



rijksuniversiteit
groningen

Subjectieve cognitieve klachten en cognitieve achteruitgang bij de ziekte van Parkinson

Emma Elizabeth Hoeksema

Master Thesis - Klinische Neuropsychologie

S3388727

April 2023

Department of Psychology
University of Groningen

Daily supervisor:

Msc. A.C. Slomp

Examiner:

Prof. dr. J. Spikman

Abstract (EN)

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with cognitive decline. PD patients report more subjective cognitive complaints (SCC) than healthy elderly. The aim of this study is to investigate whether there is an association between SCC and domain-specific cognitive functioning in de novo PD patients. Previous studies are inconsistent on whether there is a relationship between SCC and cognitive functioning in PD patients. The current study compared a group of PD patients (n=62, 68% male) with healthy controls (HC; n=103, 52% male). All participants underwent the same neuropsychological and motor assessments. The Rey auditory verbal learning test, Location Learning Test (LLT), Trail Making Test (TMT), Letter fluency, Stroop, Boston Naming Task (BBT), Semantic fluency and Judgment of Line Orientation (JOLO) were used to measure domain-specific cognitive functioning. The PD patients were subjected to an unstructured interview to report the SCC of the patients. On this basis, the PD group was divided into a group with subjective cognitive complaints and a group without subjective cognitive complaints. Analyses indicate that de novo PD patients with SCC differ significantly from de novo PD patients without SCC on the executive functioning domain at the three-year follow-up (FU3; executive functioning ($F(2)=3.736$, $p<0.05$). Regarding to cognitive decline over time (FU3-BL), a significant relationship was found between the de novo PD patients with SCC and the de novo PD patients without SCC on the cognitive domain executive functioning ($p=0.035$). This is a moderate effect (Cohen's $d=0.549$). In conclusion, the de novo PD patients without SCC cognitively perform lower, at the three-year follow-up study, in the domain of executive functioning than the de novo PD patients with SCC. When looking at cognitive decline over

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN
PARKINSON

time, it can be concluded from the results that the de novo PD patients without SCC have significantly cognitive decline in the domain executive functioning.

Keywords: Parkinson's disease, de novo, early stage, treatment-naïve, subjective cognitive complaints, domain-specific, cognitive decline.

Abstract (NL)

De ziekte van Parkinson (PD) is een neurodegeneratieve aandoening die gepaard gaat met cognitieve achteruitgang. PD patiënten rapporteren meer subjectieve cognitieve klachten (SCC) dan gezonde ouderen. Het doel van deze studie is om te kijken of er een verband is tussen SCC en domein-specifiek cognitief functioneren bij de novo PD patiënten. Eerdere studies zijn inconsistent over de vraag of er een verband bestaat tussen SCC en het cognitief functioneren bij PD patiënten. Tijdens het huidige onderzoek werd een groep de novo PD patiënten (n=62, 68% man) vergeleken met gezonde controles (HC; n=103, 52% man). Alle deelnemers ondergingen dezelfde neuropsychologische en motorische onderzoeken. De vijftien woordentest (15-WT), Location Learning Test (LLT), Trail Making Test (TMT), Letterfluency, Stroop, Boston Benoem Taak (BBT), Semantische fluency en Judgment of Line Orientation (JOLO) werden gebruikt om het domein-specifieke cognitieve functioneren te meten. De PD patiënten werden onderzocht aan een ongestructureerd interview om de SCC van de patiënten in kaart te brengen. Op basis hiervan is de PD groep opgesplitst in een groep met subjectieve cognitieve klachten en een groep zonder subjectieve cognitieve klachten. Analyses wijzen uit dat de novo PD patiënten met SCC significant verschillen van de novo PD patiënten zonder SCC op het domein executief functioneren, ten tijde van de drie-jaars follow-up (FU3; domein executief functioneren ($F(2)=3.736$, $p<0.05$). Met betrekking tot de cognitieve achteruitgang over tijd (FU3-BL), is er een significante relatie gevonden tussen de novo PD patiënten met SCC en de novo PD patiënten zonder SCC op het cognitieve domein executief functioneren ($p=0.035$). Dit is een gematigd effect (Cohen's $d=0.549$). Concluderend, kan er worden gezegd dat de novo PD patiënten zonder SCC cognitief lager presteren, tijdens de drie-jaars follow-up, op het domein executief functioneren dan de novo PD patiënten met SCC. Wanneer er naar cognitieve achteruitgang over de tijd wordt gekeken,

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

kan worden gesteld op basis van de resultaten dat de novo PD patiënten zonder SCC op het cognitieve domein executief functioneren aantoonbaar achteruit zijn gegaan.

Trefwoorden: ziekte van Parkinson, de novo, vroege fase, behandeling naïef, subjectieve cognitieve klachten, domein-specifiek, cognitieve achteruitgang.

Introductie

De ziekte van Parkinson (PD) is een van de meest voorkomende bewegingsstoornissen en is na de ziekte van Alzheimer de meest bekende neurodegeneratieve aandoening. PD is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door het afsterven van dopaminerge-producerende zenuwcellen (Eriksen, Stark & Pakkenberg, 2009; Damier, Hirsch, Agid & Graybiel, 1999). Dopamine fungeert als een neurotransmitter die een belangrijke rol speelt in het doorgeven van een signaal van de ene naar de andere zenuwcel. Dit signaal zorgt ervoor dat een beweging in gang kan worden gezet (Crocker, 1997). Bij patiënten met PD kan dit signaal niet goed of helemaal niet worden doorgegeven waardoor er onder andere motorische problemen ontstaan (Damier, Hirsch, Agid & Graybiel, 1999). PD wordt gekarakteriseerd door motorische problemen zoals traagheid (bradykinesie), problemen met het starten en stoppen van een beweging (akinesie), het trillen van één of meerdere lichaamsdelen (tremors), spierstijfheid (rigiditeit) en problemen met het evenwicht (Balestrino & Schapira, 2020). De diagnose PD wordt momenteel alleen gesteld aan de hand van motorische problemen (Berardelli et al., 2013).

Echter, er zijn ook veel niet-motorische problemen die een rol spelen bij PD. Deze niet-motorische problemen kunnen aanwezig zijn voordat de motorische problemen ontstaan, en zijn vaak progressief naarmate de ziekte zich verder ontwikkelt. De hoeveelheid motorische en niet-motorische klachten die PD patiënten ervaren, en in welke mate ze deze klachten ervaren, varieert sterk per individu (Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017). PD patiënten rapporteren onder andere slaapproblemen, obstipatie, blaasproblemen, verlies van reukvermogen, vermoeidheid en cognitieve achteruitgang (Pfeiffer, 2016).

Cognitieve achteruitgang is een van de belangrijkste, meest voorkomende, niet-motorische symptomen bij PD (Aarsland et al., 2017; Biundo, Weis & Antonini, 2016).

Ongeveer dertig procent van de patiënten met PD ontwikkelt een Parkinson dementie (PDD)

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

(Arnaldi et al., 2013). Bij de PD patiënten met de diagnose milde cognitieve stoornis (PD-MCI) ontwikkelt tachtig procent van de patiënten binnen vijftien tot twintig jaar, na aanvang van de diagnose PD, een PDD (Biundo, Weis & Antionini, 2016). Cognitieve achteruitgang kan in een vroeg stadium worden gedetecteerd (Arnaldi et al., 2013). Echter, in sommige gevallen kan er ook sprake zijn van een normale cognitieve functie (Wallace et al., 2022). Het cognitieve profiel van PD patiënten is zeer heterogeen. De mate en het tempo van cognitieve achteruitgang varieert sterk per patiënt (Aarsland et al., 2017). Cognitieve achteruitgang bij PD patiënten is geassocieerd met een matige tot slechte kwaliteit van leven, depressie, hoge leeftijd, laag opleidingsniveau en de ernst van de motorische symptomen (Baiano et al., 2020). PD patiënten scoren met name slechter op neuropsychologische taken die gerelateerd zijn aan het executief functioneren, de aandacht en het geheugen (Dubois & Pillon, 1997; Biundo, Weis & Antionini, 2016). Daarnaast is er sprake van een subtiele verslechtering in het visuospatieel functioneren bij PD patiënten (Biundo, Weis & Antionini, 2016; Kida et al., 2007). PD patiënten laten ook een subtiele verslechtering zien in het taalkundig functioneren. Met name in het benoemen van objecten en het leggen van verbanden (Ibáñez et al., 2013).

Een grote en groeiende hoeveelheid literatuur onderzoekt het verband tussen subjectieve cognitieve klachten (SCC) en de cognitieve achteruitgang bij PD patiënten (Reid & MacLulich, 2006; Galtier et al., 2019; Dujardin et al., 2010; Mendonça et al., 2016; Kjeldsen & Damholdt, 2019; Jonker et al., 2000). SCC kunnen gedefinieerd worden als ‘cognitieve klachten die mensen ervaren, die wel of niet geobjectiveerd kunnen worden door objectieve cognitieve testen’ (Mendonça et al., 2016). Er bestaan verschillende theorieën in de literatuur met betrekking tot het verband tussen SCC en cognitieve achteruitgang bij PD patiënten.

Eenzijds heeft onderzoek aangetoond dat PD patiënten die wel SCC rapporteerden een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een PD-MCI (Kjeldsen, & Damholdt, 2019)

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

of PDD (Mendonça et al. 2016; Jonker et al. 2000). PD patiënten rapporteren vaker en meer SCC dan gezonde ouderen, met name op het gebied van complexe aandacht, executief functioneren, snelheid van informatieverwerking en verbale vloeiendheid (Barbosa et al., 2019). Opvallend is dat PD patiënten niet significant meer geheugenproblemen rapporteren dan gezonde ouderen (Koster et al., 2015). De SCC-score, op een cognitief klachten interview, neemt toe naarmate de leeftijd en de ziekteduur van de PD patiënten toeneemt. Een hogere score, op het cognitief klachten interview, is gerelateerd aan een lagere cognitieve prestatie (Hong et al., 2017).

Anderzijds suggereren andere onderzoekers dat er geen verband is tussen SCC en cognitieve achteruitgang. Er wordt gesteld dat er een discrepantie is tussen objectieve cognitieve achteruitgang en de SCC die PD patiënten rapporteren. Zij hebben gevonden dat gezonde ouderen hun cognitieve problemen overschatten, dit terwijl PD patiënten met cognitieve achteruitgang hun cognitieve problemen onderschatten (Dupouy et al., 2017; Edmons et al., 2014).

Samenvattend is cognitieve achteruitgang een veelvoorkomende non-motorische symptoom van PD, wat zich al voor kan doen op moment van diagnose. Het cognitieve profiel en de progressie van cognitieve achteruitgang zijn echter zeer heterogeen. Er bestaan verschillende theorieën in de literatuur met betrekking tot het verband tussen het wel of niet hebben van SCC, en cognitieve achteruitgang. Hierdoor is het van belang om dit verband verder te onderzoeken. Een groot deel van de huidige literatuur over SCC en cognitieve achteruitgang heeft zicht gericht op globale cognitieve achteruitgang over de gehele PD patiëntenpopulatie. Hierbij kreeg een groot deel van de participanten medicatie ten tijde van de dataverzameling (Reid & MacLulich, 2006; Galtier et al., 2019, Dujardin et al., 2010; Mendonça et al, 2016; Kjeldsen & Damholdt, 2019; Jonker et al., 2000). PD medicatie kan invloed hebben op de mate en de progressie van cognitieve achteruitgang (Hanna-Pladdy,

Pahwa & Lyons, 2015). In het huidige onderzoek willen we ons gaan richten op de novo PD patiënten. De novo PD patiënten zijn onbehandelde PD patiënten in een vroeg stadium van de ziekte. Hierbij is de invloed van medicatie op cognitieve achteruitgang uitgesloten. Daarnaast willen we ons gaan richten op domein-specifieke cognitieve achteruitgang. De bestaande literatuur over SCC richt zich voornamelijk op globale cognitieve achteruitgang. Waarbij cognitieve achteruitgang veelal aan de hand van één screeningstaak wordt gemeten (Reid & MacLulich, 2006; Mendonça et al, 2016; Jonker et al., 2000). In het huidige onderzoek worden er meerdere neuropsychologische taken gebruikt om domein-specifieke cognitieve achteruitgang in kaart te brengen.

Alles overziend wordt er in het huidige onderzoek gekeken naar het verband tussen het wel of niet hebben van SCC en domein-specifieke cognitieve achteruitgang bij de novo PD patiënten. De onderzoeksvraag is drieledig: (1) ‘Verschillen de novo PD patiënten met SCC, de novo PD patiënten zonder SCC, en de leeftijd gematchte gezonde controles, van elkaar betreft het cognitief functioneren, ten tijde van de diagnose?’, (2) ‘Verschillen de novo PD patiënten met SCC, de novo PD patiënten zonder SCC, en de leeftijd gematchte gezonde controles van elkaar betreft het cognitief functioneren, ten tijde van de drie jaar follow-up?’ en (3) ‘Zijn er verschillen in het verloop van cognitief functioneren tussen de novo PD patiënten met SCC en de novo PD patiënten zonder SCC?’. Hierbij wordt er gekeken naar de cognitieve domeinen; geheugen, executief functioneren, aandacht en verwerkingssnelheid, visuospatieel functioneren en taal. Ten eerste verwachten we dat de novo PD patiënten die wel SCC hebben, lagere cognitieve prestaties laten zien dan de novo PD patiënten die geen SCC hebben, ten tijde van de diagnose en de drie jaar follow-up. Ten tweede verwachten we dat de novo PD patiënten die geen SCC hebben, lagere cognitieve prestaties laten zien dan leeftijd gematchte gezonde controles, ten tijde van de diagnose en de drie jaar follow-up. We verwachten voornamelijk verschillen te zien op de cognitieve domeinen aandacht en

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

verwerkingssnelheid, executief functioneren en geheugen. We verwachten subtiele verschillen met betrekking tot de cognitieve domeinen taal en visuospatieel functioneren. Ten derde, verwachten we dat de novo PD patiënten die wel SCC hebben een sterker negatief verloop laten zien in het cognitief functioneren over de tijd, dan de novo PD patiënten die geen SCC hebben.

Methode

Participanten

De dataset die is gebruikt voor het huidige onderzoek is afkomstig van de Dutch Parkinson Cohort (DUPARC) studie (Boertien et al., 2020). De dataset bestaat uit 64 de novo PD patiënten en 110 leeftijd gematchte gezonde controles (HC). De DUPARC-studie is een langdurig onderzoek waarbij de PD patiënten gevolgd worden vanaf het moment van de diagnose (baseline, BL). In de huidige studie worden de baseline gegevens gebruikt en de gegevens van de drie jaar follow-up studie (FU3).

De PD patiënten zijn geworven door een netwerk van neurologen die gespecialiseerd zijn op het gebied van de ziekte van Parkinson, het Parkinson Platform Noord Nederland. Inclusiecriteria voor de PD-groep waren: (1) een ziekteduur van maximaal drie maanden (gerekend vanaf het moment van de diagnose), (2) de patiënten gebruikten geen dopaminerge medicatie, (3) er was geen sprake van comorbiditeit en (4) de patiënt heeft voldoende kennis van de Nederlandse taal in woord en geschrift. De HC-groep bestaat uit deelnemers die werden geworven via het sociale netwerk van de onderzoekers die betrokken waren bij de DUPARC-studie. Deze groep bestaat voornamelijk uit familie, vrienden en kennissen van de onderzoekers. De inclusiecriteria voor de HC-groep waren: (1) geen diagnose voor de ziekte van Parkinson, (2) geen sprake van comorbiditeit, en (3) er was voldoende kennis van de Nederlandse taal in woord en geschrift. Enkele participanten werden geëxcludeerd omdat de data incompleet was of er andere omstandigheden waren waardoor de data niet betrouwbaar

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

geïnterpreteerd kon worden. Hierdoor werden er 62 de PD patiënten (68 % mannen) en 103 participanten uit de HC-groep (52 % mannen) geïnccludeerd in het huidige onderzoek. In Tabel 1 staan de demografische en klinische variabelen van de PD- en HC-groep. Het opleidingsniveau is gebaseerd op de Nederlandse Verhage schaal (range 1-7; Verhage, 1964).

Procedure

De patiënten van de PD-groep waren twee onderzoeksdagen in het UMCG, hierbij namen ze deel aan een neuropsychologisch en motorisch onderzoek. Dezelfde metingen werden na drie jaar herhaald. Hierbij is de eerste meting de baseline meting ten tijde van de diagnose (BL) en de tweede meting de follow up meting na drie jaar (FU3). Daarnaast is de desbetreffende psycholoog met de PD patiënten in gesprek gegaan om in kaart te brengen of de patiënten wel of geen SCC hebben, ten tijde van de baseline. De HC-participanten namen alleen deel aan het neuropsychologische onderzoek. Dit onderzoek is in één of twee sessies afgenomen. De onderzoeken zijn veelal in de thuisomgevingen van de participanten afgenomen. De studie is goedgekeurd door de Medical Ethics Board van het Universitair

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Medisch Centrum Groningen. Alle participanten hebben schriftelijk toestemming gegeven voor het gebruiken van de onderzoeksgegevens voor onderzoeksdoeleinden.

Materialen

Subjectieve cognitieve klachten

Bij de PD patiënten is er gebruik gemaakt van een ongestructureerd intakegesprek waarbij de SCC van de patiënten zijn uitgevraagd. Vervolgens zijn de patiënten onderverdeeld in twee groepen. Waarbij de participanten in de ene groep geen subjectieve cognitieve klachten (NSCC) rapporteerden en de participanten in de andere groep wel subjectieve cognitieve klachten (YSCC) rapporteerden, ten tijde van de baseline.

Motorisch onderzoek

Ernst van motorische symptomen werd gemeten door de Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale deel III (MDS-UPDRSIII; Goetz, Fahn, & Martinez-Martin, 2008). De score wordt gemeten op een vijfpuntschaal per item (range 0 – 4), met een totale score tussen 0 en 199. Een hogere score indiceert meer motorische problemen.

Cognitie

De participanten van de PD- en HC-groep hebben deelgenomen aan een neuropsychologisch onderzoek die het cognitieve functioneren in kaart heeft gebracht. Er zijn per cognitief domein meerdere testen afgenomen.

Geheugen. In het huidige onderzoek zijn de directe en uitgestelde herinneringscores van de vijftien woordentest (15-WT), en het totaal aantal plaatsingsfouten op de Location Learning Test (LLT), meegenomen om het cognitieve domein geheugen te meten. Beide taken doen een beroep op het werk- en langetermijngeheugen. Bij de 15-WT krijgt de participant een lijst met vijftien woorden vijf keer te horen. Na iedere aanbidding wordt er aan de participant gevraagd welke woorden de participant heeft onthouden. Dit is de directe

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

herinnering. Bij de uitgestelde herinnering wordt de participant na vijftien tot dertig minuten gevraagd welke woorden de participant zich nog kan herinneren. De totale score van de directe herinnering is het totaal aantal correct genoemde woorden tijdens de vijf aanbiedingen. De score van de uitgestelde herinnering is het totaal aantal correcte woorden die de participant zich nog kan herinneren na vijftien tot dertig minuten (Bouma, Mulder & Lindeboom, 1996). Bij de LLT wordt de participant gevraagd om de locatie van een aantal afbeeldingen op een raster te onthouden. Na vijftien seconden wordt het raster afgedekt met een leeg raster. De participant krijgt de plaatjes vervolgens aangereikt en wordt gevraagd om deze op de juiste plek te leggen. Dit wordt vervolgens vijf keer herhaald. Het aantal plaatsingsfouten per ronde wordt gescoord. Het totaal aantal plaatsingsfouten is het aantal plaatsingsfouten per ronde bij elkaar opgeteld (Kessels et al., 2012).

Executief functioneren. Executief functioneren wordt gemeten door de score op Trail Making Test (TMT) deel B, de score op Stroop kaart III en de score op de Letterfluency van de GIT. Bij de TMT deel B wordt de participant gevraagd om cijfers en letters om en om met elkaar te verbinden. De letters en cijfers moeten afgewisseld worden in oplopende en alfabetische volgorde. De participant begint bij één en eindigt bij het getal dertien. Bij de taak wordt gemeten hoe lang de participant erover doet om de taak te voltooien. Kortom, het aantal seconden dat nodig is om de taak te voltooien wordt als totaalscore meegenomen (Delis, Kaplan & Kramer, 2007). Bij de Stroop kaart III krijgt de participant een kaart met daarop de woorden rood, groen, geel en blauw. Deze woorden staan in een andere kleur gedrukt. Bij deze taak is het de bedoeling dat de participant de inktkleur van de woorden noemt. De woorden zelf dienen als afleiding. Bij deze taak wordt er gemeten op welk niveau de participant een geautomatiseerde reactie kan onderdrukken. Hierbij is de totaalscore de voltooiingstijd van de participant in seconden (Hammes, 1971). Bij de Letterfluency wordt de participant gevraagd om zoveel mogelijk woorden te noemen met een bepaalde beginletter

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

binnen één minuut. Hierbij mag de participant geen woorden met hoofdletter noemen, geen getallen en niet steeds hetzelfde voorstukje gebruiken. De totaalscore is het aantal woorden die de participant noemt zonder de regels te overtreden en zonder doublures (Schmand, Groenink & van den Dungen, 2008).

Aandacht & verwerkingssnelheid. Voor het cognitieve domein aandacht en verwerkingssnelheid werd de Stroop kaart I en de TMT deel A afgenomen. Bij de Stroop kaart I krijgt de participant een kaart met daarop de woorden rood, groen, geel en blauw. De participant wordt vervolgens gevraagd om zo snel mogelijk alle woorden op de kaart voor te lezen. De totaalscore is gelijk aan de voltooiingstijd in seconden (Hammes, 1971). Bij de TMT deel A moet de participant cijfers in oplopende volgorde zo snel mogelijk met elkaar verbinden. De totaalscore is de voltooiingstijd van de participant (Delis, Kaplan & Kramer, 2007).

Taal. Voor het cognitieve domein taal werden de Boston Benoem Taak (BBT) en de Semantische Fluency Test (dieren en beroepen) afgenomen. Bij de BBT wordt de participant gevraagd om in één woord de plaatjes te benoemen die hij ziet. De participant krijgt één punt voor ieder correct antwoord. De totaalscore is het aantal juist gegeven antwoorden (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 2001). Bij de Semantische Fluency wordt de participant gevraagd om in één minuut zoveel mogelijk dieren en beroepen te noemen. De score is het aantal correcte antwoorden die de participant binnen de minuut heeft gegeven (Lindeboom & Jonker, 1989).

Visuospatieel functioneren. Voor het cognitieve domein visuospatieel functioneren werd de Judgement of Line Orientation (JOLO) test afgenomen. Bij deze test krijgt de participant twee lijnen op de bovenste pagina te zien en een halve cirkel van twaalf lijnen, die genummerd zijn, op de onderste pagina te zien. De participant moet iedere keer aangeven welke twee van de twaalf lijnen exact overeenkomen met de twee lijnen die ze te zien krijgen.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Voor ieder correct antwoord krijgt de participant één punt. De participant kan maximaal 30 punten halen (Benton, Varney & Hamsher, 1978).

Statistische analyse

De data werd geanalyseerd aan de hand van IBM SPSS (versie 29, IBM Corp., 2022). Voordat de data werd geanalyseerd is de data gecheckt op missende en opvallende waarden. Er is gebruik gemaakt van tweezijdige toetsing waarbij een p-waarde van 0.05 of minder werd beschouwd als statistisch significant. Cramer's V en Cohen's d werden gebruikt als schatting voor de effectgrootte (0.2 = klein, 0.5 = gematigd, 0.8 = groot; Cramer, 1946; Cohen, 1988).

Allereerst werd er gekeken naar de normaliteit van de data, hierbij is gebruik gemaakt van de Shapiro-Wilk test. Vervolgens werden demografische en klinische variabelen, ten tijde van de BL, vergeleken tussen de PD- en de HC-groep door middel van een t-test voor normaal verdeelde data of een Mann-Whitney U voor niet-normaal verdeelde data. Daarna werd er onderscheid gemaakt binnen de PD-groep tussen patiënten die wel SCC rapporteerden (YSCC) en patiënten die geen SCC rapporteerden (NSCC), ten tijde van BL. Hierbij werd dezelfde vergelijking gedaan als bij de PD- en HC-groep.

Ten tweede werden er z-scores berekend per test voor BL en FU3. Deze z-scores werden berekend op basis van de normdata en de data van de gezonde controles. Met deze z-scores werden de gemiddelde z-score van de YSCC-, NSCC- en HC-groep per cognitief domein berekend voor BL en FU3. Vervolgens zijn YSCC-, NSCC- en HC-groep met elkaar vergeleken op basis van deze gemiddelde z-scores. Eerst werden de BL gemiddelde z-scores per cognitief domein tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep met elkaar vergeleken door middel van een one-way anova. Daarna werden de FU3 gemiddelde z-scores per cognitief domein tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep met elkaar vergeleken door middel van een one-way anova. Hierna werd er een Bonferroni-holm post-hoc analyse voor meervoudige vergelijkingen met een alfa van 0.05 werd uitgevoerd, om inzicht te krijgen in welke groepen

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

significant van elkaar verschillen (Holm, 1979). Dit werd alleen gedaan voor de cognitieve domeinen waarbij een significant verschil tussen de groepen werd gevonden.

Tot slot werd er gekeken naar de cognitief functioneren over de tijd. Hierbij werd de cognitieve achteruitgang over tijd in kaart gebracht aan de hand van een delta z-score per cognitief domein. Deze delta z-score werd berekend door de FU3 gemiddelde z-scores van een cognitief domein te verminderen met de BL gemiddelde z-scores van hetzelfde cognitieve domein (FU3-BL). Vervolgens werden de delta z-scores per domein tussen de YSCC- en NSCC-groep met elkaar vergeleken door middel van een onafhankelijke t-toets. Een negatieve delta z-score geeft een achteruitgang over de tijd weer. Een positieve delta z-score geeft een vooruitgang over de tijd weer. Bij een delta z-score van nul is er geen verandering over de tijd opgetreden.

Validiteit en betrouwbaarheid

Voor het huidige onderzoek zijn er twee tot drie domein-specifieke gestandaardiseerde testen per cognitief domein gebruikt om het cognitief functioneren te meten. Deze testen zijn afgenomen bij een steekproef die bestond uit de novo PD patiënten. Deze steekproef is representatief voor de huidige de novo PD patiëntenpopulatie. Op basis hiervan kan gesteld worden dat het onderzoek herhaald kan worden en dat daarmee de resultaten van dit onderzoek valide en generaliseerbaar zijn. In het onderzoek design is er gekozen voor een ongestructureerd interview om de SCC in kaart te brengen. Dit omdat een gestructureerd interview mogelijk te sturend zou zijn. Bij het ongestructureerde interview zijn de SCC door de PD patiënten zelf aangedragen. Echter, is de begrips- en interne validiteit lager bij een ongestructureerd interview dan bij een gestructureerd interview. Hier moet rekening mee gehouden worden bij de interpretatie van de resultaten. Door het standaardiseren van de

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

onderzoeksetting en het onderzoekverloop is de betrouwbaarheid van het onderzoek gewaarborgd.

Hypotheses

Onderzoeksvraag 1: Verschillen YSCC-, NSCC- en HC-groep van elkaar betreft het cognitief functioneren, ten tijde van BL?

Hypothese 1a. H0: De gemiddelde z-score op het domein geheugen is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein geheugen verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 1b. H0: De gemiddelde z-score op het domein executief functioneren is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein executief functioneren verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 1c. H0: De gemiddelde z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 1d. H0: De gemiddelde z-score op het domein visuospatieel functioneren is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein visuospatieel functioneren verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 1e. H0: De gemiddelde z-score op het domein taal is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein taal verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Onderzoeksvraag 2: Verschillen de YSCC-, NSCC- en HC-groep van elkaar betreft het cognitief functioneren, ten tijde van FU3?

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Hypothese 2a. H0: De gemiddelde z-score op het domein geheugen is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein geheugen verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 2b. H0: De gemiddelde z-score op het domein executief functioneren is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein executief functioneren verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 2c. H0: De gemiddelde z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 2d. H0: De gemiddelde z-score op het domein visuospatieel functioneren is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein visuospatieel functioneren verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Hypothese 2e. H0: De gemiddelde z-score op het domein taal is gelijk tussen YSCC, NSCC en HC. Ha: De gemiddelde z-score op het domein taal verschilt tussen YSCC, NSCC en HC.

Onderzoeksvraag 3: Zijn er verschillen in het verloop van cognitief functioneren tussen YSCC-patiënten en NSCC-patiënten?

Hypothese 3a. H0: De delta z-score op het domein geheugen is gelijk tussen YSCC en NSCC. Ha: De delta z-score op het domein geheugen verschilt tussen YSCC en NSCC.

Hypothese 3b. H0: De delta z-score op het domein executief functioneren is gelijk tussen YSCC en NSCC. Ha: De delta z-score op het domein executief functioneren verschilt tussen YSCC en NSCC.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Hypothese 3c. H0: De delta z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid is gelijk tussen YSCC en NSCC. Ha: De delta z-score op het domein aandacht en verwerkingssnelheid verschilt tussen YSCC en NSCC.

Hypothese 3d. H0: De delta z-score op het domein visuospatieel functioneren is gelijk tussen YSCC en NSCC. Ha: De delta z-score op het domein visuospatieel functioneren verschilt tussen YSCC en NSCC.

Hypothese 3e. H0: De delta z-score op het domein taal is gelijk tussen YSCC en NSCC. Ha: De delta z-score op het domein taal verschilt tussen YSCC en NSCC.

Resultaten

Demografische gegevens en klinische karakteristieken

De totale steekproef bestaat uit 62 PD patiënten en 103 HC participanten. In tabel 1 worden de demografische en klinische variabelen weergegeven van de PD- en HC-groep. Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen de PD- en HC-groep. Vervolgens is er bij tabel 2 onderscheid gemaakt binnen de PD-groep tussen de YSCC- en NSCC-groep, ten tijde van de baseline. In tabel 2 worden de demografische en klinische variabelen, Mann Whitney U-test, onafhankelijke t-toets, chi-square statistieken en effect groottes weergegeven van de YSCC- en NSCC-groep. Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen de YSCC- en NSCC-groep.

Tabel 1.

Demografische en klinische variabelen van de PD- & HC-groep.

	PD (N=62)	HC (N=103)						
Demografisch	<i>M/Mdn</i>	<i>M/Mdn</i>	<i>U</i>	<i>t (df)</i>	<i>X² (df)</i>	<i>p</i>	Cohen's d	Cramer's V
Mannen, n (%)	42 (68%)	54 (52 %)			3.731	.053		.150

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	63.48 (8.266)	64.09 (8.836)		-435 (163)	.519	.071
Opleidingsniveau, gemiddelde (25 ^{ste} – 75 ^{ste} percentiel)	5.5 (5.0-6.0)	6.0 (5.0-6.0)	2948.5		.385	.161
Klinische variabelen						
MoCa (25 ^{ste} – 75 ^{ste} percentiel)	26 (24-28)	27 (25-28)	2730.5		.116	.284
MDS-UPDRSIII (SD)	27.61 (9.029)					

Notitie. PD= Parkinsonpatiënten, HC= gezonde controles, N= steekproefomvang, M= gemiddelde, Mdn = Mediaan, SD= Standaarddeviatie, MoCa= Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS III= Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale III. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Tabel 2.

Demografische en klinische variabelen van de PD groep opgesplitst in een YSCC- & NSCC-groep.

	YSCC (N=31)	NSCC (N=31)						
Demografisch	M/Mdn (SD)	M/Mdn (SD)	U	t(df)	X ² (df)	p	Cohen’s d	Cramer’s V
Mannen, n (%)	23 (74%)	19 (61%)			1.181 (1)	.277		.138
Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	63.55 (7.949)	63.42 (8.702)		-.061 (60)		.952	0.016	
Opleidingsniveau, gemiddelde (25 ^{ste} – 75 ^{ste} percentiel)	6.0 (5.0-6.0)	5.0 (4.0-6.0)	367.5			.099	0.342	
Klinische variabelen								

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

MoCa (25 ^{ste} – 75 ^{ste} percentiel)	26 (23-28)	26 (24-28)	476.0	.949	0.044
MDS-UPDRSIII (SD)	29.16 (10.273)	26.06 (7.434)	-1.360 (60)	.179	0.346

Notitie. YSCC= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, NSCC= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, N= steekproefomvang, M= gemiddelde, Mdn = Mediaan, SD= Standaarddeviatie, MoCa= Montreal Cognitive Assessment, MDS-UPDRS III= Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale III. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Vershil Cognitie

Met betrekking tot de verwachting dat er verschillen zijn in het cognitief functioneren tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep is er een variantieanalyse uitgevoerd. Hierbij is er gekeken naar de verschillen tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep ten tijde van de BL (tabel 3). Tijdens de BL is er op het cognitieve domein aandacht en verwerkingssnelheid een significant verschil gevonden tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep ($F(2)=3.085$, $p < 0.05$). De post-hoc Bonferroni-Holm toets, gecorrigeerd voor multipale vergelijkingen, laat geen significante verschillen tussen de groepen zien (tabel 4). Vervolgens is er gekeken naar de verschillen tussen de YSCC-, NSCC- en HC-groep ten tijde van de FU3 (tabel 5). Hierbij is een significant verschil gevonden op het cognitieve domein executief functioneren ($F(2)=3.736$, $p < 0.05$). De post-hoc Bonferroni-Holm toets, gecorrigeerd voor multipale vergelijkingen, toont een significant verschil in het executief functioneren tussen YSCC- en NSCC-groep ($p = .027$). Hierbij laat de NSCC-groep een lagere cognitieve prestatie zien op het domein executief functioneren dan de YSCC-groep. Er zijn geen significante verschillen tussen de YSCC- en HC-groep ($p = .094$) en de NSCC- en HC-groep ($p = .802$) (tabel 6).

Tabel 3.

Gemiddelde, standaarddeviatie, F en p- waardes, YSCC-, NSCC- & HC-groep ten tijde van BL.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

	<i>YSCC</i>	<i>NSCC</i>	<i>HC</i>		
	(<i>N=31</i>)	(<i>N=31</i>)	(<i>N=103</i>)		
Cognitieve domeinen	<i>M (SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>F(df)</i>	<i>p</i>
1. Geheugen	-.078 (.765)	-.076 (.581)	.044 (.581)	.746 (2)	.476
2. Executief functioneren	.154 (.471)	.039 (.585)	-.058(.555)	1.898 (2)	.153
3. Aandacht en verwerkingssnelheid	.253 (1.098)	.157 (.659)	-.123 (.789)	3.085 (2)	.048*
4. Taal	-.152 (.699)	-.035 (.717)	.053 (.796)	.895 (2)	.410
5. Visuospatieel functioneren	.000 (1.011)	-.282 (1.010)	.085 (.988)	1.618 (2)	.201

Notitie. *YSCC*= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, *NSCC*= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, *HC*= gezonde controlegroep, *N*= steekproefomvang, *M*= gemiddelde, *SD*= Standaarddeviatie. **p* <0.05, ***p*<0.01.

Tabel 4.

Post-hoc analyse – cognitieve domein aandacht en verwerkingssnelheid ten tijde van BL.

(<i>I</i>) Groep	(<i>J</i>) Groep	<i>MD (I-J)</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>
YSCC	HC	.376	.171	.088
	NSCC	.096	.212	1.000
NSCC	HC	.280	.171	.310
	YSCC	-.096	.212	1.000

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

HC	YSCC	-.376	.171	.088
	NSCC	-.280	.171	.310

Notitie. YSCC= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, NSCC= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, HC= gezonde controle groep, MD = Mean difference, SE= Standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Tabel 5.

Gemiddelde, standaarddeviatie, F- en p- waardes YSCC-, NSCC- & HC-groep, ten tijde van FU3.

	YSCC (N=31)	NSCC (N=31)	HC (N=103)		
Cognitieve domeinen	M (SD)	M(SD)	M(SD)	F(df)	p
1. Geheugen	-.080 (.689)	.071 (.618)	.044 (.581)	.602 (2)	.549
2. Executief functioneren	.181 (.565)	-.181 (.435)	-.058 (.555)	3.736 (2)	.026*
3. Aandacht en verwerkingssnelheid	.209 (1.010)	-.209 (.585)	-.123 (.789)	2.564 (2)	.080
4. Taal	-.082 (.950)	.087 (.744)	.053 (.796)	.104 (2)	.901
5. Visuospatieel functioneren	.064 (.950)	-.064 (1.059)	.085 (.988)	.268 (2)	.766

Notitie. YSCC= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, NSCC= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, HC= gezonde controle groep, N= steekproefomvang, M= gemiddelde, SD= Standaarddeviatie.. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Tabel 6.

Post-hoc analyse – cognitieve domein executief functioneren ten tijde van FU3.

<i>(I) Groep</i>	<i>(J) Groep</i>	<i>MD (I-J)</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>
YSCC	HC	.239	.110	.094
	NSCC	.361	.136	.027*
NSCC	HC	-.122	.110	.802
	YSCC	-.361	.136	.027*
HC	YSCC	-.239	.110	.094
	NSCC	.122	.110	.802

Notitie. YSCC= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, NSCC= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, HC= gezonde controlegroep, MD = Mean difference, SE= Standard error. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Verloop cognitie

Met betrekking tot de verwachting dat YSCC-patiënten over tijd cognitief sterker achteruit zullen gaan dan NSCC-patiënten, zijn de delta-z scores per cognitief domein vergeleken tussen beide groepen. Dit laat zien dat er een significant verschil is gevonden in het cognitief functioneren over de tijd, op het cognitieve domein executief functioneren ($p=0.035$) (tabel 7). Er is sprake van een gematigd effect (Cohen's $d = 0.549$). Opvallend is dat de NSCC-patiënten, op het domein executief functioneren, een cognitieve achteruitgang laten zien. Dit terwijl de YSCC-patiënten een kleine vooruitgang laten zien over de tijd.

Tabel 7.

Gemiddelde, standaarddeviaties, onafhankelijke t-toets, p-waardes en effectgroottes van de Delta Z-scores (FU3 minus BL) van de YSCC- en NSCC-groep.

	<i>YSCC (N=31)</i>	<i>NSCC (N=31)</i>			
<i>Cognitieve domeinen</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M(SD)</i>	<i>t(df)</i>	<i>p</i>	<i>Cohen's d</i>

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

1. Geheugen	-.002 (.572)	.147 (.406)	-1.184 (60)	.241	.300
2. Executief functioneren	.027 (.525)	-.220 (.357)	2.161 (60)	.035*	.549
3. Aandacht en verwerkingssnelheid	-.043 (.780)	-.366 (.511)	1.928 (60)	.059	.102
4. Taal	.070 (.700)	.122 (.524)	-.322 (60)	.741	.084
5. Visuospatieel functioneren	.063 (.977)	.219 (.931)	-.641 (60)	.524	.163

Notitie. YSCC= patiënten met subjectieve cognitieve klachten, NSCC= patiënten zonder subjectieve cognitieve klachten, N= steekproefomvang, M= gemiddelde, SD= Standaarddeviatie. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Discussie

De huidige studie is een van de weinig studies die onderzoek doet naar SCC en domein-specifiek cognitief functioneren binnen een cohort van de novo PD patiënten, die ten tijde van de baseline behandeling naïef zijn. Deze studie kan gebruikt worden om voorgaande bevindingen van bestaande cohortstudies in de novo PD cohort te valideren.

Resultaten interpreteren

In de huidige studie onderzoeken we enerzijds of er een verschil is in het cognitief functioneren tussen de novo PD patiënten die wel en geen SCC ervaren, vergeleken met leeftijd gematchte gezonde controles.

In eerste instantie lijkt er een verschil te zijn in het cognitief functioneren tussen de PD patiënten met SCC, de PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep op het cognitieve domein aandacht en verwerkingssnelheid, ten tijde van de diagnose. Echter, toonde de uitgebreide post-hoc analyse geen aantoonbare verschillen. Een verklaring hiervoor zou

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

kunnen zijn dat er sprake is van een type twee fout. Mogelijk is de statistische power te laag om een effect te detecteren. Om dit risico bij vervolgonderzoek uit te sluiten is het van belang om de steekproef te vergroten of het significantieniveau te verhogen. Anderzijds zou er ook sprake kunnen zijn van een type een fout. Dit betekent dat er sprake is van een vals-positief resultaat. Kortom, dit onderzoek kan geen uitspraken doen over of, en tussen welke groepen, er een verschil is in het cognitief functioneren op het domein aandacht en verwerkingssnelheid, tussen PD patiënten met SCC, PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep, ten tijde van de diagnose. Op de overige domeinen zijn, ten tijde van de diagnose, geen aantoonbaar verschillen in het cognitief functioneren tussen de groepen gevonden. De hypothesen dat er geen verschil is in het geheugen, het executief functioneren, de taal, het visuospatiële vermogen tussen de PD patiënten met SCC, de PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep, ten tijde van de baseline, kunnen niet verworpen worden. Dit komt overeen met het onderzoek van Dupouy en Collega's (2017) die aangeven dat er een discrepantie is tussen SCC en het cognitief functioneren.

Uit het huidige onderzoek blijkt dat er een verschil is in het cognitief functioneren tussen de PD patiënten met SCC, de PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep op het cognitieve domein executief functioneren, ten tijde van de drie jaar follow-up. De meest duidelijke uitkomst van deze analyse is dat de PD patiënten met SCC aantoonbaar verschillen van de PD patiënten zonder SCC, op het domein executief functioneren, ten tijde van de drie jaar follow-up. Er zijn geen verschillen gevonden tussen PD patiënten met SCC en de gezonde controlegroep of PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep. De hypothese dat er geen verschil is in het cognitief functioneren tussen PD patiënten met SCC, de PD patiënten zonder SCC en de gezonde controlegroep, ten tijde van de drie jaar follow-up, kan verworpen worden. Bovenstaande bevinding komt deels overeen met eerdere onderzoeken, binnen de gehele PD populatie, waaruit is gebleken dat PD patiënten

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

voornamelijk problemen ervaren met betrekking tot complexe aandacht, executief functioneren, snelheid van informatieverwerking en verbale vloeiendheid (Barbosa et al., 2019; Dujardin et al., 2010; Kjeldsen & Damholdt, 2019). Er is weinig literatuur over SCC en cognitief functioneren bij de novo PD patiënten. Wellicht is het executief functioneren een van de eerste domeinen waarin cognitieve verandering optreedt en zijn de cognitieve veranderingen binnen de andere domeinen pas in een later stadium zichtbaar. Echter, de PD patiënten waren ten tijde van de drie-jaars follow-up studie niet behandeling-naïef. PD medicatie kan invloed hebben op de mate en de progressie van cognitieve achteruitgang (Hanna-Pladdy, Pahwa & Lyons, 2015). Dit zou invloed kunnen hebben op de gevonden resultaten. Opvallend is dat wanneer er naar de ruwe scores gekeken wordt de novo PD patiënten zonder SCC cognitief lager hebben gescoord, tijdens de drie-jaars follow-up, dan de novo PD patiënten met SCC. In de literatuur is gevonden dat gezonde ouderen hun cognitieve problemen overschatten, dit terwijl PD patiënten met cognitieve achteruitgang hun cognitieve problemen onderschatten (Dupouy et al., 2017; Edmons et al., 2014). Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn waarom de novo PD patiënten zonder SCC een lagere cognitieve score laten zien op het domein executief functioneren.

Anderzijds is er onderzocht of er een verschil is in het verloop van het domein-specifiek cognitief functioneren tussen PD patiënten met en zonder SCC. Met betrekking tot deze vraag blijkt dat er op het cognitieve domein executief functioneren een verschil is in het verloop tussen PD patiënten met SCC en zonder SCC op het domein executief functioneren. Wanneer de scores met elkaar vergeleken worden zien we dat de PD patiënten met SCC een vooruitgang laten zien op het domein executief functioneren. Dit terwijl de PD patiënten zonder SCC een achteruitgang laten zien op het domein executief functioneren. De hypothese dat het verloop van het cognitief functioneren op het domein executief functioneren tussen de PD patiënten met en zonder SCC gelijk is kan verworpen worden. De hypothesen dat het

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

verloop van het cognitief functioneren op de domeinen geheugen, aandacht en verwerkingssnelheid, taal en visuospatiële vermogen gelijk zijn kunnen niet verworpen worden. Deze bevinding sluit aan bij het onderzoek van Dupouy en collega's (2017) die hebben gevonden dat PD patiënten hun eigen cognitieve functioneren overschatten in vergelijking met gezonde ouderen. Mogelijk hebben PD patiënten moeite met het inschatten van hun eigen cognitieve functioneren. Daarnaast speelt mogelijk ook ziekte duur een rol. In het huidige onderzoek is er gekeken naar de achteruitgang binnen de eerste drie jaar na de diagnose. Wellicht treden er in de eerste drie jaar weinig cognitieve veranderingen op waardoor er op de overige domeinen geen aantoonbare verschillen zijn gevonden tussen de groepen.

Limitatie en sterke punten

Bij bovenstaande resultaten moet rekening gehouden worden met de volgende beperkingen. Ten eerste, is er mogelijk een gebrek aan statistische power door de kleine steekproef. Dit heeft mogelijk invloed gehad op de resultaten. Ten tweede, zijn de subjectieve cognitieve klachten door middel van een ongestructureerd interview in kaart gebracht. Dit om de patiënten zo min mogelijk te sturen. Op basis van dit interview hebben twee onafhankelijke beoordelaars de participanten onderverdeeld in een groep met SCC en een groep zonder SCC. Bij de verdeling van de participanten over de groepen is geen rekening gehouden met het ziekte-inzicht van de patiënten. Mogelijk heeft deze manier van het beoordelen van de SCC, en het verdelen van de participanten over de groepen op basis van deze beoordeling, invloed gehad op de resultaten.

De sterke punten van de huidige zijn. Ten eerste, dat de participanten groep bestaat uit de novo PD patiënten. Dit is een groep patiënten waar in het verleden nog weinig onderzoek naar is gedaan. Daarnaast zijn de PD patiënten, ten tijde van de diagnose, behandeling-naïef. Hierdoor kan de invloed van behandeling op het cognitief functioneren, ten tijde van de

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

baseline, uitgesloten worden. Ten tweede, is het cognitieve functioneren gemeten aan de hand van meerdere domein-specifieke cognitieve taken. In de literatuur komen voornamelijk studies voor die een algemene screeningstaak (bijvoorbeeld de MoCa) gebruikt hebben om het cognitief functioneren te meten. Deze onderzoeken geven geen inzichten in het domein-specifieke cognitieve functioneren van de PD patiënten. Daarnaast zijn deze onderzoeken naar waarschijnlijkheid minder sensitief omdat ze één taak gebruiken om het cognitief functioneren in kaart te brengen.

Implicaties

Studies laten zien dat cognitieve verandering een van de belangrijkste symptomen is bij PD (Aarsland et al., 2017; Biundo, Weis & Antonini, 2016). Echter, er is nog weinig bekend over het cognitief functioneren bij de novo PD patiënten. Het onderzoek van Kjeldsen & Damholdt (2019) geeft aan dat PD patiënten die SCC rapporteren eerder een PDD ontwikkelen. Dit duidt mogelijk op een verband tussen SCC en cognitieve achteruitgang. In het huidige onderzoek is er gekeken naar of er een verschil is in (het verloop van) het domein-specifiek cognitief functioneren tussen de novo PD patiënten met SCC en zonder SCC, vergeleken met gezonde controles. De resultaten laten zien dat de PD patiënten zonder SCC, ten tijde van de drie-jaars follow-up studie, een lagere cognitieve prestatie laten zien op het domein executief functioneren dan de PD patiënten zonder SCC. Daarnaast zien we ook dat de PD patiënten zonder SCC op het domein executief functioneren aantoonbaar achteruit zijn gegaan. Deze bevindingen hebben grote gevolgen voor de directe omgeving van de patiënten, en de disciplines die met deze patiënten werken omdat deze resultaten erop duiden dat PD patiënten moeite hebben met het inschatten van hun eigen cognitieve functioneren. Psychologen en artsen moeten zich bewust zijn dat PD patiënten mogelijk moeite hebben met het inschatten van het eigen cognitief functioneren. Mogelijk overschatten de PD patiënten die

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

geen SCC rapporteerden zichzelf en onderschatten de PD patiënten die wel SCC rapporteerden zichzelf.

Vervolgonderzoek

Bij vervolgonderzoek zou het van belang kunnen zijn verder onderzoek te doen naar de relatie tussen SCC en de domeinen executief functioneren en aandacht en verwerkingssnelheid. Dit omdat de gevonden resultaten aanleiding geven dat binnen de novo PD patiënten op deze domeinen de eerste cognitieve verandering optreden. Hierbij moet rekening gehouden met de manier waarop SCC in kaart worden gebracht. Bij het huidige onderzoek is er gebruik gemaakt van een ongestructureerd interview. Wellicht kan er gebruik worden gemaakt van een gestructureerd interview, mits deze niet te sturend is. Daarnaast is het ook van belang om in gedachten te houden dat PD patiënten mogelijk verminderd ziekte-inzicht hebben en hierdoor moeite hebben met het inschatten van hun eigen cognitieve functioneren. Een gestructureerd interview met een naaste zou misschien meer uitsluitsel kunnen geven over of er sprake is van SCC bij de PD patiënt. Echter, dit moet zorgvuldig uitgevoerd worden om de nadelen van deze methode te kunnen uitsluiten. Tot slot, kan het interessant zijn om te kijken naar het effect van de behandeling op het cognitief functioneren van de PD patiënten. In de literatuur is namelijk weinig bekend over domein-specifieke cognitieve verandering ten gevolge van PD medicatie. Bovenstaande voorstellen zouden meer inzicht kunnen geven in de relatie tussen SCC en cognitief functioneren bij de novo PD patiënten.

Conclusie

Het resultaat van de studie laat zien dat er een verschil is in het cognitief functioneren tussen de novo PD patiënten zonder SCC en de novo PD patiënten met SCC, op het domein executief functioneren, ten tijde van de drie-jaars follow-up. Daarnaast is er een verschil gevonden in de cognitieve achteruitgang op het domein executief functioneren tussen de novo

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

PD patiënten zonder SCC en de novo PD patiënten met SCC. Hierbij komt naar voren dat de novo PD patiënten zonder SCC, ten tijde van de drie-jaars follow up, cognitief slechter presteren op het domein executief functioneren en dat deze groep cognitief harder achteruitgaat over de tijd, op dit domein. Mogelijk speelt de manier waarop de patiënten zijn onderverdeeld over de groep met SCC en de groep zonder SCC een rol bij de resultaten. Het is van belang om meer onderzoek te doen naar het verband tussen SCC en cognitieve achteruitgang bij de novo PD patiënten. Het huidige onderzoek benadrukt het belang van onderzoek naar SCC en cognitieve achteruitgang bij de novo PD patiënten.

Literatuur

- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, *11*(4), 371-378.
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *13*(4), 217.
- Arnaldi, D., Campus, C., Ferrara, M., Famà, F., Picco, A., De Carli, F., & Nobili, F. (2012). What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiology of Aging*, *33*(6).
- Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., & Santangelo, G. (2020). Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Movement Disorders*, *35*(1), 45–54.
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, *27*(1), 27-42.
- Barbosa, R. P., Mendonça, M. D., Caetano, A. P., Lampreia, T. M., Miguel, R., & Bugalho, P. M. (2019). Cognitive complaints in Parkinson's disease patients: from subjective cognitive complaints to dementia and affective disorders. *Journal of Neural Transmission*, *126*(10), 1329–1335.
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of neurology*, *35*(6), 364–367.
- Berardelli, A., Wenning, G. K., Antonini, A., Berg, D., Bloem, B. R., Bonifati, V., & Vidailhet, M. (2013). EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *20*(1), 16-34.
- Biundo, R., Weis, L., & Antonini, A. (2016). Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *npj Parkinson's Disease*, *2*(1), 1-7.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

- Boertien, J. M., Van Der Zee, S., Chrysou, A., Gerritsen, M. J. J., Jansonius, N. M., Spikman, J. M., & Van Laar, T. (2020). Study protocol of the DUtch PARkinson Cohort (DUPARC): A prospective, observational study of de novo Parkinson's disease patients for the identification and validation of biomarkers for Parkinson's disease subtypes, progression and pathophysiology. *BMC Neurology*, *20*(1), 1–11.
- Bouma, A., Mulder, J. & Lindeboom, J., (1996). Handboek Neuropsychologische diagnostiek C II. *Swets & Zeitlinger*, 13-28.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd Edition. *Hillsdale, N.J.*: Lawrence Erlbaum.
- Cramer, H. (1946). *Mathematical methods of statistics*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Crocker, A. D. (1997). The regulation of motor control: an evaluation of the role of dopamine receptors in the substantia nigra. *Reviews in the neurosciences*, *8*(1), 55-76.
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, *122*(8), 1437-1448.
- Delis, D.C., Kaplan, E., & Kramer, J.H. (2007). Nederlandse vertaling van de Trail Making Test handleiding. *Harcourt Test Publishers*.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, *244*(1), 2–8.
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Antérion, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *Journal of neurology*, *257*(1), 79-84.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Dupouy, J., Ory-Magne, F., Mekies, C., Rousseau, V., Puel, M., Rerat, K., & Vidry, E.

(2018). Cognitive complaint in early Parkinson's disease: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(1), 59-66.

Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2014).

Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 836-847.

Eriksen, N., Stark, A. K., & Pakkenberg, B. (2009). Age and Parkinson's disease-related neuronal death in the substantia nigra pars compacta. *Birth, life and death of dopaminergic neurons in the substantia nigra*, 203-213.

Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J.N. (2019). Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. *Journal of neurology*, 266, 745-754.

Gasca-Salas, C., Duff-Canning, S., Armstrong, M. J., Eslinger, P. J., Schneider, R. B., Kennedy, N., & Marras, C. (2020). Parkinson disease with mild cognitive impairment: Domain-specific cognitive complaints predict dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(6), 585-596

Goetz, C. G., Fahn, S., & Martinez-Martin, P. (2008). The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Moving disorder*, 1(414), 1-33.

Hammes, J.G.W. (1971). *De Stroop Kleur-Woord Test. Handleiding*. Pearson Assessment and Information BV.

Hanna-Pladdy, B., Pahwa, R., & Lyons, K. (2015). Paradoxical Effect of Dopamine Medication on Cognition in Parkinson's Disease: Relationship to Side of Motor Onset. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(4), 259-270.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

- Holm, S. (1979). Board of the Foundation of the Scandinavian Journal of Statistics A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(6), 65–70.
- Hong, J. Y., Lee, Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2018). Subjective cognitive complaints and objective cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurology*, 14(1), 16-21.
- Ibáñez, A., Cardona, J. F., Dos Santos, Y. V., Blenkmann, A., Aravena, P., Roca, M., Hurtado, E., Nerguizian, M., Amoruso, L., Gómez-Arévalo, G., Chade, A., Dubrovsky, A., Gershanik, O., Kochen, S., Glenberg, A., Manes, F., & Bekinschtein, T. (2013). Motor-language coupling: direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings. *Cortex*, 49(4), 968–984.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.02.014>
- Jonker, C., Geerlinhd, M.I., Schmands, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Journal of geriatric psychiatry*, 15, 983–991.
- Kaplan, E., Goodglass, E.H., Weintraub, S., (2001). *The Boston Naming Test*, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- Kessels, R.P.C., Bucks, R.S., Willison, J.R. & Byrne, L.M.T., (2012). *LLT. Location Learning Test*. Herziene uitgave. Handleiding. Hogrefe: Amsterdam.
- Kida, Y., Tachibana, H., Takeda, M., Yoshikawa, H. & Okita, T. (2007). Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism Related Disorders*. 13, 157–164.
- Kjeldsen, P. L., & Damholdt, M. F. (2019). Subjective cognitive complaints in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 140(6), 375-389.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

- Koster, D. P., Higginson, C. I., MacDougall, E. E., Wheelock, V. L., & Sigvardt, K. A. (2015). Subjective cognitive complaints in Parkinson disease without dementia: a preliminary study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 22(4), 287-292.
- Lindeboom, J. & Jonker, C. (1989) *Amsterdamse Dementie-Screeningtest, Handleiding*. Harcourt Assessment B.V.
- Mendonça, M.D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk? A systematic review. *Alzheimer's Disease Other Dement*, 31(2), 105–114.
- Oedekoven, C., Egeri, L., Jessen, F., Wagner, M., & Dodel, R. (2022). Subjective cognitive decline in idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Ageing research reviews*, 74.
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, 119-122.
- Reid, L.M., & MacLulich, A.M. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia Geriatric Cognitive disorders*, 22, 471-485.
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature review: Neuroscience*, 18(7), 435–450.
- Schmand, B., Groenink, S. C., & Van den Dungen, M. (2008). Letterfluency psychometrische eigenschappen en Nederlandse normen. *Tijdschrift voor gerontologie en geriatricie*, 39(2), 64-74.
- Verbaan, D. (2009) Niet-motorische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson.
- Verhage, F. (1964). *Intelligentie en leeftijd: onderzoek bij Nederlanders van twaalf tot zeventenzeventig jaar* (Ser. Bijdragen tot de psychologie, 4). Van Gorcum.

SUBJECTIEVE COGNITIEVE KLACHTEN EN COGNITIEVE ACHTERUITGANG BIJ DE ZIEKTE VAN
PARKINSON

Wallace, E. R., Segerstrom, S. C., van Horne, C. G., Schmitt, F. A., & Koehl, L. M. (2022).

Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and
Dementia Progression. *Neuropsychology review*, 32(1), 149–160.

Watson, G. S., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's
disease. *Brain Pathology*, 20(3), 640-645.