

VU Research Portal

Understanding cognitive heterogeneity in Parkinson's disease:

Gerrits, N.J.H.M.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Gerrits, N. J. H. M. (2015). *Understanding cognitive heterogeneity in Parkinson's disease: An imaging approach*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Het begrijpen van cognitieve heterogeniteit bij de ziekte van Parkinson:
Een benadering met behulp van beeldvormend onderzoek

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een chronische, progressieve hersenaandoening en treft circa 1% van de bevolking boven de 65 jaar. De gemiddelde leeftijd waarop de eerste klinische symptomen zich openbaren ligt rond de 60 jaar, maar dit kan bij een deel van de patiënten (veelal speelt dan een specifieke genetische kwetsbaarheid een rol) tot enkele decennia eerder zijn. De ZvP wordt gediagnosticeerd op basis van motorische symptomen zoals traagheid, stijfheid, trillen en balansproblemen. De afgelopen jaren is er echter steeds meer aandacht gekomen voor andere, vaak voorkomende niet-motorische klachten, zoals slaapproblemen, problemen met het reukvermogen, depressieve en angstklachten, impulscontrolestoornissen, apathie, cognitieve achteruitgang en dementie. Dit proefschrift richt zich met name op het beter begrijpen van de cognitieve klachten, die bij de ZvP naast problemen met aandacht en geheugen voornamelijk worden gevonden in het domein van de executieve functies; vaardigheden die nodig zijn voor doelgericht en probleemoplossend gedrag. Drie belangrijke aspecten van het executief functioneren zijn 1) cognitieve flexibiliteit, 2) responsinhibitie en 3) werkgeheugen.

Aan de oppervlakte van de hersenen bevindt zich de hersenschors, ofwel cortex. Diep in de hersenen gelegen bevindt zich een aantal hersenkernen, die samen de basale ganglia worden genoemd. Deze kernen, of nuclei, zijn zowel anatomisch als

functioneel sterk met elkaar verbonden en ontvangen signalen vanuit de cortex. Deze informatie wordt in de basale ganglia “bewerkt” en vervolgens doorgegeven aan een andere hersenstructuur, de thalamus, die weer in verbinding staat met de cortex. Deze met elkaar verbonden hersenstructuren vormen daarmee een gebalanceerd circuit, waarin relevante signalen worden doorgegeven en irrelevante signalen worden onderdrukt. Een van de basale ganglia is de zwarte kern, oftewel de substantia nigra. De hersencellen (neuronen) in dit gebied zijn grotendeels verantwoordelijk voor de productie van de neurotransmitter dopamine. Neurotransmitters beïnvloeden de werking van neuron en bepalen, onder andere, op welk moment de neuron gaan vuren. De dopamine die wordt geproduceerd in de substantia nigra wordt afgegeven in het striatum, een andere structuur binnen de basale ganglia.

Het eiwit alfa-synucleïne is aanwezig in neuron van gezonde mensen, maar kan door nog onbegrepen omstandigheden gaan samenklonteren. Deze opeenhopingen worden Lewy-lichaampjes genoemd en leiden tot schade, ofwel pathologie, aan de neuron waardoor ze afsterven. Dit proces ligt aan de basis van de ZvP. Het samenklonteringsproces begint in de hersenstam en verplaatst zich met een toenemende ziekte duur langzaam omhoog naar de cortex. Hoewel ook andere neurotransmitter producerende kernen in de hersenstam worden aangetast door deze pathologie, is de substantia nigra er extra bevattelijk voor. Het afsterven van de zwarte cellen in deze kern is een van de meest in het oog springende neuropathologische kenmerken van de ZvP. Ten gevolge hiervan wordt er te weinig dopamine afgegeven in het striatum en raakt de balans in het circuit tussen de verschillende kernen in de basale ganglia verstoord. Het effect hiervan is dat de corticale motorische gebieden te weinig worden gestimuleerd door de thalamus, wat leidt tot motorische klachten als stijfheid en traagheid van bewegen. Ook gebieden die in verband worden gebracht met denken, ofwel cognitie, in de prefrontale cortex, worden minder gestimuleerd. Men denkt dat het onvoldoende stimuleren van gebieden in de prefrontale cortex ten grondslag ligt aan de executieve disfuncties bij de ZvP. Wat echter nog niet goed wordt begrepen is waarom sommige patiënten met de ZvP meer last hebben van deze klachten dan anderen. Een onopgeloste vraag is dus wat de neurale basis is van deze variatie in het cognitieve profiel (cognitieve heterogeniteit).

Het doel van de onderzoeken die zijn beschreven in dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de neurale mechanismen die ten grondslag liggen aan de cognitieve heterogeniteit bij de ZvP. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van twee groepen patiënten, ofwel cohorten. Het eerste, experimentele cohort bestaat uit een groep met nog onbehandelde patiënten met de ZvP (N=25) met een relatief

korte ziekte duur en een groep gezonde proefpersonen ($N=41$) die qua leeftijd, geslacht en opleidingsniveau overeenkomen met de patiënten. In dit cohort hebben we met name gekeken naar de relatie tussen cognitief functioneren, hersenactivatie en de manier waarop verschillende delen van de hersenen met elkaar communiceren, ofwel functionele connectiviteit. Om dit te bekijken hebben we gebruik gemaakt van hersenscans (functionele magnetische resonantie imaging (fMRI)). Bij de gezonde deelnemers hebben we ook gebruik gemaakt van hersenstimulatie (transcraniële magnetische stimulatie (TMS)). Door onbehandelde Parkinsonpatiënten te onderzoeken hebben we een uniek inzicht gekregen in de invloed van de ZvP op zowel cognitie als op de werking van de hersenen, omdat we de invloed van medicatie op onze metingen uit kunnen sluiten. Naast het experimentele cohort hebben we gebruik gemaakt van de gegevens van een naturalistisch cohort van patiënten ($N=93$) die zijn verzameld voor diagnostische doeleinden. Dit tweede cohort hebben we gebruikt om de relatie tussen structurele veranderingen in de hersenen en cognitie te onderzoeken met structurele magnetische resonantie imaging (sMRI). In dit cohort hebben we onderzocht of er verschillen waren in het volume van verschillende delen van de hersenen door de hersenstructuur van de patiënten te vergelijken met een groep ad hoc verzamelde gezonde proefpersonen ($N=46$).

In dit proefschrift komen de volgende onderzoeksvragen aan de orde:

1. Presteren onbehandelde patiënten met de ZvP minder goed op een taak die cognitieve flexibiliteit meet, en gaat dit gepaard met afgenomen taak-gerelateerde neurale activatie en afgenomen functionele connectiviteit?

Cognitieve flexibiliteit wordt vaak onderzocht met de Wisconsin Card Sorting Task (WCST). In deze taak moet een kaart worden ingedeeld aan de hand van één van zijn kenmerken, zoals de kleur, vorm of het aantal symbolen die erop staan afgebeeld. Op een bepaald moment verandert die regel en moet de kaart worden ingedeeld aan de hand van een ander kenmerk (bijvoorbeeld niet meer kleur, maar vorm). Dit wordt een set-shift genoemd. Recente onderzoeken hebben echter aangetoond dat prestaties op de WCST ook afhangen van het leervermogen en het werkgeheugen. In **hoofdstuk 2** beschrijven we daarom een nieuw ontwikkelde taak die cognitieve flexibiliteit zuiverder meet. Zowel patiënten met de ZvP als gezonde controles voerden deze nieuwe taak uit in een MRI scanner. We vonden, in tegenstelling tot onze hypothese, dat patiënten (vergeleken met gezonde proefpersonen) niet meer fouten maakten wanneer er van regel gewisseld moest worden. Wel vertoonden de patiënten afgenomen taak-gerelateerde hersenactiviteit tijdens set-shift trials in de ventrolaterale prefrontale cortex, en toegenomen activiteit beiderzijds in

de pariëtale cortex en de rechter gyrus frontalis superior. In **hoofdstuk 3** onderzochten we de taak-gerelateerde functionele connectiviteit van een aantal belangrijke gebieden die zijn betrokken bij het uitvoeren van set-shifting taken, zoals de bilaterale dorso-laterale prefrontale cortex, de bilaterale gyrus frontalis superior en de bilaterale inferieure pariëtale cortex. We vonden dat, over het algemeen, de hersengebieden van de patiënten met de ZvP tijdens het uitvoeren van de set-shifting taak functioneel minder verbonden waren met andere gebieden dan bij gezonde proefpersonen. De resultaten van hoofdstuk 2 en 3 tezamen lijken er op te wijzen dat de functionele connectiviteit tussen de taak-gerelateerde hersengebieden bij patiënten is verminderd, en dat dit kan worden gecompenseerd door een verhoogde activatie in afzonderlijke gebieden. Wellicht worden hierdoor stoornissen in de uitvoering van de taak uitgesteld.

2. Is het mogelijk om stoornissen in cognitieve flexibiliteit, zoals die worden gevonden in patiënten met de ZvP, na te bootsen door laagfrequente (remmende) repetitieve TMS toe te passen op de dorsale prefrontale cortex bij gezonde personen?

Tijdens een baselinemeting lieten wij alle gezonde proefpersonen de set-shifting taakuitvoeren in een MRI-scanner. Tijdens een tweede sessie werd bij de helft van deze gezonde proefpersonen de activiteit van de dorsale prefrontale cortex geremd middels laagfrequente repetitieve TMS (rTMS). De andere helft van de proefpersonen werd gestimuleerd op een locatie waar de rTMS geen effect had op de uitvoering van de taak. Op deze manier waren we in staat de verstoorde toestand van de hersenen, zoals beschreven bij patiënten met de ZvP, na te bootsen, en daarmee het model met betrekking tot de cognitieve stoornissen bij de ZvP te toetsen in gezonde proefpersonen. De opzet en resultaten van deze studie staan beschreven in **hoofdstuk 4**. Na de remmende rTMS moesten de deelnemers de set-shifting taak opnieuw uitvoeren in de MRI-scanner. We vonden dat de proefpersonen die de rTMS kregen op de prefrontale cortex de taak marginaal slechter uitvoerden. Dit ging gepaard met een afname in taak-gerelateerde activiteit in de linker temporale cortex en met een afname van functionele connectiviteit van de prefrontale cortex met de insula en de postcentrale gyrus. Onze bevindingen zijn daarmee in overeenstemming met de heersende hypothese over het onderliggende neurale substraat van de cognitieve stoornissen bij patiënten met de ZvP. Een verstoring van het normale functioneren van de prefrontale cortex heeft een vermindering van taakuitvoering, activiteit en van functionele connectiviteit tot gevolg.

3. Presteren onbehandelde patiënten met de ZvP minder goed op een werkgeheugen taak, en gaat dit gepaard met een afname in hersenactivatie en functionele connectiviteit?

In **hoofdstuk 5** voerden de onbehandelde patiënten en gezonde proefpersonen een moeilijke visuo-spatieële werkgeheugentaak uit in een MRI-scanner. Tegen onze verwachting in vonden we dat de Parkinsonpatiënten even goed presteerden op de taak als gezonde proefpersonen, wat gepaard ging met een toegenomen activiteit in de linker dorso-laterale prefrontale cortex bij de patiënten. We vonden een afname in functionele connectiviteit tussen de twee frontale cortices, en van de linker prefrontale cortex met, in het bijzonder, de pariëtale gebieden. Ook vonden we dat de beschikbaarheid van striitaal dopamine positief correleerde met de functionele connectiviteit tussen frontale en pariëtale gebieden tijdens het uitvoeren van de taak in een subpopulatie van de patiënten. Wij veronderstellen opnieuw, zoals bij de interpretatie van de resultaten van de set-shifting taak uit hoofdstuk 2 en 3, dat er een vermindering in functionele connectiviteit is tussen taak-gerelateerde gebieden in de ZvP, maar dat dit kan worden gecompenseerd door verhoogde activatie in de afzonderlijke hersengebieden, waardoor stoornissen in de taakuitvoering worden uitgesteld.

4. Presteren onbehandelde Parkinsonpatiënten minder goed op een responsinhibitie taak, en gaat dit gepaard met een afname in hersenactivatie?

De onbehandelde patiënten voerden ook nog een responsinhibitie-taak uit in de MRI scanner. De resultaten van deze studie worden beschreven in **hoofdstuk 6**. In lijn met onze hypothese vonden we dat patiënten inderdaad minder goed presteerden op deze taak dan gezonde controles, hetgeen gepaard ging met een afname in de hersenactivatie bij de patiënten tijdens het uitvoeren van de taak. In tegenstelling tot wat we in hoofdstuk 2 en 5 zagen, vonden we bij de patiënten geen (compensatoire) toename in hersenactiviteit. De reden waarom patiënten niet konden compenseren tijdens deze taak, maar wel gedurende de twee voorgaande beschreven taken, is moeilijk aan te geven. Een verklaring zou kunnen zijn dat de hoge tijdsdruk en benodigde snelheid die inherent zijn aan deze taak teveel pressie uitoefenden op het toch al aangedane systeem, en er daarom niet meer kon worden gecompenseerd. Een andere reden zou kunnen zijn dat het ventrale prefrontale systeem, wat met name wordt geassocieerd met deze responsinhibitie taak, minder compensatoire mogelijkheden heeft dan het dorsale prefrontale circuit, waar de andere twee taken sterker mee worden geassocieerd. Een laatste verklaring zou kunnen zijn dat alle proefpersonen deze taak aan het einde van de scansessie uitvoerden. Hierdoor zou het kunnen dat de patiënten vermoeid waren geraakt en daardoor minder goed presteerden. Toekomstig onderzoek zou daarom de volgorde waarin de taken worden aangeboden moeten randomiseren om deze mogelijke volgorde-effecten uit te kunnen sluiten.

5. *Wat is het verband tussen variaties in hersenstructuur en verschillen in prestaties op neuropsychologische tests binnen patiënten met de ZvP; en welke analysetechniek kan het beste worden gebruikt om dit te onderzoeken?*

Hoofdstuk 7 beschrijft de bevindingen van ons naturalistische cohort van patiënten en gezonde proefpersonen waarin we de relatie tussen hersenstructuur en cognitie onderzochten met de techniek voxel-based morphometry (VBM). We hebben binnen de patiëntengroep gekeken naar correlaties tussen het volume van verschillende hersenstructuren en de score op verschillende neuropsychologische taken. De belangrijkste bevindingen waren een positieve correlatie tussen de i) parahippocampale gyrus en het verbale geheugen, ii) mediale temporale gyrus en het putamen en visuo-spatieel geheugen, en iii) de gyrus temporalis medius en de gyrus frontalis superior en verbale *fluency* (het spontaan opnoemen van zoveel mogelijk woorden uit een bepaalde categorie of die beginnen met een bepaalde letter). Wanneer we de hersenen van de groep Parkinsonpatiënten vergeleken met die van de gezonde controles, vonden we kleine gebieden van verminderde grijze stof volume in de frontale, pariëtale en temporale cortices, en in het cerebellum.

Omdat volume van de grijze stof een specifieke maat is, hebben we hetzelfde cohort nogmaals geanalyseerd met het programma Freesurfer, dat de corticale dikte en oppervlakte en het subcorticaal volume berekent. Het was onze verwachting met deze informatie meer inzicht te krijgen in de resultaten die staan beschreven in hoofdstuk 7 (met andere woorden, welke fysiologische maat veroorzaakt de verschillen in grijze stof volume tussen de twee groepen). Deze analyse staat beschreven in **hoofdstuk 8**. We vonden negatieve correlaties tussen i) corticale dikte in occipitale gebieden en de prestaties op een verbale geheugentaak ii) corticale oppervlakte in de prefrontale cortex en cognitieve interferentie iii) corticale oppervlakte en volume van het operculum en visuo-spatieel geheugen en iv) volume van de rechter thalamus en de scores op twee taken die verbale *fluency* meten. Verder vonden we een afname in corticale dikte in occipitale, pariëtale en frontale gebieden in de patiënten. Uit de resultaten van hoofdstuk 7 en 8 hebben we geconcludeerd dat corticale dikte, maar niet corticale oppervlakte, is aangedaan bij de ZvP, en dat verschillen in corticale dikte, corticale oppervlakte en (sub)corticaal volume bijdragen aan de cognitieve heterogeniteit tussen patiënten. Ondanks dat we bijna hetzelfde cohort hebben gebruikt in de studies die worden beschreven in hoofdstuk 7 en 8, bestaat er een (forse) discrepantie tussen de resultaten van beide onderzoeken. Wij wijten deze discrepantie aan i) een verschil tussen de technieken in zowel methodologie als statistiek, en ii) de relatief subtiele structurele veranderingen, omdat de patiënten, over het algemeen genomen, nog relatief vroeg in het ziekteproces waren. Aan de hand van deze resultaten bevelen wij voor vervolgon-

derzoek het gebruik van beide technieken aan, omdat ieder van deze technieken gevoelig is voor specifieke vormen van structurele verandering, die wellicht over het hoofd worden gezien bij het gebruik van slechts één techniek.

Hoofdstuk 9 bevat de algemene discussie waarin de resultaten van de afzonderlijke hoofdstukken in een gemeenschappelijk kader worden geplaatst. Gebaseerd op de voorgaande beschreven bevindingen en de overige wetenschappelijke literatuur, wordt vervolgens een hypothetisch model voorgesteld wat in vier fases beschrijft hoe patiënten met de ZvP in de loop van de tijd overgaan van intacte cognitie tot dementie. Tevens biedt dit voorgesteld model een verklaring voor de waargenomen cognitieve heterogeniteit tussen patiënten.

Fase 1: Door de Lewy body-pathologie in de hersenstam, en het daarmee gepaard gaande verlies van hersencellen, is er een verminderde beschikbaarheid van met name dopamine, maar ook van andere neurotransmitters zoals serotonine, acetylcholine en noradrenaline. Deze neurotransmitters spelen onder andere een belangrijke rol bij het gesynchroniseerd vuren van (groepen) neuronen (met andere woorden, de functionele connectiviteit tussen neuronen). Door veranderingen in de beschikbaarheid van de neurotransmitters vermindert de communicatie tussen populaties neuronen.

Fase 2: De afname in functionele connectiviteit leidt tot een verhoogde activiteit van deze neuronale populaties. Cognitieve stoornissen blijven uit zolang deze compensatoire verhoogde activiteit kan aanhouden. Verhoogd neuronaal metabolisme is echter in verband gebracht met excitotoxiciteit en de vorming van het pathologische eiwit amyloïd beta. Hierdoor kunnen dendrieten en synapsen beschadigd raken en kan de werking van de cel worden verminderd.

Fase 3: De dendrieten en synapsen zijn dermate beschadigd geraakt dat de cel niet meer adequaat functioneert en de verhoogde activatie gaat over in verminderde activatie. Met de overgang van fase 2 naar fase 3 worden cognitieve stoornissen meetbaar. De beschadigde synapsen functioneren niet meer en sterven af, wat meetbaar is als krimp, ofwel atrofie. Volgens dit model zouden meer synapsen / grijze stof in een gebied ervoor kunnen zorgen dat patiënten meer schade kunnen tolereren en daardoor langer in fase 2, en dus cognitief intact, blijven.

Fase 4: De Lewy body pathologie bereikt de neo-cortex. Cognitieve presentaties gaan verder achteruit en patiënten krijgen toenemende cognitieve stoornissen, uiteindelijk uitmondend in een dementie.

Het is belangrijk te benadrukken dat dit een sterk versimpeld en hypothetisch model is dat door middel van toekomstig onderzoek verder moet worden getoetst en uitgebreid. Het is ook waarschijnlijk dat de overgang van fase 2 naar fase 3 verschillend verloopt voor verschillende neuronale circuits.

STERKTES EN ZWAKTES VAN HET ONDERZOEK

Een sterk punt van de beschreven studies is dat we onbehandelde Parkinsonpatiënten hebben gemeten, waardoor de verkregen resultaten niet vertekend zijn door medicatie-effecten en we dus de directe invloed van de ZvP op zowel cognitie als neurale activiteit konden meten. Omdat er echter nog niet veel studies zijn waarin deze unieke onbehandelde patiëntenpopulatie, die over het algemeen wordt gekenmerkt door een korte ziekteduur, wordt gemeten maakt dit aspect het ook lastiger om onze resultaten te vergelijken met andere studies. Verder is het van belang dat we patiënten die de taken niet uit konden voeren hebben uitgesloten van de analyses, en dat veel hoogopgeleide patiënten hebben deelgenomen aan onze studie, met een daardoor te verwachten hoge mate van cognitieve reserve, waardoor een mogelijke selectiebias is opgetreden. Hoewel onze analyses een uniek inzicht verschaffen in de neurale processen die ten grondslag liggen aan het behoud van de cognitie in Parkinsonpatiënten, beperken de voorgenoemde factoren de generaliseerbaarheid van onze resultaten naar alle patiënten met de ZvP.

CONCLUSIES

We vonden in een groep onbehandelde patiënten met de ZvP afgenomen taakgerelateerde functionele connectiviteit, toegenomen neurale activatie bij een correcte taakuitvoering, en afgenomen neurale activiteit bij een verminderde taakuitvoering. We vonden verder in een groter cohort dat structurele verschillen bijdragen aan de cognitieve heterogeniteit tussen Parkinsonpatiënten. Op basis van deze resultaten, en die van anderen, wordt een hypothetisch model voorgesteld met betrekking tot de wijze waarop ziekte-gerelateerde pathologie de functionele connectiviteit, activiteit en structuur aan zou kunnen tasten, en hoe we dit model zouden kunnen gebruiken om verschillen in cognitie tussen patiënten beter te begrijpen. Toekomstig onderzoek zou dit model systematisch moeten testen en valideren, en moeten aanpassen en uitbreiden waar nodig. Een beter begrip van de onderliggende oorzaak van verschillen in cognitie tussen patiënten zou het begin kunnen zijn van de ontwikkeling van innovatieve behandelingen en betere voorspelling van prognose. Men zou hierbij bijvoorbeeld kunnen denken aan het herstellen van de communicatie tussen specifieke neurale netwerken door gebruik te maken van stimulatietechnieken zoals rTMS of transcraniële *direct current stimulation*

(tDCS). Deze technieken zouden op zichzelf, of in aanvulling op andere behandelmethoden, een nieuwe vorm van cognitieve rehabilitatie kunnen zijn, die cognitieve klachten (tijdelijk) kan verminderen of het beloop van de ziekte kan beïnvloeden.