



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Non-motor symptoms in Parkinson's disease**

Verbaan, D.

### **Citation**

Verbaan, D. (2009, March 11). *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13619>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13619>

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

# 10

## Samenvatting en conclusies

Recente inzichten benadrukken de belangrijke rol van niet-motorische symptomen zoals reukstoornissen, autonome dysfunctie, slaapproblemen, cognitieve problemen, en psychiatrische klachten binnen het ziekteproces van de ziekte van Parkinson (ZvP).<sup>1</sup> In dit proefschrift worden deze niet-motorische domeinen gekarakteriseerd bij patiënten van het PROFiling PARKinson's disease (PROPARK) cohort en worden hun relaties met andere domeinen van de ziekte beschreven evenals hun impact op beperkingen en kwaliteit van leven. Verder werden de fenotypische kenmerken van de mutatiedragers binnen dit patiëntencohort geëvalueerd.

**Hoofdstuk 1** is de introductie van dit proefschrift. Het zet in het kort de recente inzichten met betrekking tot de pathofysiologie en de symptomatologie van de ZvP uiteen. Gedurende vele jaren is de focus van de behandeling van de ZvP en het wetenschappelijk onderzoek gericht geweest op de verminderde functie van het dopaminerge systeem en de hieruit voortvloeiende motorische problemen. Recent is duidelijk geworden dat bij de ZvP naast de substantia nigra ook andere gebieden van het brein kunnen worden aangetast. Verder beperkt celverlies bij de ZvP zich niet tot de dopaminerge neuronen, wat het vóórkomen van de vele niet-motorische symptomen zou kunnen verklaren. In tegenstelling tot de motorische symptomen bij de ZvP, zijn onze inzichten met betrekking tot de niet-motorische symptomen bij de ZvP nog steeds beperkt. Tevens zijn er in toenemende mate aanwijzingen dat genetische factoren een rol spelen bij het veroorzaken van de ZvP. Om die reden waren de doelen van dit proefschrift om op cross-sectioneel niveau de niet-motorische domeinen en hun relaties met andere domeinen van de ziekte te karakteriseren, om de invloed van niet-motorische domeinen op de beperkingen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te bepalen, en om de fenotypische kenmerken van mutatiedragers in het PROPARK cohort te evalueren.

Het doel van de studie beschreven in **hoofdstuk 2** was om de relatie tussen reukstoornissen (RS) en andere stoornissen bij de ZvP te bepalen en de kenmerken van RS bij patiënten met bepaalde genotypische karakteristieken te evalueren. De reukfunctie

werd geëvalueerd met de reukidentificatie (ID) en -discriminatie (DIS) tests van de Sniffin' Sticks in 295 niet-demente patiënten met de ZvP en 150 controles met een op groepsniveau vergelijkbare leeftijd en geslachtsverdeling. Verder werden bij patiënten demografische en klinische karakteristieken geëvalueerd en genetische analyses uitgevoerd. Van de patiënten had 61% een stoornis in de ID en 43% een stoornis in de DIS. Er werden geen significante correlaties  $> 0.4$  gevonden tussen ID en DIS scores en andere demografische of klinische variabelen. Leeftijd en geslacht verklaarden de 22% verklaarde variantie van het regressiemodel van de ID score. Leeftijd, geslacht en ziekteduur verklaarden de 15% verklaarde variantie van het regressiemodel van de DIS score. Normale ID scores werden gevonden in *Parkin* en *DJ-1* mutatiedragers (homozygoot of samengesteld heterozygoot,  $n=6$ ). Draggers van (een) apolipoproteïne E (*APOE*)  $\epsilon 2$ - of *APOE* $\epsilon 4$  allel(en) hadden geen significant verschillende reukscores in vergelijking met niet-dragers. De allel distributie van het alpha-synucleïne (*SNCA*)-REP1 polymorfisme in groepen met een normale of afwijkende ID of DIS was vergelijkbaar. Concluderend lijken RS bij de ZvP niet duidelijk gerelateerd te zijn aan andere domeinen van de ziekte. *Parkin* en *DJ-1* mutatiedragers hadden normale ID scores, maar het aantal patiënten met mutaties is te klein om definitieve conclusies te trekken. Het *APOE* genotype (*APOE* $\epsilon 2$  of *APOE* $\epsilon 4$  allelen) en het *SNCA*-REP1 polymorfisme lijken de reuk bij patiënten met de ZvP niet te beïnvloeden.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de evaluatie van het volledige spectrum van autonome symptomen (AS) bij patiënten met de ZvP en het onderzoek naar relaties tussen AS en demografische, ziektegerelateerde en klinische variabelen. De SCOPA-AUT werd gebruikt om het vóórkomen van AS in 420 patiënten met de ZvP en 150 controles te evalueren. Bij patiënten werden eveneens demografische, ziektegerelateerde, en motorische en niet-motorische symptomen geëvalueerd. Bij elk autonoom domein rapporteerden patiënten met de ZvP meer symptomen in vergelijking met controles, met de grootste verschillen binnen het gastrointestinale en het urologische domein. Hogere leeftijd, grotere ziekte ernst, en hogere doseringen dopaminerge medicatie

waren gerelateerd aan meer autonome problemen. De ernst van autonome symptomen was geassocieerd met significant meer motorische problemen, depressieve symptomen, cognitieve problemen, psychiatrische complicaties, slaapproblemen 's nachts en excessieve slaperigheid overdag. Er kan geconcludeerd worden dat AS belangrijke kenmerken zijn van de ZvP en dat deze symptomen erger worden met toenemende leeftijd, ziekte-ernst en medicatiegebruik. De prominente aanwezigheid van AS benadrukt het belang van de evaluatie van deze klachten alsmede de behoefte om tot een betere behandeling van deze klachten te komen.

In **hoofdstuk 4** werd het vóórkomen van slaapproblemen 's nachts (SPN) en slaperigheid overdag (SO) bij patiënten met de ZvP geëvalueerd, en werden hun relaties met demografische, ziektegerelateerde en klinische kenmerken bepaald. De SCOPA-SLEEP vragenlijst werd door 420 patiënten met de ZvP en 150 controles ingevuld met als doel SPN en SO te evalueren. Bij patiënten werden eveneens andere ziektegerelateerde en klinische kenmerken geëvalueerd. Excessieve SO (ESO) (43 versus 10%), excessieve SPN (ESPN) (27 versus 9%), en het gebruik van slaapmedicatie (17 versus 12%) kwamen significant vaker voor bij patiënten dan bij controles. Problemen met het in slaap vallen waren vergelijkbaar in beide groepen. Zowel bij patiënten als controles, ondervonden vrouwen meer SPN in vergelijking met mannen. Bij patiënten verklaarden depressieve symptomen 21% van de 30% totaal verklaarde variantie van SPN. Verder waren SPN gerelateerd aan de dosering van dopamine-agonisten en levodopa, terwijl SO gerelateerd was aan leeftijd, dosering van dopamine-agonisten en ziekte-ernst. SPN en SO komen vaak voor bij de ZvP, waarbij ESO vaker wordt gerapporteerd dan ESPN. Er werden geen sterke relaties gevonden tussen SO en demografische of klinische variabelen. De sterke relatie tussen SPN en depressieve symptomen bij de ZvP vraagt om vervolgstudies om de aard van deze relatie verder te onderzoeken.

Het doel van de studie beschreven in **hoofdstuk 5** was het evalueren van het cognitief functioneren bij patiënten met de ZvP en het bepalen van de relaties tussen cognitieve functies en demografische, ziektegerelateerde en klinische variabelen. De SCOPA-COG werd gebruikt om de cognitieve functies van 400 patiënten met de ZvP en 150 controles die op groepsniveau gematcht waren op verdeling van leeftijd, geslacht en opleiding te evalueren. Bij patiënten werden demografische en ziektegerelateerde kenmerken geëvalueerd naast symptomen van de motorische en niet-motorische domeinen. Op alle vier de cognitieve subdomeinen scoorden patiënten significant lager dan controles, met de grootste verschillen in de executieve functies en het geheugen. Na correctie voor leeftijd en jaren opleiding, was de cognitie zoals berekend met de totale SCOPA-COG score afwijkend in 22% van de patiënten. In de totale groep patiënten was een ernstigere cognitieve stoornis geassocieerd met significant meer afwijkingen in de motorische, autonome, depressieve, en psychotische domeinen. Patiënten met het posturele instabiliteit en loopproblemen (PILP)-dominante fenotype hadden meer cognitieve afwijkingen in vergelijking met patiënten met het tremor-dominante fenotype. PILP scores waren echter significant slechter bij toenemende ziekte-ernst in tegenstelling tot de tremor scores. Daarom reflecteert het verschil in cognitieve scores tussen PILP dominante patiënten en tremor-dominante patiënten waarschijnlijk een verschil in ziekte-ernst. Cognitie is een belangrijk domein binnen het klinische spectrum van de ZvP en slechter cognitief functioneren is geassocieerd met meer stoornissen in motorische en niet-motorische domeinen bij de ZvP.

In **hoofdstuk 6** werd de evaluatie van psychotische symptomen (PS) en compulsieve symptomen (CS) bij patiënten met de ZvP en de relaties van deze symptomen met andere aspecten van het klinische profiel van de ZvP beschreven. Er was geen significante correlatie tussen psychotische en compulsieve scores in de 353 geëvalueerde patiënten. PS kwamen voor bij 65% van de patiënten, met item frequenties (score  $\geq 1$ ) lopend van 10% (paranoïde ideeën) tot 55% (veranderd dromen). Autonome stoornissen verklaarden 20% van de 32% verklaarde variantie van PS in de regressie

analyse. Cognitieve problemen, depressie, slaperigheid overdag, en dopamine-agonisten (DA) dosis verklaarden samen de overige 12% verklaarde variantie. CS kwamen voor bij 19% van de patiënten, met item frequenties (score  $\geq 1$ ) van 10% voor zowel het meer bezig zijn met sexualiteit als compulsief kopen/gokken. Patiënten met ernstigere CS (score  $\geq 2$  op één of beide items) waren significant vaker mannen, hadden een jongere leeftijd bij aanvang van de ziekte, een hogere dosis DA, en ondervonden meer motorische fluctuaties in vergelijking met de andere patiënten. Er kan geconcludeerd worden dat PS en CS vaak vóórkomende maar ongerelateerde psychiatrische symptomen zijn bij de ZvP. De relaties gevonden tussen PS en cognitieve problemen, depressie, slaperigheid overdag, en autonome stoornissen wijzen op een mogelijke overeenkomst met Lewy Body Dementie. De prominente relatie tussen PS en autonome stoornissen zou kunnen wijzen op een gedeeld onderliggend mechanisme. Onze resultaten bevestigen eerdere onderzoeken ten aanzien van het profiel van patiënten die CS ontwikkelen, maar wijzen er bovendien op dat mechanismen onderliggend aan motorische fluctuaties ook een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van deze symptomen.

Patiënten die de ZvP op een jonge leeftijd ontwikkelen (ZvP-VA) blijken vaker drager te zijn van mutaties in het *Parkin*, *DJ-1*, *PINK1*, *LRRK2* en *SNCA* gen. In **hoofdstuk 7** werd de bijdrage van deze genen in de ZvP-VA patiënten (aanvangsleeftijd  $\leq 50$  jaar) in het PROPARK cohort bepaald, evenals de fenotypische kenmerken van de mutatie-dragers. De niet-verwante Nederlandse ZvP-VA patiënten, 187 in totaal, werden gescreend op mutaties in alle exonen van *Parkin*, *DJ-1* en *PINK1* door direct sequencing en gene dosage analysis. Bovendien werd een analyse van de A30P mutatie en exon dosage van *SNCA* zowel als sequencing van exonen 19, 31, 35, 38, 41 en 48 van *LRRK2* uitgevoerd en werden fenotypische kenmerken bepaald. Bij 4% (7/187) van de patiënten kon de ziekte verklaard worden door pathogene variaties, waarvan zes patiënten drager waren van homozygote of samengesteld heterozygote mutaties in *Parkin* (n=5) of *DJ-1* (n=1) en één patiënt drager was van een heterozygote mutatie in *LRRK2*. Zeven nieuwe mutaties werden gevonden in deze studie en fenotypische

kenmerken van de mutatie dragers varieerden sterk. Het meest frequent gemuteerde gen in dit ZvP-VA cohort is *Parkin*, gevolgd door *DJ-1*, *PINK1* en *LRRK2*. De conclusie van deze studie was dat mutatie dragers in hoge mate varieerden wat betreft de fenotypische kenmerken, vergelijkbaar met de variabiliteit gezien bij de sporadische ZvP-VA. De lage totale mutatiefrequentie wijst erop dat extrapolatie van mutatiefrequenties van andere populaties met voorzichtigheid moet worden toegepast.

Inzicht in hoe stoornissen en beperkingen gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (GKvL) beïnvloeden is belangrijk bij het bepalen en het prioriteren van zorgstrategieën voor patiënten met de ZvP. In **hoofdstuk 8** werd een model met factoren die GKvL bij patiënten met de ZvP beïnvloeden, beschreven. De EuroQol-5D Visual Analogue Scale werd gebruikt om GKvL te bepalen in 378 patiënten met de ZvP. Met multiële lineaire regressie analyse en structural equation modelling werd een model met een goede fit geconstrueerd, dat verschillende stoornissen en beperkingen identificeerde die een belangrijke bijdrage leveren aan GKvL. Van de beperkingen had psychosociaal welzijn een grotere impact op GKvL dan het fysieke functioneren. Van de stoornissen had depressie de grootste bijdrage aan GKvL, gevolgd door axiale motorische symptomen, gastrointestinale symptomen, en urologische symptomen. Daarnaast hadden pijn, psychiatrische en motorische complicaties en slaperigheid overdag kleine, maar significante invloeden op GKvL. Samenvattend beïnvloeden meerdere factoren zoals beperkingen, niet-motorische symptomen en axiale motorische symptomen de GKvL bij patiënten met de ZvP. Deze studie laat ook zien dat de impact van niet-motorische en niet-dopaminerge symptomen op de GKvL bij patiënten met de ZvP groot is. Dit geeft reden tot onderzoek naar nieuwe multidisciplinaire managementstrategieën voor het verbeteren van het psychosociaal welzijn, depressieve symptomen, axiale motorische, gastrointestinale, en urologische symptomen.



## **Tot besluit**

### *Domein interrelaties*

Het uitgebreide spectrum van motorische en niet-motorische manifestaties bij de ZvP benadrukt dat deze ziekte een multisysteem aandoening is waarbij klachten ontstaan door de ziekte, de medicamenteuze behandeling hiervan, of een combinatie van beide.

Het eerste doel van dit proefschrift was om de niet-motorische domeinen die belangrijk zijn bij de ZvP te karakteriseren en hun relaties met andere domeinen van de ziekte te evalueren. Van de domeinen die in dit onderzoek geëvalueerd zijn was reuk het enige domein dat niet duidelijk gerelateerd leek te zijn aan één van de andere stoornisdomeinen bij de ZvP. Kennelijk kunnen RS bij de ZvP zich gedragen als een onafhankelijk kenmerk van de ziekte. Alle andere niet-motorische symptomen waren gerelateerd aan symptomen van andere domeinen, waarbij de sterkste relaties gevonden werden tussen slaapproblemen 's nachts en depressieve symptomen en tussen psychotische en autonome symptomen. Vanwege het cross-sectionele karakter van deze studie is de richting van de relaties tussen deze domeinen niet bekend. Uit eerder verricht onderzoek naar bijvoorbeeld de relatie tussen slaapproblemen 's nachts en depressieve symptomen is gebleken dat relaties gevonden kunnen worden in beide richtingen.<sup>2-5</sup>

De relaties gevonden tussen de verschillende stoornisdomeinen bij de ZvP kunnen ontstaan door verschillende oorzaken. Ten eerste kunnen twee domeinen gerelateerd zijn doordat ze een gedeeld onderliggend mechanisme hebben dat inherent is aan de ziekte, of kan worden veroorzaakt door medicatie, of door een combinatie van beiden.

Ten tweede kan een relatie tussen stoornisdomeinen ontstaan omdat verschillende hersengebieden gelijktijdig aangetast worden door het ziekteproces. Zo kan het pathologisch stageringssysteem van Braak, waarin het bovenste gedeelte van de hersenstam, het mesencephalon en het limbische systeem gelijktijdig betrokken raken als de ziekte vordert, het samen vóórkomen van kenmerken van verschillende domeinen verklaren.<sup>6</sup>

### *Kwaliteit van leven*

Het tweede doel van dit proefschrift was om de invloed van niet-motorische domeinen op beperkingen en GKvL vast te stellen. Van de niet-motorische domeinen binnen de ZvP waren depressieve symptomen en autonome dysfunctie de meest belangrijke bijdragers aan GKvL. De bevinding dat cognitie geen rol speelt bij GKvL in onze studie is opvallend. Een aannemelijke verklaring voor deze bevinding is dat de premorbide variantie van normale cognitie groot is, waardoor onderzoek van de huidige cognitieve status een eventuele cognitieve achteruitgang niet automatisch weergeeft.

### *Mutatiedragers*

Het derde doel van dit proefschrift was om de fenotypische karakteristieken van mutatie dragers in het PROPARK cohort te evalueren. Bij patiënten met een vroege aanvang van de ziekte, werd een klein aantal mutatie dragers gevonden die een grote fenotypische variabiliteit lieten zien en klinisch gelijk leken aan patiënten zonder deze mutaties. Deze bevindingen dienen echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden vanwege het lage aantal mutatie dragers in ons cohort.

### *Toekomstplannen*

Dit proefschrift is onderdeel van de PROPARK studie, een longitudinale cohort studie bij patiënten met de ZvP, die zijn gekarakteriseerd op genotype, fenotype, beperkingen, en globale gezondheidsmaten, gebruik makend van valide en betrouwbare meetinstrumenten voor de ZvP. Om meer inzicht te verkrijgen in de relaties gevonden in de cross-sectionele analyses beschreven in dit proefschrift, zijn longitudinale data analyses vereist. Deze aanpak kan vooral nuttig zijn voor het begrijpen van de temporele relaties tussen verschillende domeinen en voor het begrijpen van de rol van gedeelde factoren, zoals blootstelling aan dopaminerge medicatie, op het voorkomen van manifestaties van verschillende domeinen.

Tenslotte is het duidelijk dat er een grote fenotypische variabiliteit tussen patiënten bestaat, wat wijst op het bestaan van subgroepen van patiënten met betrekking tot de

klinische manifestaties en progressie van de ziekte. De volgende fase van de PROPARK-studie omvat de identificatie en karakterisatie van subgroepen van patiënten. Als er subgroepen bestaan, kan dit belangrijke consequenties hebben voor domein interrelaties, aangezien deze kunnen variëren per subgroep. De domein interrelaties beschreven in dit proefschrift zijn om die reden een eerste globale indicatie met betrekking tot welke en hoe domeinen kunnen samenhangen. Longitudinaal onderzoek is nodig om op te helderen of er subgroepen zijn met verschillende progressiesnelheden van de ziekte en of het ziekteproces voornamelijk spatieel (simultane betrokkenheid van verschillende hersengebieden) of temporeel (sequentiële betrokkenheid van verschillende hersengebieden) is georganiseerd. Herkenning van subtypes binnen de ZvP kan ook bijdragen aan een beter begrip van hoe bepaalde genotypen de fenotypische expressie beïnvloeden. Samengenomen is deze kennis van groot belang voor het begrijpen van de verschillende mechanismen die werkzaam kunnen zijn bij de ZvP en verschaffen nieuwe richtingen voor onderzoek en behandeling, welke allen zouden kunnen leiden tot een betere kwaliteit van leven en prognose voor patiënten met de ZvP.

## References

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
2. Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:95-103.
3. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15:267-275.
4. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006;29:1415-1419.
5. Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 2003;76:255-259.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.

