



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical Predictors of disease progression in Parkinson's disease

Zhu, K.

Citation

Zhu, K. (2017, November 22). *Clinical Predictors of disease progression in Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/55513>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/55513>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/55513> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Zhu, K.

Title: Clinical Predictors of disease progression in Parkinson's disease

Issue Date: 2017-11-22

Chapter 9:

Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven

In dit proefschrift zijn longitudinale analyses beschreven die verricht zijn met de data uit het PROPARK-cohort, een cohort van 421 Parkinsonpatiënten die zijn gevolgd voor een duur van 5 jaar. Het voornaamste doel van dit proefschrift was om voorspellers en factoren te vinden die bijdragen aan de ontwikkeling van de zogenaamde niet-motorische symptomen van de Ziekte van Parkinson (ZvP). Sterke punten van onze studie waren de lange duur van follow-up, de uitgebreide klinische evaluatie van patiënten, de beperkte uitval van patiënten en de grootte van het cohort. De volgende niet-motorische symptomen zijn in dit proefschrift onderzocht: psychose (hallucinaties), dementie, slaperigheid overdag, slapeloosheid, depressie en angst.

Hoofdstuk 1 is de introductie van het proefschrift en geeft een korte geschiedenis van de ziekte, het ziektebeloop en de uitdagingen in de huidige behandeling. Verder geeft het een korte introductie van de verschillende niet-motorische symptomen en de potentiële impact die ze kunnen hebben op de kwaliteit van leven van Parkinsonpatiënten.

In het tweede deel van het hoofdstuk worden de doelen beschreven van het onderzoek en wordt een overzicht gegeven van welke niet-motorische symptomen worden uitgelicht in het proefschrift. Verder wordt geïllustreerd dat het essentieel is om patiënten die een hoger risico hebben op een bepaald niet-motorisch symptoom te identificeren, zodat zorgverleners beter op deze symptomen kunnen anticiperen en ze beter kunnen herkennen. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de verschillende statistische methoden die in dit proefschrift worden gebruikt om voorspellers van niet-motorische symptomen te vinden. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een kort overzicht van alle hoofdstukken, waarbij tevens bevindingen en tekortkomingen van eerdere studies over non-motorische symptomen worden besproken.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de belangrijkste voorspellers voor het ontwikkelen van hallucinaties bij Parkinsonpatiënten. Eenentwintig procent van de patiënten in ons cohort had bij hun eerste bezoek last van hallucinaties, en zesenvestig procent van de patiënten ontwikkelde deze symptomen terwijl ze aanvankelijk hier geen last van hadden. We vonden dat hallucinaties werden veroorzaakt door een combinatie van risicofactoren die geassocieerd waren met een hogere leeftijd en ernstigere ziekte. Daarnaast vonden we dat een langere ziekteduur, depressieve en autonome symptomen, cognitieve disfunctie, slaapstoornissen en hogere doseringen levodopa geassocieerd waren met het ontwikkelen van hallucinaties. Deze bevindingen betekenen voor de kliniek dat patiënten met deze karakteristieken nauwkeuriger vervolgd moeten worden op het ontwikkelen van hallucinaties. Indien deze symptomen vóórkomen, zouden eventuele wijzigingen aan de Parkinsonmedicatie overwogen moeten worden om het ontwikkelen van een psychose te

voorkómen. De bevinding dat vrouwen een hogere kans hebben om hallucinaties te ontwikkelen bij Parkinson is nieuw en moet in toekomstige studies geverifieerd worden.

In **hoofdstuk 3** worden voorspellers van dementie bij Parkinson beschreven. Dementie komt veel voor bij deze ziekte en is zeer invaliderend. Sommige longitudinale studies laten een prevalentie zien van 80-100% bij patiënten die tot 20 jaar zijn gevolgd.¹ In ons cohort had tweeëndertig procent van de patiënten dementie bij de eerste meting, terwijl zesentwintig procent van de niet-demente patiënten alsnog dementie ontwikkelde gedurende de vijf jaar follow-up. De bevindingen voor dementie kwamen grotendeels overeen met onze bevindingen bij hallucinaties; we vonden namelijk dat ook dementie werd veroorzaakt door een combinatie van risicofactoren die geassocieerd zijn met een hogere leeftijd en ernstigere ziekte. Motorische symptomen zoals houdings- en balansstoornissen, dyskinesieën, en non-dopaminerge symptomen zoals autonome disfunctie, slaperigheid overdag, hallucinaties en depressie verhogen allemaal de kans voor Parkinsonpatiënten om dementie te krijgen.

In **hoofdstuk 4** worden het beloop, de cross-sectionele en longitudinale associaties, en de risicofactoren van overmatige slaperigheid overdag bij Parkinsonpatiënten beschreven. In ons cohort was er een prevalentie van overmatige slaperigheid overdag van 43% op het eerste meetmoment, terwijl 46% van de patiënten zonder slaperigheid op baseline dit symptoom ontwikkelde tijdens de follow-up. Verder vonden we dat slaperigheid overdag een niet-persisterend symptoom was, maar naarmate patiënten langer werden gevolgd, nam de persistentie van het symptoom toe. Het mannelijk geslacht, slapeloosheid 's nachts, cognitieve en autonome disfunctie, hallucinaties, minder ernstige dyskinesieën, een hogere dosering van dopamineagonisten en het gebruik van bloeddrukverlagende middelen waren allen geassocieerd met ernstigere symptomen van slaperigheid overdag over tijd. Voor patiënten die geen slaperigheid hadden op baseline, waren hogere scores voor slaperigheid op baseline en een ziektebeeld gedomineerd door houdings- en balansstoornissen voorspellers voor het krijgen van slaperigheid overdag in de toekomst. Sommige risicofactoren voor slaperigheid overdag, zoals de dosering van dopamineagonisten en het gebruik van bloeddrukverlagende middelen, kunnen eventueel aangepast worden, en patiënten met deze risicofactoren moeten nauwkeurig gemonitord worden om hun kwaliteit van leven te bewaken

In **hoofdstuk 5** ligt de focus op het beloop van en de factoren die geassocieerd zijn met longitudinale veranderingen in slaapklachten 's nachts bij Parkinson. Slapeloosheid is een invaliderend symptoom bij de ziekte van Parkinson dat weinig is onderzocht in een

longitudinale opzet. Kennis over de risicofactoren die geassocieerd zijn met het vóórkomen van slapeloosheid kan aanknopingspunten bieden om de onderliggende ziektemechanismen van dit symptoom te begrijpen en om het symptoom eerder op te sporen. Een 'linear mixed model' (LMM) analyse werd gebruikt om factoren te identificeren die samenhangen met longitudinale veranderingen van de ernst van slapeloosheid over tijd en 'generalized estimating equations' (GEE) analyses werden uitgevoerd om vast te stellen welke baselinevariabelen geassocieerd waren met de verschillende aspecten van slapeloosheid (problemen met het in slaap vallen of een frequente onderbreking van de slaap). In ons cohort waren 'SCOPA-SLEEP-Nighttime Sleep' (NS) scores, een maat om de ernst van de nachtelijke slaapklasten te meten, beschikbaar voor 412 patiënten op baseline, waarvan 110 (27%) al slapeloosheid ('SCOPA-SLEEP-NS score' ≥ 7) hadden. Van de resterende 302 patiënten, ontwikkelden 99 (33%) slapeloosheid gedurende de follow-up. We vonden dat ernstigere depressieve symptomen, motorische fluctuaties, hogere doseringen van dopamineagonisten en het gebruik van slaapmiddelen onafhankelijk geassocieerd waren met meer slapeloosheidssymptomen over tijd. Aan de hand van de GEE analyse werd geen unieke set van determinanten gevonden die een specifiek aspect van slapeloosheid beïnvloedde.

Het doel van **hoofdstuk 6** is om associaties en voorspellers te vinden voor depressie bij Parkinsonpatiënten. Depressie is een veelvoorkomend niet-motorisch symptoom bij de ziekte van Parkinson. Verschillende eerdere studies hebben gevonden dat depressie de belangrijkste determinant is voor een slechte kwaliteit van leven bij Parkinson.^{2,3} Het diagnosticeren van depressie bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt bemoeilijkt vanwege een overlap van de symptomen gerelateerd aan depressie met de symptomen die primair onderliggend zijn aan Parkinson zelf (bv. maskergelaat, traagheid van bewegen, moeheid, gewichtsverandering, concentratieverlies, overmatige slaperigheid of slapeloosheid).⁴ Meer kennis over associaties en voorspellers van depressie bij de ziekte van Parkinson kan de vroege opsporing ervan mogelijk maken en een basis leggen voor toekomstige interventies. Wij vonden in ons cohort dat de proportie van patiënten met depressie ongeveer 20% was en dat dit percentage min of meer gelijk bleef gedurende de follow-up. Bij de helft van deze gevallen was depressie persistent. Vrouwelijk geslacht, ernstigere beperkingen in de dagelijkse activiteiten, ernstigere motorische fluctuaties, autonome en cognitieve disfunctie, slapeloosheid 's nachts en slaperigheid overdag waren onafhankelijk geassocieerd met meer depressieve symptomen over tijd. Verder waren meer depressieve symptomen op baseline, slaperigheid overdag en een hogere dosering levodopa onafhankelijke voorspellers voor het krijgen van depressie bij de patiënten die geen depressie hadden op baseline. Uit deze bevindingen kunnen we concluderen dat,

afgezien van motorische fluctuaties en de dosering van levodopa, depressieve symptomen bij de ziekte van Parkinson voornamelijk gerelateerd zijn aan factoren van non-dopaminerge origine. Dit suggereert ook dat depressie bij Parkinson een gevolg is van de progressie van de pathobiologie van de ziekte, wat ook verklaart waarom de huidige behandeling van deze symptomen in de praktijk moeilijk is.

Het doel van het onderzoek in **hoofdstuk 7** is om te evalueren welke kenmerken geassocieerd zijn met de longitudinale veranderingen in angst bij Parkinson. Een recente review heeft een gemiddelde prevalentie van angststoornissen gevonden van 31% bij Parkinsonpatiënten.⁵ Daarmee is het een frequent voorkomend symptoom dat tevens een belangrijke invloed uitoefent op de kwaliteit van leven. Er is echter weinig bekend over welke risicofactoren een rol spelen bij het ontwikkelen van angstsymptomen bij Parkinson. In deze studie werd LMM gebruikt om factoren te identificeren die samenhangen met longitudinale veranderingen in de 'Hospital Anxiety and Depression – Anxiety' (HADS-A) scores. Verder werd een 'survival analysis' uitgevoerd met de data van patiënten die op baseline niet angstig waren, teneinde voorspellers voor het ontwikkelen van angst (oftewel HADS-A $\geq$ 11) in deze groep patiënten te identificeren.

Van de 409 patiënten van wie een HADS-A score beschikbaar was op baseline, hadden 67 (16%) al angstsymptomen op dat moment, terwijl 64 (19%) van de overige 342 niet-angstige patiënten angstsymptomen ontwikkelden na een gemiddelde follow-up duur van 2,6 jaar. Zeventig procent van de patiënten met angst waren ook depressief. Vrouwelijk geslacht, cognitieve disfunctie, depressieve symptomen, autonome disfunctie, slapeloosheid 's nachts en slaperigheid overdag waren alle geassocieerd met meer angstsymptomen over tijd. Afgezien van vrouwelijke geslacht en slaperigheid overdag, waren alle variabelen ook onafhankelijke voorspellers voor het ontwikkelen van angst bij patiënten die op baseline niet angstig waren. Onze bevindingen suggereren dat het ontstaan van angst bij Parkinson geassocieerd is met vrouwelijke geslacht, cognitieve beperkingen, autonome disfunctie, slapeloosheid 's nachts en slaperigheid overdag. Daarnaast zijn angst en depressie vaak tegelijkertijd aanwezig bij de Parkinsonpatiënten en delen ze dezelfde onderliggende risicofactoren, hetgeen mogelijk wijst op een gedeeld pathofysiologisch verband tussen de twee symptomen.

Een overzicht van de belangrijkste longitudinale verbanden en risicofactoren die zijn beschreven in dit proefschrift wordt weergegeven in Tabel 9.1.

Tabel 9.1: Overzicht van variabelen die longitudinaal geassocieerd zijn met niet-motorische symptomen bij de Ziekte van Parkinson*

Uitkomstmaat	Variabelen uit de survival analysis ^a	Variabelen uit de LMM ^b
Hallucinaties ^c	Vrouwelijk geslacht ↑ Leeftijd begin symptomen Dyskinesieën Slaperigheid overdag Autonome disfunctie	Vrouwelijk geslacht ↑ Leeftijd begin symptomen Dyskinesieën Slaperigheid overdag Autonome disfunctie
Dementie ^d	↑ Leeftijd ↓ Opleiding Slaperigheid overdag ↑ Levodopa dosering	↑ Leeftijd ↓ Opleiding Slaperigheid overdag Houdings- en balansstoornissen ↑ Levodopa dosering
Slaperigheid overdag	Ernst slaperigheid overdag op baseline Houdings- en balansstoornissen Autonome disfunctie (UR) Bloeddrukverlagende medicatie	Mannelijk geslacht ↓ Dyskinesieën Cognitieve beperking Hallucinaties Slapeloosheid 's nachts Autonome disfunctie (UR, GI) ↑ dosering dopamine agonisten Bloeddrukverlagende medicatie Geen gebruik van benzodiazepines
Slapeloosheid 's nachts ^e	Depressieve symptomen	Motorische fluctuaties Depressieve symptomen ↑ dosering dopamine agonisten Gebruik van slaapmedicatie
Depressie	Ernst depressieve symptomen op baseline Slaperigheid overdag ↑ Levodopa dosering	Vrouwelijk geslacht ADL beperkingen Motorische fluctuaties Cognitieve beperking Slapeloosheid 's nachts Slaperigheid overdag Autonome disfunctie (CV, UR) Gebruik van antidepressiva
Angst	Cognitieve beperking Slapeloosheid 's nachts Autonome disfunctie (CV)	Vrouwelijk geslacht Cognitieve beperking Slapeloosheid 's nachts Slaperigheid overdag Autonome disfunctie (GI, CV) Gebruik van antidepressiva Gebruik van benzodiazepines

Afkortingen: LMM, linear mixed models; UR, urogenitaal; GI, gastro-intestinaal; CV, cardiovasculair; ADL, activiteiten van het dagelijkse leven

*Alle variabelen zijn van boven naar beneden weergegeven in afnemende sterkte van het verband tussen desbetreffende variabele en de uitkomst.

^a Dit beantwoordt de vraag welke factoren geassocieerd zijn met een verhoogd risico om een bepaald symptoom te ontwikkelen bij patiënten die het symptoom niet hebben op baseline.

^b Dit beantwoordt de vraag welke factoren geassocieerd zijn met longitudinale veranderingen in de ernst van een bepaald symptoom.

^c In het oorspronkelijke manuscript (Hoofdstuk 2) werd geen LMM analyse gedaan; LMM analyse leverde dezelfde resultaten op als de survival analyse.

^d In de oorspronkelijke analyse zoals beschreven in hoofdstuk 3 werd geen LMM gedaan. De LMM analyse leverde dezelfde resultaten op als de survival analyse, behalve dat houdings- en balansstoornissen een nieuwe bevinding was.

^e Survival analyse niet beschreven in de oorspronkelijke publicatie. Na het uitvoeren van de survival analyse, waren alleen depressieve symptomen significant geassocieerd met nachtelijke slaapklachten.

Afsluitende opmerkingen

Dit proefschrift is gebaseerd op analyses van de data uit een groot longitudinaal cohort van 421 patiënten met de ziekte van Parkinson, die gevolgd zijn over een periode van vijf jaar. 'Survival analysis' en 'linear mixed models (LMM)' werden toegepast om voorspellers te identificeren die het vóórkomen van bepaalde niet-motorische symptomen konden voorspellen. In essentie probeerden we antwoorden te vinden op twee vragen, namelijk "Welke factoren zijn geassocieerd met longitudinale veranderingen in de ernst van een bepaald symptoom?" (LMM) en "Welke factoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico om een bepaald symptoom te ontwikkelen bij patiënten die dit symptoom niet hebben op baseline?" ('survival analysis'). De eerste methode (LMM) geeft een completere kijk op de factoren die geassocieerd zijn met de variatie van een bepaald symptoom over tijd. De belangrijkste voordelen van deze methode is dat we de data van alle patiënten in ons cohort kunnen gebruiken en dat het kan omgaan met missende waarden in de uitkomsten. De tweede methode (survival) is voornamelijk interessant vanuit een klinisch oogpunt, omdat het inzicht geeft in de factoren vindt die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van een bepaald symptoom bij patiënten die dat symptoom aanvankelijk nog niet hadden. Een potentieel nadeel van deze methode is dat een afkappunt gebruikt moet worden om patiënten te classificeren. Het gebruik van een afkappunt heeft een risico op misclassificatie (over- of onderschatting van potentiële voorspellers), omdat individuele scores van patiënten rondom het afkappunt kunnen schommelen.

Aan het begin van dit project lag de focus op survival analysis. Omdat survival analyse en LMM echter complementair zijn en in combinatie een overzichtelijker en completer beeld schetsen van het longitudinale beloop van het desbetreffend symptoom, werd later besloten beide analyses te combineren. Aanvankelijk werd dus de LMM methode niet toegepast in de oorspronkelijke publicaties van hoofdstuk 2 (hallucinaties) en hoofdstuk 3 (dementie). Echter, na het toepassen van de LMM in een later stadium vonden we nagenoeg dezelfde resultaten voor deze symptomen als welke bij de survival analyse gevonden werden. Deze bevindingen tonen dan ook aan dat onze oorspronkelijke bevindingen robuust waren. Het gebruikmaken van een afkappunt leidde ook tot lagere prevalentiewaarden voor angst en depressie in onze studie. Dit verschil kan ook verklaard worden door het feit dat andere studies andere meetmethoden hadden gebruikt om beide symptomen te evalueren. Voor angst bijvoorbeeld, hadden sommige studies criteria gebruikt uit het 'Diagnostic Manual for Mental Disorders' (DSM) om patiënten te classificeren.⁶ Hoewel dit een preciezere manier is om een angststoornis te diagnosticeren, en ook de potentie heeft om een specifieke subcategorie van angststoornis te identificeren (bv. sociale fobie, paniekstoornis), geeft het echter geen informatie over de ernst van de angstsymptomen. Een andere verklaring voor

een lagere prevalentie voor angst in onze studie kan het gebruik zijn van een meer conservatief afkappunt (10/11, waarschijnlijke angststoornis) in plaats van het afkappunt 7/8 (mogelijke angststoornis). Dit kon leiden tot een onderschatting van het werkelijke prevalentiecijfer voor angst in onze studie.

Voor het interpreteren van de resultaten van onze analyses is het belangrijk om rekening te houden met de opbouw van de studiepopulatie. In dit proefschrift is het cohort gebaseerd op Parkinsonpatiënten uit een ziekenhuispopulatie en niet op die van de algemene populatie. Daarnaast hebben we een prestratificatiestrategie toegepast, welke is gebaseerd op de beginleeftijd van de Parkinsonsymptomen en de ziekteduur. Deze strategie kan invloed gehad hebben op de prevalentie en op de ernst van bepaalde symptomen, en daarmee ook op de generaliseerbaarheid van de bevindingen. Echter, het doel van deze studie was niet om incidentieproporties te berekenen van bepaalde niet-motorische symptomen, maar om voorspellers te vinden voor het ontwikkelen van deze symptomen. We kunnen daarom niet uitsluiten dat de verhoogde variatie in beginleeftijd en ziekteduur als gevolg van de stratificatiestrategie van invloed is geweest op de sterkte van de gevonden verbanden, maar het is niet waarschijnlijk dat er een zodanige vertekening in significantie en richting van de gevonden verbanden heeft plaatsgevonden dat de gevonden bevindingen niet generaliseerbaar zouden zijn naar andere ziektepopulaties. Bijvoorbeeld, de voorspellers die we gevonden hebben voor slaperigheid overdag in hoofdstuk 3 kwamen grotendeels overeen met de voorspellers die eerder gevonden waren in een studie uit Noorwegen, die uitgevoerd was in een patiëntengroep afkomstig uit de algemene populatie.

De interactie van Parkinson met leeftijd

Leeftijd was in onze studie een onafhankelijke voorspeller van dementie. Deze bevinding is eerder gerapporteerd in meerdere longitudinale studies en suggereert een intrinsieke relatie tussen leeftijd en de voortschrijdende ziekte die mogelijk ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van meerdere late complicaties van Parkinson.⁸⁻¹¹ Andere symptomen die met name bij oudere patiënten met een gevorderde ziekte vóórkomen zijn onder andere autonome disfunctie, houdings- en balansstoornissen, hallucinaties en 'freezing'.¹² Eerdere studies hebben ook gevonden dat leeftijd en de ernst van motorische symptomen een interactie hebben met elkaar. In een prospectief cohortonderzoek bij niet-demente Parkinsonpatiënten was het gecombineerde effect van toenemende leeftijd (>72 jaar) en de ernst van motorische symptomen (mediaan van totale 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score' (UPDRS) >24) geassocieerd met een tienvoudig verhoogd risico om dementie te ontwikkelen, terwijl het risico op dementie voor patiënten met een leeftijd gelijk

aan of lager dan 72 jaar en een hogere ernst van motorische symptomen (mediaan totale UPDRS motor score >24) dit risico niet significant verhoogd was.¹³

Verder vonden we dat leeftijd ook een voorspeller was voor een meer persisterend beloop van bepaalde niet-motorische symptomen. Bijvoorbeeld, in **hoofdstuk 6** vonden we dat patiënten met een persisterende depressie vaak ouder waren op baseline (Tabel S6.1).

Diverse eerdere studies hebben in feite gesuggereerd dat leeftijd een belangrijke modulerende factor is voor de ziekteprogressie van Parkinson. In een 8-jarige longitudinale studie vertoonden patiënten die ouder waren bij het begin van de symptomen een sterkere achteruitgang van motorische functie, met een gemiddelde jaarlijkse afname van 2.6 punten op de UPDRS schaal bij 50 jaar en 3.8 punten voor degenen die symptomen kregen bij 70 jaar.¹⁴ Daarnaast is uit een review over patronen van ziekteprogressie bij Parkinson door van Rooden en collega's gebleken dat een hogere beginleeftijd van symptomen geassocieerd is met een snellere ziekteprogressie.¹⁵ Onze studie ondersteunt deze bevinding en we vonden dat een patiënt met een hogere beginleeftijd van symptomen inderdaad een hoger risico heeft op het ontwikkelen van hallucinaties (**hoofdstuk 2**).

De rol van geslacht bij niet-motorische symptomen

De ziekte van Parkinson (ZvP) komt in de algemene bevolking vaker voor bij mannen en begint bij hen ook op een jongere leeftijd.^{16,17} Echter, in onze studie vonden we dat sommige niet-motorische symptomen van Parkinson juist vaker voor kwamen bij vrouwen (hallucinaties, depressie- en angstsymptomen). Eerder hebben studies al een associatie gevonden tussen vrouwelijk geslacht en depressie/angst bij Parkinsonpatiënten, en het is een bekend fenomeen dat vrouwen in de algemene populatie ook een hoger risico hebben om een depressie of angststoornis te ontwikkelen.^{18,19} Echter, een hoger risico voor vrouwen om hallucinaties te ontwikkelen bij Parkinson is een nieuwe bevinding. Een potentiële verklaring hiervoor is dat vrouwen gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van bijwerkingen op dopaminerge medicatie. Dit wordt ondersteund door een eerdere bevinding dat vrouwelijke Parkinsonpatiënten vaker last hebben van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën.²⁰ De hogere gevoeligheid voor deze medicatie-geïnduceerde bijwerkingen bij vrouwen komt mogelijk door het effect van oestrogeen op de biologische beschikbaarheid van levodopa in het lichaam.²¹ Dit fenomeen kan ook verklaren waarom vrouwen een tragere ziekteprogressie en een mildere motorische achteruitgang hebben. In een eerdere 'single photon emission computed tomography' (SPECT) studie wordt dit verschil verklaard door hogere fysiologische dopaminespiegels in het striatum van vrouwelijke Parkinsonpatiënten.²² Er zijn tevens aanwijzingen dat andere niet-motorische symptomen juist vaker vóórkomen bij mannen, zoals dementie en slaperigheid overdag.^{8,10,23} In onze studie hebben we dit verband alleen gevonden voor slaperigheid overdag; het hogere risico voor mannen om

dementie te ontwikkelen hebben we niet gevonden en er zijn eerdere studies die dit verband ook niet vonden in hun studie.^{24,25} Samenvattend, onze bevindingen suggereren dat er een duidelijke rol is van geslacht in de ontwikkeling van sommige specifieke niet-motorische symptomen (slaperigheid overdag, depressie en angst), terwijl voor andere symptomen dit verband nog nader geverifieerd moet worden in toekomstige studies (dementie en hallucinaties).

De rol van dopamineagonisten

Niet-motorische symptomen hebben een significante impact op de kwaliteit van leven van Parkinsonpatiënten. Parkinsonmedicatie is met name gericht op dopaminerge (motorische) symptomen en heeft meestal weinig effect op niet-motorische symptomen, die met name van non-dopaminerge origine zijn.²⁶ Er is enig bewijs dat dopamineagonisten depressieve symptomen kunnen verbeteren bij Parkinsonpatiënten, maar in andere studies wordt dit effect niet consistent gevonden.^{27,28}

Desalniettemin kunnen dopamineagonisten juist bepaalde non-dopaminerge symptomen veroorzaken of zelfs verergeren, zoals slaperigheid overdag,²⁹ hallucinaties,³⁰ orthostatische hypotensie³¹ en impulscontrolestoornissen waaronder overmatig shoppen of gokken.^{32,33} In onze studie vonden we dat een hogere dosering dopamineagonisten een onafhankelijke voorspeller is van slaperigheid overdag en slapeloosheid 's nachts. Dopamineagonisten kunnen op verschillende manieren een invloed hebben op slaap bij Parkinson. Ten eerste hebben patiënten die behandeld worden met dopamineagonisten een hoger risico op het ontwikkelen van visuele hallucinaties zonder (behoud van) inzicht, dat op haar beurt weer kan leiden tot nachtelijke slaapstoornissen, zoals onderbreking van de slaap, levendige dromen/nachtmerries en het uitleven van dromen.³⁴ Daarnaast hebben dopamineagonisten een bifasisch effect op het slaap-waakritme en dit effect wordt toegeschreven aan de stimulatie van D2 receptoren; bij lage doseringen verminderen ze de waakzaamheid en verbeteren ze de slaap, terwijl bij hoge doseringen ze juist het tegenovergestelde effect kunnen induceren.³⁵ De betekenis van de dosering van dopamineagonisten op het voorkomen van een niet-motorisch symptoom wordt ook geïllustreerd door een studie die is verricht door Evans en collega's³⁶ die vonden dat impulscontrolestoornissen geassocieerd zijn met een toegenomen dopaminerge activatie van het ventrale striatum.³⁶

Uit het bovenstaande kunnen we concluderen dat bepaalde niet-motorische symptomen inherente componenten zijn van de onderliggende ziekte, die in ernst toenemen naarmate de ziekte progressie toont, terwijl andere voornamelijk veroorzaakt worden door Parkinsonmedicatie. Hierbij kan men zich afvragen of bepaalde niet-motorische symptomen voorkómen kunnen worden, gezien de rol van Parkinsonmedicatie bij sommige symptomen. Het antwoord op deze vraag kan op twee manieren gegeven worden. Ten eerste is het zo

dat het wel degelijk mogelijk is om patiënten die een verhoogd risico lopen op medicatiegeïnduceerde symptomen te identificeren; sterker nog, de voorzichtigheid bij het voorschrijven van dopamineagonisten bij oudere patiënten wordt al in de dagelijkse praktijk toegepast wegens het hogere risico op het ontwikkelen van hallucinaties. Echter, er is ook bewijs dat bepaalde niet-motorische symptomen vóórkomen bij Parkinsonpatiënten die nog nooit zijn behandeld met Parkinsonmedicatie. Bijvoorbeeld in een studie naar slaperigheid overdag uit Noorwegen, die uitgevoerd werd bij 153 de-novo-Parkinsonpatiënten, vonden de auteurs dat 18 patiënten al slaperigheid overdag hadden bij het eerste bezoek, dus zonder dat zij enige behandeling hadden ondergaan. Deze bevinding benadrukt ook dat slaperigheid overdag bij Parkinson een multifactoriële origine heeft.⁷

Predominant non-dopaminergic complex

Voor verscheidene niet-motorische symptomen in onze studie (slaperigheid overdag, depressie en angst), vonden we sterke associaties met een cluster van min of meer gelijke predictoren. Het opmerkelijke is dat hetzelfde cluster van voorspellers ook eerder geïdentificeerd was als een onderdeel van een coherent non-dopaminerg symptoomcomplex (PND).³⁷ Dit complex van symptomen is al vroeg gedurende het ziektebeloop aanwezig en verergert naarmate de ziekte voortduurt, wat zeer waarschijnlijk een gevolg is van progressieve, aan α -synucleïneaggregatie gerelateerde synaptopathie en axonale degeneratie van het zenuwstelsel.³⁸⁻⁴⁰ Het PND-complex bestaat uit zes non-dopaminerge symptomen: cognitieve disfunctie, depressieve symptomen, slaperigheid overdag, psychose, autonome disfunctie en houdings- en balansstoornissen. In de oorspronkelijke publicatie waar dit complex voor het eerst werd beschreven, werd angst niet opgenomen in de analyse. Opmerkelijk is dat onze bevindingen over de voorspellers van angst in **hoofdstuk 7** suggereren dat dit symptoom ook deel uitmaakt van het complex. De symptomen van dit complex verbeteren niet met het gebruik van dopaminerge medicatie en zijn dus goede indicatoren van de onderliggende progressieve pathobiologie van Parkinson. Verder suggereren ook andere studies dat specifieke non-dopaminerge symptomen zoals houdings- en balansstoornissen sterker geassocieerd zijn met het ontwikkelen van dementie dan de klassieke voor levodopa gevoelige symptomen zoals rigiditeit.⁴¹

Allesomvattend kunnen we concluderen dat er een belangrijke rol is van de non-dopaminerge symptomen met betrekking tot het beloop van de ziekte; dit benadrukt ook de behoefte aan effectieve medicatie die op de fundamentele pathobiologie van Parkinson aangrijpt.

Toekomstperspectieven

Niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson zijn veelvoorkomend en worden in toenemende mate herkend als een integraal onderdeel van de ziekte. Nieuwe diagnostische criteria zijn daarom recent gepubliceerd door de 'task force' van de internationale vereniging van bewegingsstoornissen ('Movement Disorders Society'). Zij definiëren namelijk dat voor de diagnose van de ziekte van Parkinson minimaal één niet-motorisch symptoom aanwezig moet zijn na een ziekte duur van vijf jaar.⁴²

Het belang van niet-motorische symptomen bij Parkinson wordt ook teruggevonden in de erkenning van een nieuw stadium van Parkinson ('prodromal PD'), een stadium dat aanwezig is vóór het begin van motorische symptomen.⁴³ 'Prodromal PD' wordt voornamelijk gekarakteriseerd door de aanwezigheid van niet-motorische symptomen die samenhangen met schade aan de non-dopaminerge structuren van het centrale en perifere zenuwstelsel. Voorbeelden zijn slaperigheid overdag, obstipatie, reukverlies, depressie en 'REM-sleep behavioural disorder' (RBD).⁴³ Onderzoek naar dit voorstadium van Parkinson breidt zich momenteel snel uit en kan een belangrijke bijdrage leveren in het eerder opsporen van patiënten die een hoger risico lopen om Parkinson te ontwikkelen. Daarnaast helpt het ook om patiënten te selecteren voor potentiële neuroprotectieve therapie.

Een andere belangrijke les uit dit proefschrift is dat bepaalde niet-motorische symptomen nog steeds slecht zijn onderzocht in longitudinaal verband. Sommige symptomen zoals dementie zijn uitgebreid onderzocht in voormalige longitudinale studies, terwijl voor andere niet-motorische symptomen, zoals slaperigheid overdag, slapeloosheid, depressie en angst dat niet het geval is. Dit kan verklaard worden door de pas recent groeiende interesse in de rol van andere non-dopaminerge symptomen bij Parkinson. Daarom zijn de beschikbare studies over deze onderwerpen met name cross-sectioneel opgezet. Verder hebben eerdere studies over deze onderwerpen vaak een lage power. Om met een bepaalde graad van zekerheid risicofactoren te kunnen vinden, moet men er voor zorg dragen dat een aanzienlijke hoeveelheid patiënten de uitkomst waarin men geïnteresseerd is zal ontwikkelen, zodat er een betrouwbare indruk bestaat over de eventueel gevonden risicofactoren. Daarom zijn de grootte van het cohort (voorkómen van een lage power/type II fout) en de follow-up duur belangrijke criteria voor het opzetten van longitudinale onderzoeken.

Onze studie levert een bijdrage aan de bestaande kennis over welke prognostische factoren de progressie(patronen) van Parkinson beïnvloeden. Sterke punten van onze studies zijn met name de grootte van het cohort, de lange follow-upduur en de beperkte uitval van patiënten. Echter, er zijn nog andere belangrijke non-dopaminerge symptomen, zoals impulscontrolestoornissen, apathie, pijn en freezing tijdens gebruik van dopaminerge

medicatie, die niet of nauwelijks zijn bestudeerd in longitudinale studies (inclusief onze studie).

Meerdere associaties die in eerdere studies zijn gevonden zijn door onze studie in longitudinaal verband bevestigd. Er zijn echter nog andere potentiële baselinevariabelen die niet in onze studie zijn opgenomen, maar wel interessant kunnen zijn. Voorbeelden zijn: RBD als een risicofactor voor het ontwikkelen van psychose of dementie, slaapgerelateerde ademhalingsproblemen als voorspeller voor slaperigheid overdag, pijn als voorspeller voor depressie enzovoort. De evaluatie van sommige van deze symptomen, bijvoorbeeld RBD, kan echter gecompliceerd zijn. De minimale diagnostische criteria voor RBD zoals gedefinieerd in de gereviseerde International Classification of Sleep Disorders (ICSD) stelt dat er elektromyografisch bewijs moet zijn van een behouden spiertonus in de submentale spieren of overmatige activiteit in de ledematen tijdens de REM-slaap, met daarnaast minstens één van de volgende ondersteunende verschijnselen voor de diagnose: slaapgerelateerde verwondingen, anamnestic slaapverstoring gedrag of abnormale gedragingen tijdens de REM-slaap gedurende een polysomnografie.⁴⁴ De complexiteit van deze RBD-criteria maakt het evalueren ervan in een groot prospectief cohort moeilijk.

Progressiepatronen en het individualiseren van de behandeling

Er is steeds meer bewijs dat de mate van progressie een belangrijk kenmerk is van de verschillende subtypes van Parkinson. Onze studie laat zien dat een combinatie van demografische en ziektegerelateerde factoren determinanten kunnen zijn voor symptomen die gerelateerd zijn aan het eerdergenoemde PND-complex, dat waarschijnlijk een klinische maat is voor ziekte-ernst en progressie. Daarnaast kunnen patiënten ook verschillen in de mate waarin ze reageren op de medicatie en in hun gevoeligheid om bepaalde bijwerkingen te ontwikkelen. Sommige patiënten ervaren een goede controle van hun symptomen na vele jaren behandeling met levodopa of dopamineagonisten, terwijl anderen een beperkte verbetering ondervinden na behandeling en meer bijwerkingen ontwikkelen, zoals hallucinaties of slaperigheid overdag. Deze individuele variatie in respons op medicatie kan veroorzaakt worden door een diversiteit in de genen die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van medicatie en de interactie van deze medicatie en diens aangrijpingspunt.^{45,46} Farmacogenetica is een veelbelovend onderzoeksgebied dat onderzoekt welke genetische markers geassocieerd zijn met verschillen in individuele medicatierespons. Een mogelijkheid om dit te onderzoeken is door na te gaan welke 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) geassocieerd zijn met individuele verschillen in metabolisme, opname, effectiviteit of bijwerkingen. Een SNP is een variatie die ontstaat op één stuk DNA wanneer een nucleotide (A, T, C of G) in het genoom verschilt tussen gepaarde chromosomen van één individu. Een genetische variatie wordt gezien als een

‘SNP’ als het met een frequentie van 1% of hoger in een populatie vóórkomt.⁴⁷ Huidig onderzoek naar farmacogenetische markers is met name gefocust op genen die coderen voor processen die betrokken zijn bij het metabolisme van neurotransmitters die een rol spelen bij de pathogenese van Parkinson, zoals dopaminereceptoren, dopaminetransporters, monoamineoxidase A en B (MAO-A/B) en catechol-O-methyltransferase (COMT).⁴⁶ Verschillen in farmacogenetisch profiel tussen patiënten kunnen de grote variabiliteit tussen patiënten met betrekking tot de effectiviteit en toxiciteit van hun medicatie in de klinische praktijk verklaren. Zo is er bijvoorbeeld bewijs dat patiënten met het Met/Met-polymorfisme in het COMT-gen een hogere kans hebben op het ontwikkelen van dyskinesieën, slaperigheid overdag en hallucinaties.⁴⁹⁻⁵¹

Onze studie laat zien dat bepaalde eigenschappen van het klinisch profiel van Parkinson geassocieerd zijn met een hoger risico op het ontwikkelen van bepaalde niet-motorische symptomen, bijvoorbeeld slaperigheid overdag. Farmacogenetisch profileren kan dus met name belangrijk zijn bij patiënten die deze risicofactoren hebben, omdat ze meer risico lopen om deze medicatiegeïnduceerde symptomen te ontwikkelen. Kennis uit longitudinale onderzoeken leveren niet alleen bijdrage aan meer inzicht in de onderliggende pathofysiologie van Parkinson, maar het helpt ook de zorgverlener om de patiënten die bepaalde risicofactoren hebben beter te monitoren en indien nodig hun behandeling aan te passen. Verder helpt meer inzicht in deze risicofactoren ook bij het opsporen van patiënten die baat kunnen hebben bij potentiële ziekteremmende of neuroprotectieve therapieën. In de toekomst zien we graag meer onderzoeken naar de ziekteprogressie bij Parkinson die zijn gebaseerd op grote longitudinale cohorten, gecombineerd met een ‘farmacogenetisch’ profiel van iedere patiënt. Op deze manier kan evidence-based medicine een transformatie maken naar ‘personalized’ medicine.

REFERENTIES

1. Hely M, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844.
2. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-312.
3. van Uem JM, Marinus J, Canning C, et al. Health-Related Quality of Life in patients with Parkinson's disease--A systematic review based on the ICF model. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:26-34.
4. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998;39:416-421.
5. Broen MP, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016;31:1125-1133.
6. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25: 838-845.
7. Tholfen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes OB, Gjerstad MD. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease. *Neurology* 2015;85:162-168.
8. Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, Richard IH. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology* 2009;69:187-195.
9. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014;83:1253-1260.
10. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602.
11. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1258-1264.
12. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2010:480260.
13. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51:722-729.
14. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: A population-based study. *Neurology* 2005; 65:1436-1441.

15. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:969-978.
16. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63:1240–1244.
17. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:637–639.
18. Beekman AT, Bremmer MA, Deeg DJ, et al. Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13: 717-726.
19. Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:708-715.
20. Hassin-Baer S, Molchadski I, Cohen OS, et al. Gender effect on time to levodopa-induced dyskinesias. *J Neurol* 2011;258:2048–2053.
21. Arabia G, Zappia M, Bosco D, et al. Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:S53–S54.
22. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:819-824.
23. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behaviour disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247–252.
24. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-1049.
25. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 2009;73:1469-1477.
26. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
27. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-580.
28. Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs* 2011;71:273-286.
29. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908–1910.

30. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123:733–745.
31. Calne DB, Brennan J, Spiers ASD, Stern GM. Hypotension caused by levodopa. *BMJ* 1960; 1:474–475.
32. Dodd ML, Klos JH, Bower JH, et al. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 63:1377–1384.
33. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67:1254–1257.
34. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;11:1623-1629.
35. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;27:25-34.
36. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59:852–858.
37. van der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, et al. Importance of nondopaminergic features in evaluating disease severity of Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:412-418.
38. Calabresi P, Mercuri NB, Di Filippo M. Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: one step ahead. *Brain* 2009;132:285–287.
39. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol* 2010;67:715–725.
40. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 2010;120:131–143.
41. Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al. Motor impairment in PD: Relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000; 55:539–544.
42. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601.
43. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1600-1611.
44. Medicine, A.A.O. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Journal. 2005.
45. Białecka M, Drożdżik M, Kłodowska-Duda G et al. The effect of monoamine oxidase B (MAOB) and catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms on levodopa therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 260–266.

46. Liu YZ, Tang BS, Yan XX et al. Association of the DRD2 and DRD3 polymorphisms with response to pramipexole in Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 679–683.
47. Salisbury BA, Pungliya M, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Stephens JC. SNP and haplotype variation in the human genome. *Mutat Res* 2003; 526: 53–61.
48. Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, Bostantjopoulou S. Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *Int J Clin Pract* 2011;65:1289-1294.
49. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa induced dyskinesias in PD. *Neurology* 1999; 53: 1425–1430.
50. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ et al. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 43–48.
51. Rissling I, Geller F, Bandmann O et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks." *Mov Disord* 2004; 19: 1279–1284.