

Samenvatting



De eerste beschrijving van een reukstoornis bij de ziekte van Parkinson (ZvP) dateert uit 1975. Sindsdien is het duidelijk geworden dat Parkinson-patiënten reukstoornissen hebben die niet beperkt blijven tot een enkele modaliteit. Zelfs in de vroegste en onbehandelde stadia van de ziekte zijn reukstoornissen aanwezig, wat in overeenstemming is met de resultaten van recente post-mortem studies. De voor de ZvP kenmerkende neuropathologische veranderingen (Lewy lichaampjes en neurieten) worden als eerste waargenomen in het olfactoire systeem en het verlengde merg en breiden zich in de loop van de ziekte volgens een vast patroon uit over de hersenen. Omdat een afname van het reukvermogen vooraf kan gaan aan de motorische symptomen van de ZvP, kunnen reuktests een belangrijk onderdeel vormen van een toekomstige screeningbatterij voor de vroege (presymptomatische) detectie van de ZvP. Ook in vroege klinische stadia van de ZvP zouden reuktests kunnen bijdragen aan het onderscheid tussen patiënten met de ZvP en gezonde controles, en aan het onderscheid tussen de ZvP en andere neurodegeneratieve aandoeningen. De pathofysiologie van olfactoire disfunctie bij de ZvP is echter nog verre van opgehelderd.

De volgende onderzoeksvragen komen aan de orde in dit proefschrift:

- Wat zijn de prevalentie en kenmerken van stoornissen van de verschillende aspecten van het reukvermogen bij de ZvP, en hoe zijn deze gerelateerd aan andere (motorische en niet-motorische) ziektekenmerken?
- Welke (combinatie van) reuktest(s) is het meest geschikt om patiënten met de ZvP te onderscheiden van gezonde controles?
- Is het mogelijk de neurofysiologische achtergrond van olfactoire (dis)functie te onderzoeken bij gezonde controles en Parkinson-patiënten, met behulp van magnetoencefalografie (MEG)?

Prevalentie en kenmerken van reukstoornissen bij de ziekte van Parkinson

De “Sniffin’ Sticks” is een multimodale olfactoire testbatterij, die gebruikt kan worden om drie verschillende aspecten van het reukvermogen te meten: geuridentificatie, -discriminatie, en -detectie, allen bestaande uit 16 items.

In **hoofdstuk 1** hebben wij leeftijdsafhankelijke normaalwaarden vastgesteld voor de Nederlandse populatie (van 45 jaar en ouder), voor de twee cultuur-afhankelijke onderdelen van de “Sniffin’ Sticks” testbatterij: geuridentificatie en geurdiscriminatie. Vervolgens zijn deze leeftijdsafhankelijke normaalwaarden in **hoofdstuk 3** gebruikt om de aanwezigheid van een stoornis van het geuridentificatie of -discriminatievermogen te meten in een grote groep Nederlandse Parkinson-patiënten uit twee academische

ziekenhuizen. Een stoornis op een van beide reuktaken kwam voor bij 73% van de patiënten.

In **hoofdstuk 2** hebben wij bij een grote groep Parkinson-patiënten uit drie landen (Australië, Duitsland en Nederland) vastgesteld dat, op basis van leeftijdsonafhankelijke normaalwaarden, slechts 3.3% van de 400 Parkinson-patiënten een normaal reukvermogen heeft. Bij gebruik van leeftijdsafhankelijke normaalwaarden bleek 25.5% van de patiënten een intact reukvermogen te hebben. Uit deze resultaten concluderen wij dat blijkbaar bij een significante minderheid van de patiënten met de ZvP het reukvermogen intact is.

De resultaten in **hoofdstuk 3** laten zien dat 65% van de Parkinson-patiënten een stoornis heeft van het geuridentificatievermogen, terwijl 42% van de patiënten slecht scoorde op de geurdiscriminatietaak. De resultaten beschreven in **hoofdstuk 5** maken duidelijk dat Parkinson-patiënten een geringe afname hebben in hun vermogen om geuren te onthouden en herkennen ten opzichte van gezonde controles, maar dit blijkt volledig te verklaren te zijn door een verhoogde geurdetectie drempel.

Uit bovenstaande resultaten kunnen we concluderen dat de stoornis van het reukvermogen bij de ZvP blijkbaar niet op één gemeenschappelijk onderliggende factor berust, zoals een verhoogde geurdetectie drempel, maar verschillende, doch niet alle, aspecten van het reukvermogen behelst.

Relatie tussen reukstoornissen en andere ziekteverschijnselen

Aangezien ongeveer 25% van de patiënten met de ZvP geen reukstoornissen heeft (zie bovenstaande), zou het reukvermogen kunnen bijdragen aan de fenotypering van Parkinson-patiënten. Om deze reden hebben we gekeken naar de relatie tussen de stoornissen van verschillende aspecten van het reukvermogen en overige ziekteverschijnselen.

Het vermogen om geuren te identificeren bleek bij Parkinson-patiënten gerelateerd te zijn aan leeftijd en geslacht, maar onafhankelijk van ziekte duur of ernst. Het vermogen om geuren te onderscheiden bleek echter wel gerelateerd te zijn aan ziekte duur (**hoofdstuk 3**).

Hoofdstuk 4 beschrijft de relatie tussen reukstoornissen en overige aspecten van de fenotypische heterogeniteit bij Parkinson-patiënten. Behalve de hierboven beschreven relatie tussen stoornissen van het geurdiscriminatievermogen en ziekte duur, zijn er geen significante relaties tussen het reukvermogen van Parkinson-patiënten en andere ziekteverschijnselen gevonden, zoals cognitieve stoornissen, psychiatrische complicaties, slaap, autonome functie of motorische functie. Bovendien bleken er geen significante verschillen te zijn in reukscores tussen patiënten met verschillende motorische fenotypes (tremor-dominant, akinetisch-rigide, houdings- en balansstoornissen (**hoofdstuk 2 en 4**)).

Diagnostische waarde van reuktests bij de ziekte van Parkinson

In **hoofdstuk 2 en 3** is aangetoond dat het geuridentificatie vermogen vaker is aangedaan bij de ZvP dan het geurdiscriminatie- of geurdetectievermogen, en dat een geuridentificatietest beter onderscheid maakt tussen Parkinson-patiënten en gezonde controles. Het vermogen om geuren te onthouden en herkennen blijkt niet onafhankelijk gestoord te zijn bij de ZvP (**hoofdstuk 5**), en heeft dan ook geen waarde voor het onderscheiden van Parkinson patiënten en controles.

In **hoofdstuk 6** hebben wij verlengde versies van de geuridentificatie- en geurdiscriminatietaken van de “Sniffin’ Sticks” gebruikt. Uit de resultaten kwam naar voren dat het toevoegen van meer items binnen een test van een enkele reukmodaliteit geen significant effect heeft op de diagnostische waarde van de test. In tegenstelling hiermee heeft het combineren van taken die verschillende aspecten van het reukvermogen testen wel een positieve invloed op de diagnostische waarde. Een combinatie van een geurdetectietaak en een geuridentificatietaak bleek het best in staat Parkinson-patiënten van gezonde controles te onderscheiden.

Neurofysiologisch onderzoek van het reukvermogen

In **hoofdstuk 7** hebben wij door middel van electroencefalografie (EEG) bij gezonde controles het aantal chemosensorische stimuli bepaald dat nodig is voor een optimale signaal-ruis verhouding. Deze signaal-ruis verhouding van zowel olfactoire als trigeminale ‘event-related potentials’ verbetert significant tot 60-80 stimuli, voornamelijk dankzij een afname van het ruisniveau als resultaat van het middelen van meer waarnemingen. Vervolgens zijn deze resultaten gebruikt in een pilot MEG studie bij gezonde controles en Parkinson-patiënten. Het bleek echter niet mogelijk om consistente veranderingen in magnetische velden te meten onder invloed van de aangeboden geurstimuli.

Derhalve hebben wij ons vervolgens gericht op het analyseren van locale synchronisatie van hersenactiviteit (frequentie-analyse) en functionele connectiviteit binnen en tussen hersengebieden (*synchronization likelihood*), om op deze manier meer inzicht te krijgen in de neurofysiologische processen die betrokken zijn bij het verwerken van olfactoire informatie bij zowel gezonde controles als patiënten met de ZvP (**hoofdstuk 8**). De belangrijkste en nieuwe bevinding van deze studie was dat zowel frequentie-analyse als berekening van *synchronization likelihood* bruikbaar zijn om geur-geïnduceerde veranderingen in de hersenen te meten. Bovendien werden verschillen gevonden in functionele connectiviteit, maar niet in frequentie-inhoud, onder invloed van geurstimuli tussen Parkinson-patiënten en gezonde controles. Deze verschillen in functionele connectiviteit vormen wellicht een afspiegeling van de verstoorde verwerking van olfactoire informatie bij de ZvP die leidt tot de objectief en subjectief aanwezige reukstoornissen.

Discussie

In de discussie wordt een overzicht gegeven van de resultaten van de diverse studies beschreven in dit proefschrift en worden suggesties voor toekomstig onderzoek gedaan. De meest opvallende bevindingen uit de eerste twee secties van dit proefschrift zijn dat A) ongeveer 25% van de Parkinson-patiënten geen reukstoornis hebben, B) dat de stoornis van het reukvermogen bij de ZvP verschillende, doch niet alle, aspecten van het reukvermogen omvat, en C) dat een combinatie van een geurdetectietaak en een geuridentificatietaak het best in staat is Parkinson-patiënten van gezonde controles te onderscheiden. Bovendien suggereren de verschillen in reukstoornissen bij de ZvP dat deze aspecten van het reukvermogen verschillende componenten omvatten van hoe reukinformatie in de hersenen wordt verwerkt.

Uit de laatste sectie van dit proefschrift is gebleken dat bepaalde MEG analyse methodes geschikt zijn om geur-geïnduceerde veranderingen in de hersenen te meten. Bovendien bleken verschillen in geur-geïnduceerde functionele connectiviteit tussen Parkinson-patiënten en gezonde controles aantoonbaar. Aan de hand van deze eerste resultaten kunnen vervolgstudies met behulp van MEG of andere beeldvormende technieken worden opgezet om de pathofysiologie van reukstoornissen bij de ZvP verder te onderzoeken, in het bijzonder door hersenactiviteit te meten tijdens meer complex reuktaken, zoals geuridentificatie en geurdiscriminatie.