiviteit, zowel *binnen* als *tussen* hersengebieden. Hetzelfde effect kon bewerkstelligd worden door bij gezonde personen scopolamine, een anticholinerg middel, toe te dienen.

Een verlies aan structurele corticale verbindingen speelt uiteraard mogelijk ook een belangrijke rol. Bij de ziekte van Alzheimer is er een verband gevonden tussen functionele connectiviteit en corticale atrofie. Wij hebben dit niet onderzocht bij de ziekte van



Parkinson, maar het is echter wel bekend dat demente Parkinson-patiënten meer corticale atrofie hebben dan niet-demente patiënten.

Samenvattend wordt er bij niet-demente Parkinson-patiënten een toename van functionele connectiviteit gevonden, mogelijk gerelateerd aan het verlies van dopaminerge, serotonerge en noradrenerge verbindingen, terwijl bij demente patiënten een volledig ander patroon van veranderingen wordt gevonden, voornamelijk bestaand uit een afname van synchronisatie. Analoot aan de veranderingen in spectraal power is deze reductie van functionele connectiviteit mogelijk gerelateerd aan bijkomende cholinerge tekorten en/of corticale veranderingen.

NETWERK ORGANISATIE

In **hoofdstuk 5** werd de ruimtelijke organisatie van hersennetwerken bestudeerd. “Graph analysis” werd toegepast op matrices van SL waarden. De netwerken van 13 demente en 13 niet-demente Parkinson-patiënten werden gekarakteriseerd door middel van de “clusteringcoëfficiënt”, een netwerkmaat voor densiteit van lokale verbindingen, en de “padlengte”, een maat voor globale netwerkintegratie.

In vergelijking met de niet-demente patiënten hadden demente patiënten een hogere clusteringcoëfficiënt en een langere padlengte. Ondanks dat deze resultaten alleen statistische significantie bereikten in de theta frequentieband, was er bij de demente patiënten een algehele tendens zichtbaar van een verschuiving van globale integratieve kenmerken naar meer toegenomen lokale netwerkverbindingen.

In een andere (nog niet gepubliceerde) studie werd bij patiënten in een zeer vroege fase van de ziekte ook een hogere clusteringcoëfficiënt gevonden in vergelijking met controles terwijl de padlengte geen verschillen toonde. Mogelijk dat deze toename van clustering in zowel de demente als niet-demente patiënten door hetzelfde mechanisme wordt veroorzaakt. Het dopaminerge systeem is hiervoor de meest logische kandidaat. Dopaminerge activiteit leidt waarschijnlijk tot een reductie van ongewenste activiteit tijdens een taak en waarschijnlijk ook tot meer gefocuste activiteit. Wij hypothetiseren dat verlies van dopaminerge verbindingen leidt tot een afname van de focus van activiteit van de hersenschors, wat zich uit in een hogere maat voor clustering. In een PET studie is eerder hypometabolisme onafhankelijk van de motorische verschijnselen en dopaminerge behandeling gedemonstreerd in een netwerk dat betrokken is bij cognitie, terwijl in een andere studie het cholinerge systeem meer uitgesproken aangedaan was in ongeveer dezelfde hersengebieden. Cholinerge degeneratie speelt daarom mogelijk een rol bij het verlies van globale integratie van hersennetwerken bij de ziekte van Parkinson. Deze



resultaten zijn in overeenstemming met studies bij de ziekte van Alzheimer waarbij structurele maten werden gebruikt, maar in een functionele MRI studie werd een lagere clusteringcoëfficiënt gemeten. MEG studies bij de ziekte van Alzheimer demonstreren zowel een toegenomen clusteringcoëfficiënt als padlengte. Vooralsnog is het onduidelijk of deze verschillen met de ziekte van Parkinson te verklaren zijn door methodologische verschillen dan wel door een daadwerkelijk verschil in pathofysiologische mechanismen. Toekomstige studies waarin de ziekte van Parkinson en Alzheimer direct vergeleken worden zullen hier meer duidelijkheid in kunnen scheppen.

CONCLUSIE

Onze studies dragen hopelijk bij aan een beter begrip van de veranderingen van hersenactiviteit bij de ziekte van Parkinson. Activiteit in de rusttoestand bij demente patiënten wordt gekenmerkt door een forse diffuse vertraging van locale oscillerende hersenactiviteit, een reductie van functionele verbindingen tussen hersengebieden en een verschuiving van de organisatie van hersennetwerken van globale integratie naar meer locale onderlinge verbindingen. Bij niet-demente patiënten kan juist een kwalitatief compleet ander patroon van veranderingen gedemonstreerd worden. Dit ondersteunt de gedachte dat dementie bij de ziekte van Parkinson niet slechts wordt veroorzaakt door een voortgaande degeneratie van systemen die al vroeg betrokken zijn in de ziekte, maar dat er mogelijk additionele mechanismen in belangrijke mate bij betrokken zijn. Gezien de effecten van cholinerge modulatie en de belangrijke gelijkenissen tussen dementie bij de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer, beiden gekarakteriseerd door belangrijke cholinerge tekorten, ligt een belangrijke betrokkenheid van degeneratie van het cholinerge systeem voor de hand, mogelijk in combinatie met pathologische veranderingen in de hersenschors.

Onze resultaten laten ook zien dat veranderingen in hersenactiviteit door medicamenteus ingrijpen gemeten kunnen worden met MEG. MEG kan daarom in de toekomst mogelijk een instrument zijn om de effecten van eventuele nieuwe behandelingen voor dementie te monitoren.

Toekomstig onderzoek kan zich richten op het verzamelen van longitudinale data, het gebruik van nieuwe analyse-technieken en het combineren van MEG met andere beeldvormende technieken zoals fMRI of DTI.