

VU Research Portal

Moving along the non-motor spectrum of Parkinson's disease

Engels, G.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Engels, G. (2019). *Moving along the non-motor spectrum of Parkinson's disease*.

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 hoofddoel van dit proefschrift was het bieden van inzicht in pijn en cognitie als non-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (ZvP). Dit werd bereikt door pijn en cognitief functioneren van patiënten met de ZvP te onderzoeken in een klinische setting (Hoofdstuk 2 & Hoofdstuk 3), door non-motorische symptoom interacties middels een netwerk analyse te onderzoeken (Hoofdstuk 4), en door mogelijke onderliggende neurale mechanismen van pijn en cognitie te onderzoeken (Hoofdstuk 5 & Hoofdstuk 6). In dit gedeelte volgt een korte samenvatting in het Nederlands.

DEEL I: KLINISCHE STUDIES

HOOFDSTUK 2: PIJN WORDT HERKEND ALS SYMPTOOM BIJ PARKINSON

De klinische beoordeling van pijn bij de ZvP werd behandeld in Hoofdstuk 2. Voor dit hoofdstuk waren wij vooral geïnteresseerd in hoe de beoordeling van pijn door een clinicus overeen zou komen met de beoordeling van pijn door de patiënt zelf. Daarnaast was het doel om de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van pijnvaluaties door neurologen te onderzoeken. Zevenenvijftig patiënten vulden vragenlijsten in waaronder pijn-gerelateerde vragen, en hun medische status werd gecontroleerd op pijn gerelateerde informatie. Daarnaast ondergingen 23 Parkinsonpatiënten met pijn een pijnevaluatie door drie onafhankelijke neurologen. Ten eerste vonden we geen significant niveau van overeenstemming op pijnbeoordeling tussen de patiënt en de clinicus. We zagen echter wel dat patiënten passende pijnstilling ontvingen, al namen mensen die pijnstilling naar de evaluatie van pijn volgens de clinicus, en niet die van patiënt zelf. Ten tweede vonden we dat de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid tussen de drie neurologen het sterkste was voor het item over pijn gerelateerd aan respons-fluctuaties, overeenstemming op alle andere types pijn was lager.

HOOFDSTUK 3: ER IS GEEN DIRECTE ASSOCIATIE TUSSEN COGNITIE EN PIJN

In Hoofdstuk 3 onderzochten we een mogelijke associatie tussen cognitief functioneren en pijn, gebaseerd op de overlap in hersengebieden die bij beide functies betrokken zijn.

Het cognitief functioneren en de pijnbeleving van 48 patiënten met de ZvP en 57 gezonde controles werd getest en uitgevraagd. Zowel het affectieve als het sensorische aspect van pijn werd beoordeeld. De resultaten lieten zien dat de Parkinsonpatiënten meer pijn ervoeren dan de controlegroep, zeker wat betreft het affectieve aspect van pijn. Lineaire regressieanalyses lieten zien dat cognitief functioneren niet gerelateerd was aan pijn, maar dat pijn voornamelijk aan symptomen van angst en depressie was gerelateerd. Het verschil tussen het affectieve en het sensorisch aspect van pijn zou toe te schrijven kunnen zijn aan de neuropathologie van de ZvP, welke in het algemeen gezien het meest te vinden is in hersengebieden die het affectieve aspect van pijn verwerken (bijvoorbeeld de insula). Dit hoofdstuk onderstreept de noodzaak tot het betrekken van angst- en depressiesymptomen in de behandeling van en in het onderzoek naar pijn bij de ZvP.

HOOFDSTUK 4: NETWERK-ANALYSE VAN NON-MOTORISCHE SYMPTOMEN VERSCHAFT INZICHT IN SYMPTOOM-INTERACTIES

Bij onderzoek naar de impact van non-motorische symptomen (NMS) van de ZvP op het leven van patiënten, bekijken de meeste studies hoe individuele symptomen bijdragen aan de kwaliteit van leven. Symptomen kunnen echter ook invloed op elkaar uitoefenen. Deze potentiële interacties zouden over het hoofd kunnen worden gezien wanneer alleen naar die individuele contributie wordt gekeken. Het doel van Hoofdstuk 4 was ten eerste om te onderzoeken hoe NMS individueel verbonden zijn met kwaliteit van leven, en ten tweede om de symptoom-interacties te onderzoeken middels een netwerk-analyse. Netwerken bestaan uit *nodes* en de verbindingen ertussen (*edges*). Bij symptoom-netwerken zijn de symptomen de *nodes*, en de statistische associaties tussen de symptomen *edges* van het netwerk. Op deze manier kan een dimensioneel spectrum (zoals dat van NMS) worden onderzocht. Zeventig Parkinsonpatiënten vulden vragenlijsten aangaande NMS en kwaliteit van leven in. De NMS domeinen Stemming en Pijn waren significante voorspellers voor kwaliteit van leven. De netwerk-analyse liet zien dat zowel Stemming als Slaap een centrale rol speelden in het NMS-netwerk, en dat Stemming en Cognitie sterk met elkaar verbonden waren. Vanwege power-problemen is de generaliseerbaarheid van deze resultaten beperkt. Desalniettemin doet de complementaire informatie uit de netwerk-analyse vermoeden dat stemmingsproblemen

en pijn verlicht kunnen worden als de aandacht ook op slaapproblemen wordt gericht in de klinische praktijk.

DEEL II: NEUROIMAGING STUDIES

HOOFDSTUK 5: PIJN BIJ PARKINSON IS GERELATEERD AAN DE ARCHITECTUUR VAN FUNCTIONELE NEURALE VERBINDINGEN

Onderzoek heeft aangetoond dat functionele connectiviteit tijdens rust is gecorreleerd met pijn bij de ZvP. Naast het onderzoeken van hoe sterk hersengebieden met elkaar verbonden zijn kan er ook naar de topologie (de structuur van functionele neurale verbindingen) van de hersenen worden gekeken. Functionele topologie is al vaker genoemd als een correlaat van menselijk gedrag. Het doel van Hoofdstuk 5 was ten eerste om te onderzoeken of er verschillen bestaan tussen Parkinsonpatiënten en controles wat betreft pijn en wat betreft topologie van hersennetwerken tijdens rust, en ten tweede om te onderzoeken of de topologie hersennetwerken tijdens rust geassocieerd kan worden met klinische pijn bij Parkinsonpatiënten en bij gezonde controles. Rust-activiteit van 24 Parkinsonpatiënten (waarbij zij éénmaal met en éénmaal zonder medicatie gescand werden, dus zowel ON als OFF) en 27 controles werd gemeten met fMRI. Pijn werd onderzocht middels de *colored analogue scale* en de McGill pijnvragenlijst. De volgende maten van functionele netwerk topologie zijn berekend: *betweenness centrality* (BC) diende als maat voor *hubness* van hersengebieden en *global efficiency* (GE) diende als maat voor integratie van het gehele netwerk. Deze twee maten werden berekend voor een specifiek pijnnetwerk en voor het *default mode network* (DMN). Voor het *whole brain* netwerk werd alleen GE berekend. De resultaten lieten zien dat Parkinsonpatiënten meer pijn ervoeren dan controles. GE (*whole brain*) was hoger bij Parkinsonpatiënten (zowel ON als OFF) vergeleken met controles. GE van het specifieke pijnnetwerk was ook hoger voor Parkinsonpatiënten vergeleken met controles, maar alleen tijdens ON. BC van het pijnnetwerk was lager in Parkinsonpatiënten (OFF). We vonden een positieve relatie tussen pijn en GE van het pijnnetwerk in Parkinsonpatiënten (OFF), en een negatieve relatie tussen pijn en zowel GE als BC van het pijnnetwerk in gezonde controles. Onze resultaten laten zien dat functionele netwerk topologie verschilt tussen Parkinsonpatiënten en gezonde controles en dat deze topologie gebruikt kan worden om onderliggende neurale mechanismen van pijnsymptomen in Parkinson bloot te leggen.

HOOFDSTUK 6: COGNITIE BIJ PARKINSON IS GERELATEERD AAN DE DYNAMICA VAN FUNCTIONELE NEURALE VERBINDINGEN

Naast stationaire, of statische, functionele connectiviteit, kan ook de variabiliteit van functionele connecties onderzocht worden. Uit de literatuur blijkt dat deze dynamische functionele connectiviteit (dFC) correleert met de prestatie op een aandachtstaak bij Parkinsonpatiënten, en met de ernst van hun motorische symptomen. Het doel van Hoofdstuk 6 was om dFC van zowel het DMN als het *frontoparietal network* (FPN) te onderzoeken als neurale correlaten van cognitief functioneren bij Parkinsonpatiënten. Daarnaast wilden we pijn en motorische problemen als symptomen van Parkinson relateren aan dFC. Hiervoor maakten we gebruik van dezelfde data als gebruikt in Hoofdstuk 5. Geheugen en executief functioneren werden getest met neuropsychologische tests. Pijn werd uitgevraagd middels de *numeric rating scale*, ernst van motorische problemen werd beoordeeld met de Unified Parkinson's Disease Rating Scale. dFC van de activiteit tijdens rust werd bepaald door de variabiliteit van functionele connectiviteit over een aantal *sliding windows* te berekenen. dFC van zowel het DMN als het FPN met de rest van de hersenen werd berekend. Patiënten presteerden slechter op tests van het visuospatieel geheugen, het verbaal geheugen en het werkgeheugen. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen op dFC van het DMN, noch het FPN met de rest van de hersenen. Voor de groep patiënten werd een positieve correlatie gevonden tussen dFC van het DMN met de score op de test voor het visuospatieel geheugen. Onze resultaten laten zien dat hogere variabiliteit van connectiviteit van het DMN met de rest van de hersenen gunstig zou kunnen zijn voor visuospatieel geheugen. Daarnaast willen wij voorstellen dat dynamica van het DMN gelinkt kan worden aan cognitief functioneren in Parkinsonpatiënten, maar niet aan motorische of pijn-symptomen.

SUGGESTIES VOOR VERVOLGONDERZOEK

1. NAUWKEURIGE PATIËNT- EN VARIABLE SELECTIE

Het is van groot belang om naast de pijnbeleving van Parkinsonpatiënten ook andere symptomen en demografische factoren (zoals geslacht en leeftijd) mee te nemen. Dit lijkt een open deur, maar door zoveel mogelijk symptomen in bijvoorbeeld een symptoom-netwerk analyse mee te nemen kunnen ook de minder voor de hand liggende symptomen

blootgelegd worden. Hoewel er vele variabelen in ogenschouw genomen kunnen worden, zou ik hier graag de centrale rol willen benadrukken die ‘Stemming’ speelt in Parkinson (dat wil zeggen symptomen van angst- en depressie). Stemming was een centrale *node* in het symptoom netwerk van Hoofdstuk 4, een significant correlaat van pijn in onze analyses, en komt keer op keer boven als een belangrijke factor in verschillende Parkinsonstudies (Ehrt et al., 2009; Fil et al., 2013). De keuze van *nodes* in het netwerk is een cruciale stap bij het gebruik van netwerken om symptomen te onderzoeken, gezien deze mede bepalen hoe het netwerk eruitziet. Zo kan men bijvoorbeeld denken aan de keuze tussen ofwel een aggregaat van verschillende vragen als meer robuuste *nodes* (zoals verricht is in Hoofdstuk 4), ofwel specifieke sensitievere *nodes* in de vorm van losse vragen. Zorgvuldigheid is geboden.

2. ONDERZOEKEN VAN PIJN, COGNITIE EN ANDERE NON-MOTORISCHE SYMPTOMEN

De link tussen pijn en cognitie dient verder onderzocht te worden, temeer vanwege de consequenties voor patiënten die al in een vergevorderd stadium van de ziekte zitten: wanneer communicatie in het algemeen een probleem wordt door cognitieve achteruitgang, zal ook het communiceren van pijn lastig worden. Hierdoor loopt men kans op een niet adequate behandeling van pijn. Toekomstige studies zouden dit punt aan de orde kunnen stellen door symptoom-interacties te bekijken vanuit een netwerkperspectief: longitudinale studies kunnen inzicht bieden in hoe deze symptoom-netwerken veranderen over tijd en hoe de (indirecte) associatie tussen pijn en cognitie verandert over tijd, wat plaats maakt voor het testen van een causaal verband tussen symptomen door bijvoorbeeld bepaalde symptomen te manipuleren (behandelen) en de effecten hiervan te onderzoeken (Fried and Cramer, 2017). Toekomstige studies zouden ook subgroepen kunnen onderzoeken binnen de Parkinson populatie. Een eerste stap zou kunnen zijn om subgroepen te maken op basis van motor subtype, maar in het licht van dit proefschrift zou ook een onderverdeling naar aanleiding van non-motor symptomen een interessante keuze zijn.

3. TOEKOMSTIGE IMAGING STUDIES

In eerste instantie zouden toekomstige studies die gebruik maken van beeldvormende technieken de dynamica van hersennetwerken verder kunnen ontrafelen. Meer specifiek zou er gekeken kunnen worden hoe die dynamica onderliggend zijn aan cognitief functioneren en disfunctioneren in Parkinson. Het onderverdelen van bestaande rust-netwerken (zoals het DMN en het FPN) teneinde de meer subtiele nuances van *within* evenals *between* effecten van netwerk dynamica zou ook kunnen helpen. Daarnaast zou men ook kunnen onderzoeken of er verschillende dynamische connectiviteit bestaat tussen het FPN en verschillende subnetwerken, als men de recent voorgestelde *rich club* meeneemt, waar de FPN een voorbeeld van is. Aangaande de netwerk-topologie en pijn in Parkinson zou men het pijnnetwerk uit kunnen breiden door ook de negatief voorspellende gewichten mee te nemen om zo complexe interacties tussen en binnen hersennetwerken mee in ogenschouw te kunnen nemen. Daarnaast zouden ook gebieden die niet traditioneel in het pijnnetwerk vallen meegenomen kunnen worden, zeker gezien de tegenovergestelde associaties die wij hebben gevonden voor HC & PD. Men zou ook andere maten mee kunnen nemen, zoals het gebruik van *communicability* als maat van netwerk integratie.