

# VU Research Portal

## Do you see what I see?

Hepp, D.H.

2018

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Hepp, D. H. (2018). *Do you see what I see? Visual hallucinations and dementia in Parkinson's disease: a search for neuropsychological, neuroimaging and neuropathological determinants.*

### **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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Ik zie, ik zie wat jij niet ziet

### **Visuele hallucinaties en dementie bij de ziekte van Parkinson: een zoektocht naar neuropsychologische, neuroradiologische en neuropathologische determinanten.**

De ziekte van Parkinson is een veelvoorkomende, chronische hersenziekte. Naast de karakteristieke motorische symptomen (parkinsonisme) zoals beven, traagheid en stijfheid wordt de ziekte gekenmerkt door diverse niet-motorische symptomen, waaronder visuele hallucinaties, cognitieve stoornissen en dementie, depressie, angst, slaapstoornissen, obstipatie, afname van het reukvermogen en vermoeidheid.

De *motorische* symptomen van de ziekte van Parkinson worden veroorzaakt door het verlies van dopamine producerende hersencellen in de substantia nigra, een kern in de hersenstam. In de hersenen van overleden Parkinsonpatiënten worden in de nog resterende dopaminecellen van de substantia nigra ophopingen gezien van het eiwit  $\alpha$ -synucleïne; de zogenoemde Lewy lichaampjes. De *niet-motorische* symptomen bij de ziekte van Parkinson hangen vermoedelijk samen met het verlies van hersencellen en het ontstaan van Lewy lichaampjes in andere delen van de hersenen dan de substantia nigra. In de hersenen van Parkinsonpatiënten zijn na het overlijden ook ophopingen gezien van eiwitten die kenmerkend zijn voor een andere hersenziekte, de ziekte van Alzheimer, namelijk amyloïd- $\beta$  en tau. Mogelijk dragen ook deze eiwitophopingen bij aan het ontstaan van de niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson.

Naar schatting ervaart ongeveer vijfenzeventig procent van de Parkinsonpatiënten op enig moment tijdens hun ziekte visuele hallucinaties. Patiënten met visuele hallucinaties blijken vaak ook cognitieve stoornissen te hebben. Uit eerder onderzoek blijkt zelfs dat het hebben van hallucinaties gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie. Het inzicht in de hallucinatoire aard van de verschijnselen, dat er in het begin van de ziekte vaak nog wel is, verdwijnt wanneer patiënten ook dement worden. De patiënt is er dan van overtuigd dat de hallucinatoire fenomenen echt zijn en interacteert er soms ook mee. Het ervaren van visuele hallucinaties heeft een belangrijke negatieve invloed op de kwaliteit van leven van Parkinsonpatiënten en hun naasten, en vormt de belangrijkste voorspeller voor plaatsing in een verpleeghuis.

Cognitieve stoornissen komen regelmatig voor bij de ziekte van Parkinson en zijn bij ongeveer een kwart van de patiënten in lichte vorm zelfs al aanwezig bij het stellen van de diagnose. De meerderheid van de Parkinsonpatiënten ontwikkelt uiteindelijk een dementie, maar dit is in de regel pas meerdere jaren na het ontstaan van het parkinsonisme. Bij Parkinsonpatiënten met dementie worden bij onderzoek van de hersenen na het overlijden in vrijwel alle gebieden van de hersenen, inclusief de corticale hersengebieden die belangrijk zijn voor cognitieve processen, Lewy lichaampjes gezien. Deze uitgebreide Lewy pathologie wordt ook gezien bij patiënten die eerst dement worden en gelijktijdig, of zelfs pas later, parkinsonisme ontwikkelen. Bij de laatstgenoemde patiënten wordt bij leven de diagnose 'dementie met Lewy lichaampjes' (DLB) gesteld. Of de ziekte van Parkinson met dementie aan de ene kant, en DLB aan de andere kant daadwerkelijk twee verschillende ziekten zijn, of twee verschillende klinische uitingsvormen van één onderliggende ziekte is nog steeds onderwerp van een levendige discussie. Eerder verricht onderzoek suggereert dat de mate van aanwezigheid van pathologische eiwitten anders dan  $\alpha$ -synucleïne, in het bijzonder amyloïd- $\beta$ , een rol zou kunnen spelen bij het belangrijkste verschil in ziektebeloop, namelijk het vroeg of laat optreden van dementie.

Ondanks dat visuele hallucinaties en dementie veelvoorkomend en invaliderend zijn voor Parkinsonpatiënten is de pathofysiologie (de onderliggende oorzaak) van deze symptomen nog steeds onbekend. Eerdere onderzoeken hebben geleid tot de zogenoemde 'hypocholinerge hypothese', waarbij gepostuleerd wordt dat een tekort aan de boodschapperstof acetylcholine een belangrijke bijdrage zou kunnen leveren aan het ontstaan van visuele hallucinaties en dementie. Het onderzoek dat beschreven wordt in dit proefschrift richt zich op het beter begrijpen van de onderliggende mechanismen van zowel visuele hallucinaties als dementie bij de ziekte van Parkinson met als uiteindelijk doel om aanknopingspunten te vinden voor de behandeling ervan.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt achtergrondinformatie gegeven over de ziekte van Parkinson. Er wordt aandacht besteed aan de frequentie van optreden en de aard van de niet-motorische symptomen, in het bijzonder visuele hallucinaties en dementie. De neuropathologische bevindingen bij de ziekte van Parkinson worden besproken met speciale aandacht voor  $\alpha$ -synucleïne pathologie, maar ook voor amyloïd- $\beta$  en tau pathologie. De ziekte DLB wordt geïntroduceerd en de klinische en neuropathologische verschillen met de ziekte van Parkinson met dementie worden besproken. Voorts worden de hypocholinerge hypothese en de

anatomie van het cholinerge systeem uiteengezet. We beschrijven twee neuroradiologische technieken, namelijk functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) en Diffusion Tensor Imaging (DTI), die we hebben toegepast om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van hallucinaties. Tot slot worden de onderzoeksvragen geformuleerd die de basis vormen voor de studies beschreven in de hoofdstukken 2 tot en met 6 van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** wordt een studie beschreven waarin we het cognitief functioneren van Parkinsonpatiënten met en zonder visuele hallucinaties hebben vergeleken. De Parkinsonpatiënten met hallucinaties bleken ernstigere stoornissen in de cognitieve domeinen aandacht en verbaal geheugen te hebben vergeleken met patiënten zonder hallucinaties. Verder waren bij patiënten met hallucinaties de slaapproblemen meer uitgesproken en toonden zij meer tekenen van depressie en angst. Het cognitieve profiel van de Parkinsonpatiënten met hallucinaties suggereert een tekort aan acetylcholine als een van de pathofysiologische mechanismen. De tevens in sterke mate aanwezige andere niet-motorische symptomen suggereren, naast een tekort aan acetylcholine, ook een tekort aan de boodschapperstoffen noradrenaline en serotonine. In combinatie zouden deze bevindingen kunnen duiden op het bestaan van een ‘maligne’ klinisch subtype van de ziekte van Parkinson, waarbij een uitgesproken tekort aan boodschapperstoffen anders dan dopamine een belangrijke oorzakelijke rol zou kunnen spelen.

133

In de hoofdstukken 3 en 4 worden studies beschreven waarin we door middel van fMRI en DTI meer inzicht probeerden te krijgen in de pathofysiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson. Met fMRI kan de mate van functionele interactie tussen hersengebieden (functionele connectiviteit) gemeten worden, terwijl met DTI de structurele integriteit van de verbindende vezelbanen tussen hersengebieden (structurele connectiviteit) gevisualiseerd kan worden. In beide studies werden de scans van Parkinsonpatiënten met en zonder visuele hallucinaties met die van gezonde controles vergeleken.

Met het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 3** trachtten we met fMRI meer inzicht te krijgen in welke hersengebieden betrokken zijn bij het ontstaan van hallucinaties. Bij alle Parkinsonpatiënten (met én zonder hallucinaties) bleken bepaalde hersengebieden, in het bijzonder de paracentraal en in de achterhoofdkwab gelegen hersengebieden, een lagere functionele connectiviteit te hebben dan bij gezonde controles. Die gebieden lijken dus meer geïsoleerd te zijn geraakt van de rest van de hersenen. Echter, bij de

hallucinerende Parkinsonpatiënten was dit beeld veel meer uitgesproken en toonden veel meer gebieden een verlies aan functionele connectiviteit. Dit gold onder andere voor hersengebieden die betrokken zijn bij aandacht en visuele perceptie, terwijl dit niet het geval was bij de niet-hallucinerende Parkinsonpatiënten. Een lagere functionele connectiviteit correleerde bovendien met lagere scores op cognitieve taken, waaronder taken die aandacht en visuele perceptie meten. Samengevat lijkt niet één specifiek hersengebied of hersennetwerk betrokken bij het ontstaan van de visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson, maar gaat het om een afname van functionele connectiviteit van vele hersengebieden.

134

De oorzaak van het wijdverspreide verlies aan functionele connectiviteit bij de Parkinsonpatiënten met hallucinaties is onduidelijk. Een mogelijke oorzakelijke factor is een tekort aan cholinerge input vanuit de basale voorhersenen, meer specifiek vanuit de nucleus basalis van Meynert (NBM; de grootste bron van acetylcholine voor de grote hersenen). In hoofdstuk 4 beschrijven we een studie waarin we de integriteit van de vezelbanen tussen de NBM en de rest van de hersenen analyseren met behulp van DTI in Parkinsonpatiënten met en zonder visuele hallucinaties en in gezonde controles. De integriteit van de structurele verbindingen tussen de NBM en de rest van de hersenen bleek ten opzichte van de controles verlaagd bij Parkinsonpatiënten, vooral bij de groep met hallucinaties. Een interessante observatie was dat de mate van integriteit van de verbindingen tussen de NBM en de pariëtale en occipitale hersengebieden afgenomen was in de hallucinerende Parkinsonpatiënten vergeleken met de niet-hallucinerende patiënten. Aangezien de vezelbanen tussen de NBM en de pariëtale en occipitale hersengebieden uit het middelste gedeelte van de NBM ontspringen lijkt dus het middelste gedeelte van de NBM het meest sterk aangedaan te zijn bij hallucinerende Parkinsonpatiënten. Deze observatie kan een interessante toepassing vinden bij het onderzoeken van het effect van diepe hersenstimulatie van de NBM bij Parkinsonpatiënten.

De studies beschreven in de hoofdstukken 5 en 6 richten zich op de neuropathologische veranderingen in de hersenen van Parkinsonpatiënten met en zonder dementie en patiënten met DLB. Het doel van de studie in **hoofdstuk 5** was om te onderzoeken of het cholinerge tekort bij zowel de ziekte van Parkinson als DLB, naast de degeneratie van de NBM, mogelijk mede zijn oorsprong heeft in degeneratie van de in de hersenstam gelegen nucleus pedunculopontinus (PPN), een tweede belangrijke bron van acetylcholine. We vergeleken daarom de neuropathologische veranderingen in de PPN tussen Parkinsonpatiënten met en zonder dementie, DLB patiënten en gezonde controles. Het aantal hersencellen in de PPN bleek bij

alle Parkinsonpatiënten (zowel met als zonder dementie) met 40% afgenomen ten opzichte van controles. Bij DLB patiënten was het verlies van hersencellen nogal variabel en gemiddeld niet significant verschillend van het aantal hersencellen van gezonde controles. Daarnaast vonden wij bij Parkinsonpatiënten meer  $\alpha$ -synucleïne pathologie in de PPN dan bij DLB patiënten, terwijl bij DLB patiënten juist meer amyloïd- $\beta$  pathologie in de PPN zichtbaar was. Op grond van onze observaties concluderen we dat de sterke mate van degeneratie van de PPN bij alle Parkinsonpatiënten zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van specifieke niet-motorische symptomen, zoals visuele hallucinaties, terwijl dit niet het geval is bij (alle) DLB patiënten. Vermoedelijk is het tekort aan acetylcholine bij DLB patiënten vooral toe te schrijven aan degeneratie van de NBM.

Gezien de verschillen in de hoeveelheid amyloïd- $\beta$  in de PPN tussen Parkinsonpatiënten en DLB patiënten zoals beschreven in hoofdstuk 5, alsmede de resultaten van eerder neuropathologisch onderzoek, hebben wij de distributie en ernst van de amyloïd- $\beta$  pathologie in de hersenen van Parkinsonpatiënten met en zonder dementie en van patiënten met DLB nader onderzocht. We veronderstelden daarbij dat verschillen in ernst van de amyloïd- $\beta$  pathologie de belangrijkste klinische verschillen tussen de ziekte entiteiten mogelijk zou kunnen verklaren. **Hoofdstuk 6** is een beschrijving van dit onderzoek, waarin we amyloïd- $\beta$  pathologie hebben geanalyseerd in een patiëntencohort van de Nederlandse Hersenbank. De frequentie van voorkomen en de ernst van de amyloïd- $\beta$  pathologie in hersengebieden die van belang zijn voor het geheugen en andere cognitieve processen bleken hoger te zijn in DLB patiënten dan in Parkinsonpatiënten met dementie, die op hun beurt weer een sterkere mate en uitbreiding van amyloïd- $\beta$  pathologie hadden dan Parkinsonpatiënten zonder dementie. We concluderen dan ook dat amyloïd- $\beta$  pathologie kan bijdragen aan de ontwikkeling van cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson en aan de in een vroege fase optredende, ernstige dementie bij DLB.

**In hoofdstuk 7** worden de belangrijkste conclusies van de verschillende hoofdstukken samengevat en bediscussieerd. De observaties betreffende de pathofysiologie van visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson (beschreven in de hoofdstukken 2, 3 en 4) worden naast de bestaande theoretische modellen gelegd. Onze onderzoeksresultaten, in het bijzonder het verlies aan integriteit van vezelbanen vanuit de NBM bij Parkinsonpatiënten met hallucinaties en hun cognitieve profiel, ondersteunen de hypocholinerge hypothese van visuele hallucinaties. Er worden tevens suggesties gedaan voor vervolgonderzoeken, waaronder studies naar het

bestaan van verschillende klinische subtypen van de ziekte van Parkinson. Een gedetailleerde registratie van het optreden en de ernst van niet-motorische symptomen, waaronder hallucinaties, is hierbij van belang, net als de inzet van neuroradiologische technieken zoals fMRI en DTI. De onderzoeksresultaten beschreven in de hoofdstukken 2, 3 en 4 zijn tevens van belang voor toekomstige studies die zich richten op de ontwikkeling van therapeutische interventies voor visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson, zoals diepe hersenstimulatie van de NBM en de toepassing van cholinerge medicatie.

136

Op basis van onze bevindingen met betrekking tot het neuropathologisch substraat van (vroeg of late) dementie bij de ziekte van Parkinson en DLB (beschreven in de hoofdstukken 5 en 6) zijn vervolgstudies gericht op het meten van de aanwezigheid en ernst van amyloïd- $\beta$  pathologie bij levende patiënten interessant. Dit kan bijvoorbeeld met kwantitatieve moleculaire radiologische studies en onderzoek dat zich richt op het meten van amyloïd- $\beta$  in het hersenvocht. Mogelijk kunnen deze studies bijdragen aan de ontwikkeling van prognostische biomarkers en uiteindelijk relevant zijn voor toekomstige therapeutische interventies gericht op amyloïd- $\beta$ . Verder suggereren we dat neuropathologische vervolgstudies gericht op de kwantificatie van tau pathologie bij de verschillende patiëntengroepen van belang zijn. Ook verschillen in de aanwezigheid, ernst en/of distributie van tau pathologie zouden immers – naast die van  $\alpha$ -synucleïne en amyloïd- $\beta$  – kunnen bijdragen aan de klinische verschillen tussen de patiëntengroepen. Toekomstig *in vitro* en *in vivo* onderzoek naar de interactie tussen de verschillende type pathologieën ( $\alpha$ -synucleïne, amyloïd- $\beta$  en tau) is van essentieel belang voor basale pathofysiologische inzichten met betrekking tot het proces van neurodegeneratie bij zowel de ziekte van Parkinson als DLB, en kan aanwijzingen opleveren voor de juiste richting van toekomstige interventie studies gericht op de verschillende type pathologieën.

### **Belangrijkste conclusies van dit proefschrift**

- Visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson zijn geassocieerd met een specifiek cognitief profiel en met meer uitgesproken andere niet-motorische stoornissen, zoals angst en depressie, mogelijk als uiting van een meer ‘maligne’ vorm van de ziekte die gekenmerkt wordt door een snellere ziekteprogressie.
- Visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson zijn geassocieerd met een wijdverspreid verlies aan functionele interacties tussen hersengebieden. Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat het geïsoleerd raken van hersengebieden bijdraagt aan het ontstaan van visuele hallucinaties.

- Visuele hallucinaties bij de ziekte van Parkinson hangen tevens samen met een verlies van integriteit van cholinerge vezelbanen vanuit de nucleus basalis van Meynert (NBM), met name de verbindingen met de parietale en occipitale gebieden, wijzend op een mogelijke selectieve betrokkenheid van het middelste deel van de NBM.
- De klinische verschillen tussen Parkinsonpatiënten met en zonder dementie en patiënten die lijden aan dementie met Lewy lichaampjes hangen waarschijnlijk samen met verschillen in het patroon van degeneratie van belangrijke cholinerge output-gebieden (PPN en NBM) en met de distributie en ernst van amyloïd- $\beta$  pathologie.