



Universiteit Utrecht

Faculteit Sociale Wetenschappen

Universiteit Utrecht
Master Psychologie, Neuropsychologie

Effecten van L-dopa op cognitie en motoriek bij stabiele en de novo patiënten met de ziekte van Parkinson.

Myrthe A. Otten
0418218
27 januari, 2010

Augustina M.A. Brands
Stefan van der Stigchel

Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden
Afdeling Neuropsychologie

Effecten van L-dopa op cognitie en motoriek bij stabiele en de novo patiënten met de ziekte van Parkinson.

Myrthe A. Otten, Augustina M.A. Brands en Johanna M.L. Henselmans

Zuwe Hofpoort Ziekenhuis Woerden

Leden van de Parkinson studiegroep Woerden: Augustina M.A. Brands, Annelies Buhmann,
Han van Dijk, Annemiek Hagen, Johanna M.L. Henselmans en Myrthe A. Otten

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door onder andere motorische stoornissen en cognitieve problemen. De oorzaak van deze stoornissen is dopamine depletie in het brein. Dopamine depletie is niet gelijk in de verschillende betrokken circuits en blijft veranderen gedurende het beloop van de ziekte. De doses L-dopa die nodig is om het dopaminetekort in de motorische circuits aan te vullen, kan wellicht andere relatief intacte dopaminerge gebieden overdoseren. Deze studie doelt erop de acute effecten en effecten na 8 weken van L-dopa gebruik op motoriek en verschillende cognitieve domeinen in kaart te brengen bij de novo en stabiele patiënten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de UPDRS, TUG en een uitgebreide neuropsychologische testbatterij die ook bij gezonde controles werd afgenomen. De resultaten lieten binnen de cognitiematen alleen een groepsverschil zien in de prestatie op abstract redeneren: de stabiele groep presteerde slechter dan de controle groep bij de pre-medicatie meting. Op motoriek presteert de novo groep slechter dan de stabiele groep op de TUG tijd bij de pre- en post-medicatie meting. Binnen de groepen werd geen voor- of achteruitgang gevonden op de cognitieve maten, motoriek leek wel vooruit te gaan. Over de drie tijdstippen werd een vooruitgang gevonden bij de novo groep op de UPDRS en de TUG tijd en bij de stabiele groep op de UPDRS. *Conclusie:* In deze studie werd voor de stabiele en de novo groep vooruitgang gezien op motoriek na L-dopa gebruik. Er werden geen effecten van L-dopa op cognitie en geen overstimulatie effecten gevonden, mogelijk door methodologische beperkingen danwel door afwezigheid van effect.

Inleiding

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die onder meer wordt gekenmerkt door motorische stoornissen zoals hypokinesie, rigiditeit, tremor en verminderde houdingsreflexen (Calne, 1978). Naast motorische stoornissen vindt men bij patiënten met de ziekte van Parkinson ook stoornissen in het affect, waarbij depressies het meeste voorkomen (Cummings, 1992). Wanneer de eerste ziekteverschijnselen zich openbaren heeft een derde van de patiënten echter ook al significante cognitieve problemen en dit aantal verdubbelt in vier jaar tijd (Folthynie *et al.*, 2004; Williams-Gray *et al.*, 2007, In: Rowe *et al.*, 2008). De meest voorkomende cognitieve problemen worden gezien in het geheugen, de visuo-spatieële verwerking, de aandacht, de conceptformatie en het executief functioneren (Kulisevsky, 2000).

Oorzaak van de verschillende stoornissen is de degeneratie van onder andere de dopaminerge substantia nigra pars compacta en de aanwezigheid van Lewy bodies in overgebleven zenuwcellen (Marsden, 1994). Dit leidt tot verlies van dopaminerge neurotransmitters in de

belangrijke dopaminerge circuits. Belangrijke dopaminerge circuits zijn het motor circuit (o.a. de putamen en supplementaire motor cortex) dat primair is betrokken bij motoraansturing, het oculomotor circuit (o.a. caudatus en frontale oog velden) dat verantwoordelijk is voor de controle van oogbeweging, het dorsolaterale circuit (o.a. caudatus en dorsolaterale cortex) dat vooral in verband wordt gebracht met ruimtelijk geheugen (Alexander *et al.*, 1986), het (werk-) geheugen (Mottaghy, 2006) en executieve controle van gedrag (Carter & Veen, 2007), het laterale orbitofrontale circuit (o.a. caudatus en laterale orbitofrontale cortex) dat in verband wordt gebracht met sociale controle van gedrag (Rushworth *et al.* 2007) en emotie (Rolls & Grabenhorst, 2008) en het anterior cingulate circuit (o.a. ventraal striatum en anterieure cingulate gebied) dat een rol lijkt te spelen in beloning en straf gerelateerde controle van gedrag (Rushworth *et al.* 2007) en het detecteren van conflicterende representaties (Carter & Veen, 2007).

De dopaminetekorten in deze circuits hebben een aandeel in de motorische-, affectieve-, en cognitieve stoornissen bij Parkinson. Deze betrokken cortico- subcorticale circuits worden echter verschillend beïnvloed door de mate van dopaminedepletie gedurende het beloop van de ziekte Parkinson (Rinne *et al.*, 2001; Braak *et al.*, 2006; Wolters en Braak, 2006).

Er is een schijnbare tegenstrijdigheid tussen de gevonden cognitieve tekorten bij patiënten in een beginstadium van Parkinson (Rowe *et al.*, 2008) en de aanwijzingen voor geen- of beperkte dopamine depletie in de meer “cognitieve” circuits tijdens een beginstadium van de ziekte van Parkinson. Zo werd in een vroeg stadium van Parkinson slechts depletie van dopamine gevonden in het putamen en de dorsale regionen van de nucleus caudatus terwijl pas later in het beloop de dopamine depletie zich verder uit zou breiden richting meer cognitieve circuits: de ventrale delen van het striatum en het mesocorticolimbische systeem (Kish *et al.*, 1988; Rinne *et al.*, 2001).

Er zijn verschillende behandelingsmogelijkheden voor mensen met de ziekte van Parkinson. Meestal wordt medicatie toegepast om de fysieke symptomen van de ziekte tot een aanvaardbaar niveau terug te brengen. Hierbij is L-dopa- therapie de meest gebruikte behandeling bij de ziekte van Parkinson (Parkinsonweb, 2009). L-dopa is een precursor van dopamine en het verhoogt de beschikbaarheid hiervan. Van L-dopa is bekend dat het een korte en een lange werkingsduur heeft (Kulisevsky, 2000). Het kortwerkend effect vindt al vijftien tot dertig minuten na inname plaats (De Witt, 2008) en duurt enkele minuten tot uren. Het langwerkend effect bouwt zich in enkele dagen op en zal bij stabiele L-dopa responders een overlap vertonen met het kortwerkend effect, wat leidt tot een optimalisatie van de L-dopa effecten (Kulisevsky, 2000). Het langwerkend effect neemt echter af bij mensen die verder in het beloop van de ziekte zijn en al langere tijd het middel gebruiken. Men verliest dan zijn aanvankelijk stabiele reactie, en ontwikkelt een fluctuerende reactie op het medicijn, ook wel een “wearing-off” respons genoemd (Nutt, 1978).

L-dopa heeft een positief effect op de motorische symptomen (LeWitt, 2008). De effecten op

verschillende cognitieve functies zijn echter complexer; zowel verbeteringen, geen effecten (Kulisevsky *et al.*, 1996) als verslechtering (Gotham *et al.*, 1988; Cools *et al.*, 2001) worden gevonden. Daarbij is er steeds meer literatuur over de invloed van L-dopa op “belonings gebaseerde” controle van gedrag. Verschillende impuls controle stoornissen, zoals pathologisch gokken, worden in verband gebracht met het gebruik van L-dopa (Rowe *et al.*, 2008). Om de verschillende effecten van L-dopa te kunnen verklaren, veronderstelden Gotham *et al.* dat de doses L-dopa die nodig is om het dopaminetekort in het putamen aan te vullen, wellicht andere relatief intacte dopaminerge gebieden zou overdoseren. Elk circuit heeft dus een ander optimaal niveau van dopaminerge stimulatie (Rowe *et al.*, 2008). Cilia en collegas (2008) vonden een abnormaal verhoogde bloed aanvoer naar het mesocortico-limbische circuit bij Parkinson-patiënten die na start met L-dopa therapie pathologisch gokken ontwikkelden, mogelijk samenhangend met L-dopa geïnduceerde overstimulatie van relatief intacte beloninggerelateerde neuronale systemen.

Zoals eerder aangegeven, is de mate van dopamine depletie in verschillende circuits niet gelijk in de diverse stadia van de ziekte. Verwacht wordt dus dat L-dopa verschillende effecten op motor- en cognitief functioneren heeft in diverse stadia van de ziekte van Parkinson. Omdat de diverse cognitieve functies in verschillende circuits liggen, worden ook verschillen tussen de cognitieve functies in de reactie op L-dopa verwacht. Tevens wordt verwacht dat de effecten van L-dopa afhankelijk zijn van de duur dat het middel wordt gebruikt, omdat de werking van L-dopa pas na enige tijd van gebruik gestabiliseerd en geoptimaliseerd is.

In deze studie wordt een vervolg gegeven aan een pilot studie van Buhrmann *et al.* uit 2006. In de bestaande literatuur over Parkinson wordt vaak gekeken naar het effect van L-dopa op één cognitieve functie (Costa *et al.*, 2008; Feigin *et al.*, 2003) of op slechts enkele cognitieve taken (Cools *et al.*, 2001; Kulisevsky *et al.*, 1996). In de huidige studie wordt er op zeven cognitieve domeinen getest, door middel van elf neuropsychologische testen. Het doel van de huidige studie is te kijken naar de verschillen in invloed van L-dopa op motoriek en diverse cognitieve functies van de novo en stabiele patiënten. En tevens of de huidige studie de overdose hypothese van Gotham *et al.* (1988) ondersteunt.

Bij de niet eerder behandelde, *de novo* patiënten (NPD) met de ziekte van Parkinson wordt na inname van hun eerste dosis madopar een verbetering verwacht in de motoriek. Uitgaande van de overstimulatie hypothese wordt bij deze groep een verslechtering in de cognitie verwacht. De stabiele patiënten (SPD) die geïnccludeerd werden in het huidige onderzoek zijn al enkele jaren ingesteld op L-dopa, en vertonen een stabiele reactie op het medicijn. Deze patiënten kregen een extra dosis L-dopa ter mogelijke optimalisatie van de medicatie. Bij deze SPD groep wordt een minder eenduidig beeld verwacht, omdat er niet vanuit kan worden gegaan dat alle patiënten optimaal zijn ingesteld op L-dopa. Na inname van de extra dosis L-dopa wordt bij SPD patiënten

die nog niet of niet meer optimaal zijn ingesteld op L-dopa een verbetering in motoriek verwacht en door overstimulatie een verslechtering in de cognitie. Bij SPD patiënten die bij aanvang van het onderzoek wat betreft de motoriek goed ingesteld zijn op L-dopa, zou men na een extra dosis verwachten dat zowel de motorische als de cognitieve functies overgestimuleerd worden, en achteruit zullen gaan. Uitgaande van de overstimulatie hypothese wordt bij een grotere groep patiënten dan in de acute fase negatieve overstimulatie effecten verwacht na 8 weken van L-dopa gebruik, omdat de werking van L-dopa dan gestabiliseerd is.

De hierboven genoemde verwachte verslechtingen in cognitie ten gevolge van L-dopa inname worden vooral verwacht in de meer prefrontale domeinen: executief functioneren en aandacht, abstract redeneren en werkgeheugen. Gotham *et al.* (1988) en Owen *et al.* (1995) vonden dan ook vooral een prefrontale disfunctie bij PD patiënten op L-dopa. Op de overige domeinen inprenting, uitgestelde herinnering, visuoconstructie en snelheid van informatieverwerking wordt relatief minder effect van L-dopa verwacht.

Methoden

Participanten

Van Februari 2006 tot April 2009 werden 43 patiënten met de ziekte van Parkinson gezien voor een Madopartest. Alle patiënten werden hiervoor verwezen door hun behandelend neuroloog in het Zuwe Hofpoort Ziekenhuis (JMLH). Het huidige onderzoek is een vervolg op een pilot studie van Buhrmann *et al.* uit 2006, de zelfde inclusie criteria worden hier aangehouden. Inclusie criteria waren een leeftijd tussen de 40 en 85 jaar, ADL zelfstandig en Nederlands sprekend. De geïncludeerde NPD en SPD patiënten werden geclassificeerd met een schaal van I of II op de Hoehn & Yahr schaal (Hoehn & Yahr, 1967). Vanwege onvoorspelbare reactie op L-dopa werden patiënten met een fluctuerende, wearing-off reactie geëxcludeerd van het onderzoek. Patiënten met PD-gerelateerde comorbiditeit, zoals stemmingsstoornissen werden geïncludeerd omdat dat een integraal aspect van PD is. Andere comorbiditeiten waren exclusie criteria (bijvoorbeeld Diabetes Mellitus of psychiatrische stoornissen die niet gerelateerd zijn aan PD). Ook participanten met een geschiedenis van middelen misbruik en vastgestelde cognitieve disfunctie werden geëxcludeerd. Van de 43 patiënten werden er uiteindelijk 21 geïncludeerd voor het huidige onderzoek. Deze groep bestond uit negen niet eerder behandelde PD patiënten, de novo patiënten (NPD) en twaalf PD patiënten met een stabiele motor reactie op L-dopa, stabiele PD patiënten (SPD). Daarnaast werden 10 gezonde participanten getest voor de controle groep, zij ontvingen geen medicatie.

Het niveau van voortgang en de duur van PD van de patiënten werd bepaald met gebruik van hun ziekenhuisdossiers. Ook werd medische geschiedenis en huidige medicatie in kaart gebracht.

Tabel 1: *demografische eigenschappen*

Eigenschap	de novo	stabiel	controles	significantie
N man (vrouw)	5 (4)	6 (6)	4 (6)	.79
Gemiddelde leeftijd	75 ± 12	64 ± 11	65 ± 13	.16
Opleidingsniveau	5 (3 - 6)	4 (3.25 - 5.75)	5 (4,75 - 6)	.59
Geschat IQ	104 ± 12	98 ± 13	109 ± 8	.53
Hoehn& Yahr schaal	1 (1 - 1,5)	2 (1 - 2)	-	.56
Gemiddelde duur PD in jaren	1,33 ± 1,15	6,75 ± 3,95	-	.23

Data zijn uitgedrukt als gemiddelden ± SD of mediaan (inter-kwartiele range) tenzij anders is aangegeven

Het opleidingsniveau werd uitgedrukt in zeven categorieën. Verder werd het premorbide intellectuele functioneren geschat aan de hand van de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV) (Schmand, Lindeboom & Van Harskamp, 1992). Op basis van normatieve data, kunnen deze scores vertaald worden in geschatte IQ-scores. Deze maat zou relatief resistent zijn voor de effecten van organische hersenziekten (Lezak, Howieson & Loring, 2004).

De patiëntgroepen hadden gelijke niveaus van motorisch functioneren, alle NPD en SPD patiënten hadden een score van I of II op de Hoehn&Yahr index. Bovendien was de duur van PD gelijk (Tabel 1). Om mogelijke verschillen tussen de groepen in demografische eigenschappen te berekenen werd een t-toets gebruikt voor de continue variabelen en een Pearson Chi-square test voor de categorale variabelen (Zie de laatste kolom van tabel 1).

Neuropsychologische beoordeling

Neuropsychologische beoordeling werd gedaan door middel van 11 neuropsychologische testen. De testen zijn gevoelig voor kleine tot matige verschillen in cognitieve prestaties. De taken werden in een vastgestelde volgorde afgenomen door een student die getraind is in neuropsychologisch testen. De neuropsychologische testbatterij van 90 minuten werd drie maal afgenomen, twee keer op dag één en nog eenmaal op de hertestdag na acht weken. De testen werden samengevat onder zeven cognitieve domeinen om het aantal neuropsychologische variabelen te reduceren voor de statistische analyse en voor klinische inzichtelijkheid.

Om voor leereffecten bij herhaald testen te controleren werden verschillende maatregelen genomen. Ten eerste werd een op leeftijd gematchde controle groep geïncludeerd om eventuele leereffecten in kaart te brengen. Verder werden, waar mogelijk, verschillende versies (A en B) van de testen gebruikt. Van testen waar geen verschillende versies van beschikbaar waren, werden twee versies gecreëerd door middel van het split- half opdelen van de test. Door verschillende versies van de testen te gebruiken ontstonden A en B versies van het gehele protocol. Deze werden wisselend als eerste aangeboden.

Het domein “Abstract redeneren” werd beoordeeld door Matrix redeneren, een subtest van de Wechsler Adult Intelligence Scale III (Wechsler, 1955). Het aantal juiste antwoorden werd geregistreerd.

Het geheugen werd verdeeld in drie subdomeinen: het “Werkgeheugen”, “Inprenting” en “Uitgestelde herinnering”. Het “werkgeheugen” werd beoordeeld door middel van de voorwaartse en achterwaartse cijferreeksen van de WAIS-III (Wechsler, 1955). “Inprenting” werd samengesteld uit verbale en non-verbale maten, de verbale maat werd verkregen uit de Nederlandse versie van de Rey Auditory Verbal Learning Task ((RAVLT) (Rey, 1964) en de non-verbale maat werd verkregen uit de aangepaste Location Learning Task ((LLT) (Bucks, Willison& Byrne, 2000; Kessels, Nys, Brands & Van Zandvoort, 2005). Voor de RAVLT werd het aantal van onthouden woorden over vijf leertrials geregistreerd. Voor de LLT werden de verplaatsingscore over vijf leertrials en de leerindex berekend. “Uitgestelde herinnering” als maat voor het vasthouden van geleerde informatie werd bepaald aan de hand van de RAVLT en LLT door het afnemen van een uitgestelde conditie, een half uur na de laatste leertrial. Voor de RAVLT werd een uitgestelde herinnering en herkenning conditie

afgenomen, voor de LLT alleen een uitgestelde herinnering conditie.

De “Snelheid van informatieverwerking” werd berekend door middel van de Trail Making Test deel A (TMT A) (Corrigan & Hinkeldey, 1987) en de Stroop Kleur-Woord taak deel I en II (Stroop, 1935). De tijd om de taak te volbrengen in werd in seconden opgenomen.

“Aandacht en Executief functioneren” werd gemeten door de Stroop kleur-woord taak deel III (Stroop, 1935), de Trail Making Test deel B (TMT B) (Corrigan & Hinkeldey, 1987), de Brixton ruimtelijke anticipatie taak (Burgess & Shallice, 1997), Woordvloeiendheid taak (twee minuten één van de categorische varianten: dieren of beroepen, en één minuut een van de lexicale varianten: letter A of N) (Deelman, Koning-Haanstra & Liebrand, 1981) en de WAIS III subtesten Blokpatronen en Rekenen (Wechsler, 1955). De tijd om de TMT B en de Stroop III te volbrengen werd opgenomen. Bij de Brixton ruimtelijke anticipatie taak werden het aantal fouten geregistreerd, bij de Woordvloeiendheidtaak het aantal juiste woorden, en bij Blokpatronen en Rekenen het aantal juiste antwoorden.

De totale score van correct gekopieerde onderdelen van de Rey-Osterreith Complexe Figuur Test (Rey, 1941) werd gebruikt als een maat voor het domein “Visuoconstructie”.

Motorische beoordeling

Motorische beoordeling werd bepaald door middel van de motorische subschaal van de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn, Marsden, Calne & Goldstein, 1987). Het gebruikte onderdeel bestaat uit veertien subschalen (zie appendix A voor meer informatie).

Daarnaast werd ook de Timed Get Up and Go test (TUG) (zie appendix B) gebruikt om functionele mobiliteit te meten (Mathias, Nayak & Isaacs, 1986 en Podsiadlo & Richardson, 1991). De uitkomstmaten van deze taak bestaan uit het aantal stappen dat men nodig heeft voor het afleggen van 6 meter (lopen vanaf een stoel naar een punt drie meter verderop en weer terug), en de tijd die hiervoor nodig is. Beide taken werden afgenomen door een fysiotherapeut die gespecialiseerd is in de ziekte van Parkinson (AH en HD).

Procedure

Alle patiënten werden getest in het Zuwe Hofpoort Ziekenhuis in Woerden. De gehele procedure op de eerste dag duurt ongeveer zes uur, inclusief een lunchpauze. Na acht weken was er nog een hertest die ongeveer drie uur in beslag neemt. Iedere patiënt ontving informatie voorafgaand aan het onderzoek.

Bij binnenkomst om 09:15 werd de bloeddruk en hartslag gemeten en werd de procedure werd nader toegelicht. Daarna werd het onderzoek van de fysiotherapeut gedaan. Vervolgens werd het neuropsychologisch onderzoek afgenomen. Om 11:30 ontvingen alle patiënten de eerste orale

dosis levodopa, Madopar Dispers 125 mg en om 13:00 werd de tweede dosis Madopar HBS 125 mg toegediend. De medicatie werd bepaald door de neuroloog (JLMH). Om 13:15 werd een door de diëtist samengestelde lunch werd gereserveerd. De motorische en neuropsychologische evaluaties werden om 13:30 herhaald. De procedure werd om 14:30 afgerond met een bespreking van de resultaten met de patiënt. Gedurende de gehele procedure was het mogelijk te pauzeren wanneer dit nodig was.

Na acht weken vond er een hertest plaats. Deze begon om 09:15, na het ontvangst werd direct met de motorische evaluatie begonnen om vervolgens om 10:00 het neuropsychologische onderdeel weer af te nemen. Ter afsluiting was er een bespreking en binnen enkele weken werd een nieuwe afspraak met de behandelend neuroloog in gepland.

De gezonde controle groep werd maar één dag gezien en deed alleen twee maal het neuropsychologische onderdeel met dezelfde tijdsintervallen. Zij werden thuis getest door een van de studenten neuropsychologie (AB en MO). Alle patiënten en participanten van de controle groep ontvingen dezelfde instructies bij de neuropsychologische onderdelen.

Analyse

Voor de analyse van de cognitieve maten werden de ruwe scores omgezet in z-scores, om vergelijkingen tussen deze maten mogelijk te maken. Waar nodig werd een inverse z-score berekend zodat een hoger getal bij alle maten correspondeerde met een betere prestatie.

Om de verschillen tussen de groepen (between groups) per tijdstip te bekijken werd gebruik gemaakt van een one-way MANOVA. Met als onafhankelijke variabele de groepen (per twee getoetst) en als afhankelijke variabelen de zeven cognitieve maten en de drie motorische maten. Deze toets werd per tijdstip afgenomen waarbij alle groepen onderling met elkaar werden vergeleken. Met het oog op de kleine groepen, werden voor alle toetsen ook effect sizes (ES) gebruikt als uitkomst maat (Cohen's D (Cohen, 1988)).

Om de werking van de medicatie te analyseren werd per patiënten groep (within groep) een one-way repeated measures ANOVA uitgevoerd over de drie tijdstippen. Hierbij als onafhankelijke variabele de drie tijdstippen, en als afhankelijke variabele een van de cognitieve of motorische uitkomstmaten. Deze analyse werd voor de zeven cognitieve maten en de drie motorische maten apart herhaald. Wanneer significante verandering in de prestaties werd gevonden, werd een post hoc test uitgevoerd om te bekijken tussen welke van de drie tijdstippen de prestatie significant veranderd was. Voor de controle groep werd een one-way repeated measures ANOVA over de twee tijdstippen afgenomen.

Resultaten

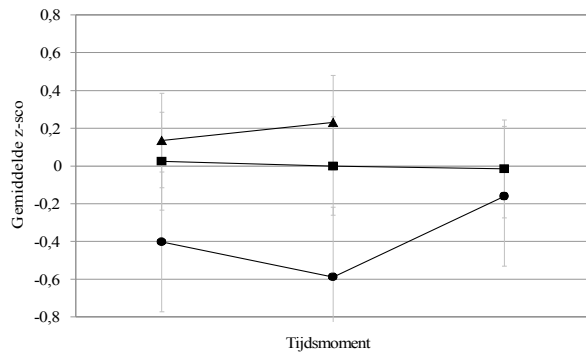
Between groups

Figuur 1a tot en met 1g geven respectievelijk de gemiddelde z-scores weer van de drie groepen op de zeven verschillende cognitieve domeinen; inprenting, uitgestelde herinnering, snelheid van informatie verwerking, executief functioneren en aandacht, visuoconstructie werkgeheugen en abstract redeneren. De verschillen tussen de groepen werden per tijdstip geanalyseerd door middel van een one-way MANOVA. Er werden geen verschillen gevonden tussen de prestaties van de NPD, SPD en controle groep op de pre- post en her meting op de domeinen inprenting, uitgestelde herinnering, snelheid van informatie verwerking, executief functioneren en aandacht, visuoconstructie en werkgeheugen (figuur 1a-1f). Op het domein abstract redeneren (figuur 1g), presteerde de SPD groep significant slechter dan de controle groep op de premedicatie meting bij een alfa van 10%.

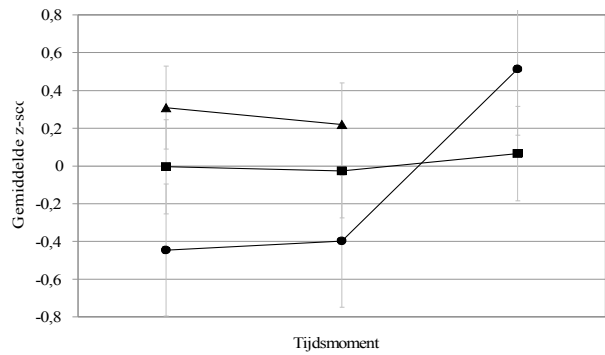
De gemiddelde prestaties op de drie motorische maten worden voor de NPD en SPD op de drie tijdstippen weergegeven in inverse scores in figuur 2a, 2b en 2c. Zij geven respectievelijk de gemiddelde inverse score op de UPDRS, gemiddelde aantal stappen bij de TUG, en gemiddelde benodigde tijd weer. Op geen van de tijdstippen werden verschillen gevonden tussen de NPD en SPD groep in de prestaties op de UPDRS en op de TUG aantal stappen (figuur 2a en 2b). Uit een one-way MANOVA bleek dat de NPD groep wel significant slechter presteerde dan de SPD groep op de TUG benodigde tijd op het moment van de pre- en van de post test, bij een alfa van 5%. Na acht weken was dit verschil niet zichtbaar (figuur 2c).

Within groups

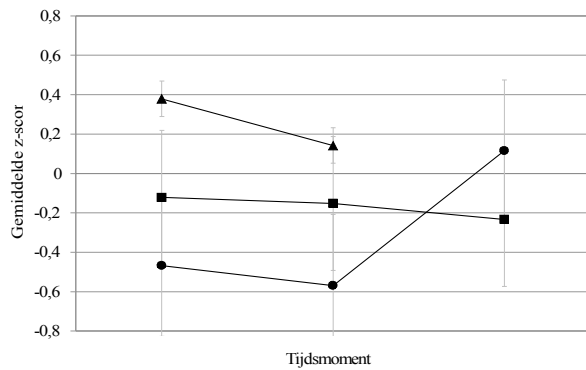
Om het effect van de levodopa (extra dosis voor de SPD) op cognitie en motoriek te bekijken werden de prestaties over de drie tijdstippen (pre- post- en her-meting) met elkaar vergeleken door middel van een one-way repeated measures ANOVA. De resultaten hiervan zijn weergegeven in effect sizes (ES) in Tabel 2 en 3. De berekende ES van de cognitieve maten zijn klein tot matig (± 0.01 tot $0,60$), geen van deze ES zijn statistisch significant.



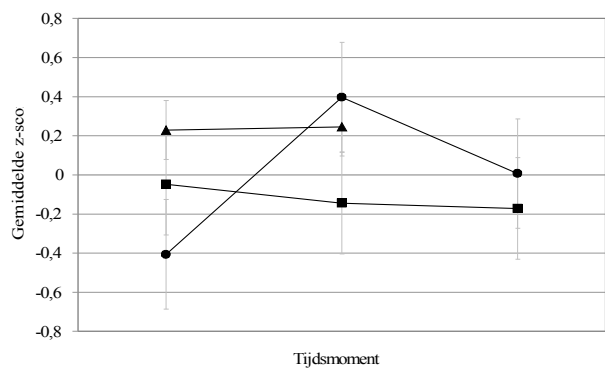
Figuur 1a. Inprenting.



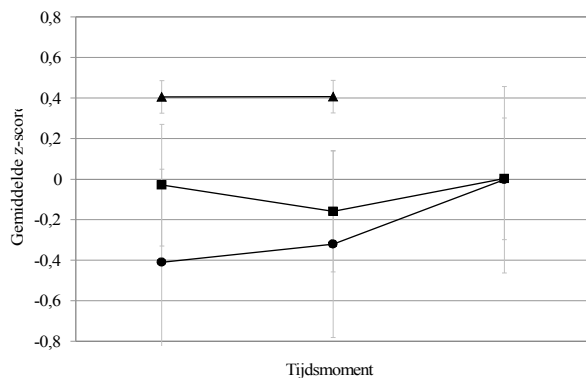
Figuur 1b. Uitgestelde herinnering.



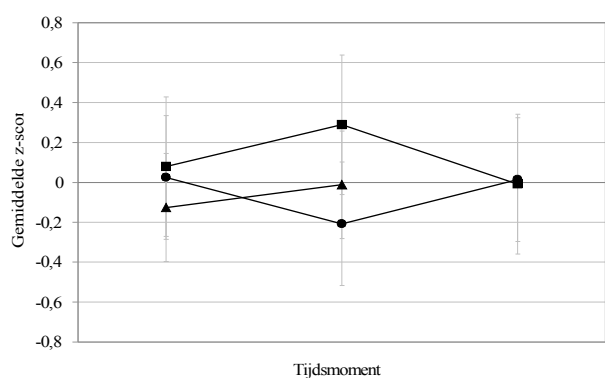
Figuur 1c. Snelheid van informatieverwerking.



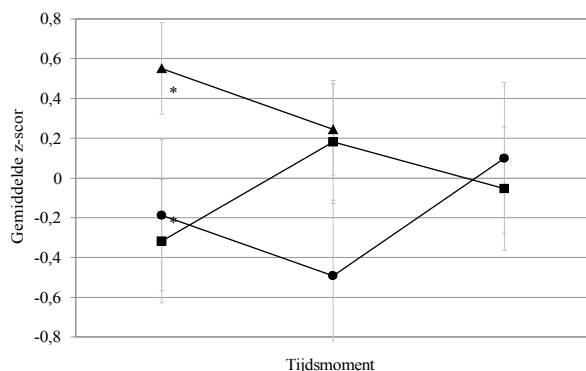
Figuur 1d. Executief functioneren en aandacht.



Figuur 1e. Visuoconstructie.



Figuur 1f. Werkgeheugen.

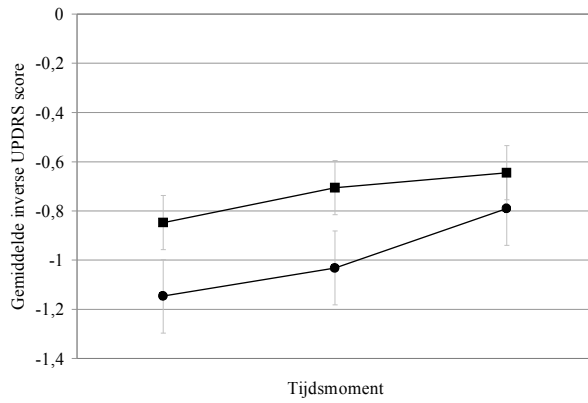


Figuur 1g. Abstract redeneren.

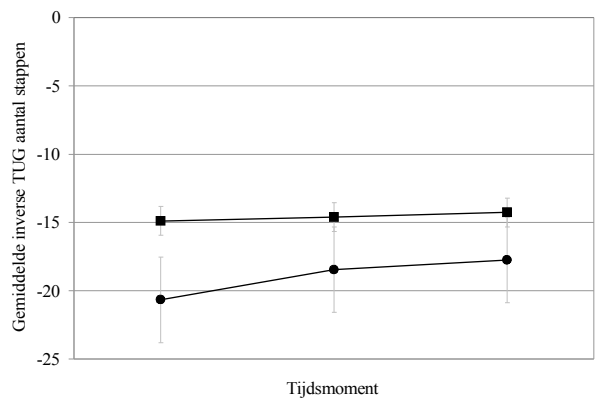
* SPD < Controle; $p < 0.10$

Figuur 1a tot en met 1g. Cognitie van NPD, SPD en controle groep op drie tijdsmomenten.

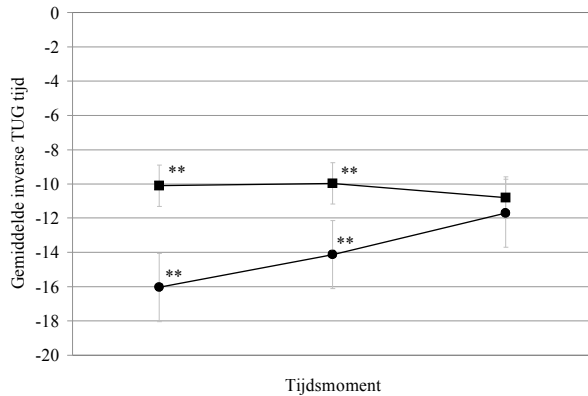
Van links naar rechts weergegeven zijn de drie tijdsmomenten: pre medicatie, post medicatie en hertest na 8 weken voor de drie groepen: —●— novo (NPD) —■— stabiel (SPD) —▲— controle



Figuur 2a. UPDRS inverse score.



Figuur 2b. TUG inverse aantal stappen.



Figuur 2c. TUG inverse benodigde tijd in seconden.

** NPD < SPD op pre- en post medicatiemeting; $p < 0.05$

Figuur 2a tot en met 2c. Motoriek van NPD en SPD groep op drie tijdstippen.

Van links naar rechts weergegeven zijn de drie tijdstippen: pre medicatie, post medicatie en herstel na 8 weken voor de twee groepen: —●— novo (NPD) —■— stabiel (SPD)

Tabel 2

Voor- of achteruitgang in cognitie over de drie tijdstippen weergegeven in effect sizes

Domein	De novo (NPD)	Stabiel (SPD)
Werkgeheugen	0,637	0,204
Inprenting	0,337	0,015
Uitgestelde herinnering	- 0,025	0,129
Snelheid van informatieverwerking	0,329	- 0,008
Executief functioneren & aandacht	0,474	- 0,179
Visuoconstructie	0,609	0,238
Abstract redeneren	0,170	0,361

Negatieve ES staan voor achteruitgang over de drie tijdstippen

In tabel 3 worden de ES weergegeven van de motoriek maten van de UPDRS en de TUG, berekend met een one-way repeated measures ANOVA. De NPD groep laat een verbetering in motoriek zien op de zowel UPDRS, TUG aantal als de TUG tijd. De ES van de NPD op de UPDRS is groot en statistisch significant bij een alfa van 5 %. Een gemiddelde ES van de NPD

wordt gevonden op de TUG tijd, deze is statistisch significant bij een alfa van 10%. Uit een Post Hoc test bleek dat de vooruitgang op beide maten tussen de pre-medicatie meting en hertest na 8 weken zat. De NPD zijn niet significant vooruitgegaan in de prestatie op de TUG aantal stappen.

De SPD groep laat een verbetering zien op de prestatie van de UPDRS en de TUG aantal stappen. Hierbij is de ES van de SPD op de UPDRS gemiddeld en is significant bij een alfa van 10%. Uit Post Hoc test bleek dat ook hier de vooruitgang tussen de pre-medicatie meting en hertest na 8 weken zat. De ES op de TUG aantal stappen is klein tot gemiddeld en is niet significant. De prestatie op de TUG tijd gaat achteruit, deze achteruitgang is niet statistisch significant.

Tabel 3

Voor- of achteruitgang in motoriek over de drie tijdstipmomenten weergegeven in effect sizes

Test	De novo (NPD)	Stabiel (SPD)
UPDRS	0,836 **	0,502 *
TUG aantal stappen	0,181	0,319
TUG benodigde tijd	0,641 *	- 0,132

* $p < 0,10$; ** $p < 0,05$ Negatieve ES staan voor achteruitgang over de drie tijdstipmomenten

Discussie

In deze studie werd een between subjects design gebruikt om verschillen tussen de NPD, SPD en controle groepen te onderzoeken. Op geen van de drie tijdsmetingen (pre- medicatie, postmedicatie en na 8 weken) werden significante verschillen zien tussen de groepen op de inprenting, uitgestelde herinnering, snelheid van informatieverwerking, executief functioneren en aandacht, visuoconstructie en werkgeheugen. Wel wordt er een verschil in de prestatie op abstract redeneren gezien tussen de SPD en de controle groep bij de pre medicatie meting, ten nadele van de SPD groep. Binnen de motoriek maten presteert de NPD groep significant slechter dan de SPD groep op de TUG tijd bij de pre- en post medicatiemeting. De twee groepen verschilden niet significant op de andere motoriek maten, de UPDRS en TUG aantal stappen.

Op basis van eerdere bevindingen (Foltnie *et al.*, 2004; Williams-Gray *et al.*, 2007; Kullisevsky, 2000) werd verwacht dat de prestaties op de cognitie maten van de NPD en SPD groep slechter zouden zijn dan die van de gezonde controle groep. Dit verschil werd grotendeels niet gevonden in het huidige onderzoek. De SPD groep presteert echter wel slechter op abstract redeneren dan de controle groep. Abstract redeneren wordt vaak geduid als een prefrontale functie (Wendelkern, *et al.*, 2008). De bevinding dat deze functie tekort schiet bij de SPD groep is in lijn met onderzoek dat vooral een prefrontale disfunctie vind bij PD patiënten op L-dopa (Gotham *et al.*, 1988, Owen *et al.*, 1995). Op een andere typische “prefrontale maat” van dit onderzoek; executief functioneren en aandacht, werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het domein executief functioneren en aandacht is samengesteld uit zes taken en dus de gemiddelde prestatie over die verschillende taken weergeeft, verschillen in de prestatie tussen de groepen zijn hierdoor minder duidelijk dan bij het domein abstract redeneren dat slechts uit één taak bestaat.

Omdat de NPD groep minder ver in het beloop van de ziekte is, werd verwacht dat zij beter zou presteren dan de SPD groep op de cognitie maten bij de pre- medicatie meting, dit verschil werd niet gevonden. Een mogelijke verklaring is dat de NPD groep meer stress ervaart bij het onderzoek omdat zij bij aanvang van het onderzoek nog niet gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Parkinson en de diagnose van het onderzoek afhangt van de uitkomst van het onderzoek. Van stress is bekend dat het een negatieve invloed kan hebben op cognitieve prestatie (Rosnick, 2006).

Omdat de NPD groep tijdens de pre-medicatie meting nog geen Madopar gebruikte en de SPD groep wel, werd verwacht dat de NPD groep slechtere prestaties zou laten zien op motoriek dan de SPD groep. Op de TUG tijd was dit verschil te zien, de andere twee maten (UPDRS en TUG aantal stappen) lieten geen significante verschillen zien. Wanneer naar de grafieken wordt gekeken (figuur 2a t/m 2c) valt wel op dat de motoriek prestaties van de NPD groep lager liggen dan de SPD groep. Mogelijk waren de groepen te klein, en was er dus een te kleine power om hier een

significant verschil te laten zien.

Door middel van een within subjects design werd het effect van medicatie bij de NPD en SPD groep onderzocht. Binnen de groepen werd voor geen van de cognitieve maten een significante voor- of achteruitgang gevonden over de drie tijdstippen. Motoriek leek wel vooruit te gaan. Over de drie tijdstippen werd bij de NPD groep een significante vooruitgang gevonden op de UPDRS en de TUG tijd. De SPD groep verbeterde significant op de UPDRS meting over de drie tijdstippen. Zowel voor de motoriek als de cognitieve maten werden geen interactie-effecten gevonden tussen groep en tijdsmeting.

Op basis van de overdosis hypothese (Gotham *et al.*, 1988) werden verschillende effecten van overstimulatie verwacht. Zo werd verwacht dat de eerste dosis Madopar bij de NPD groep en de extra dosis bij de SPD groep zou leiden tot een overdosering van dopamine in de cognitieve circuits en er dus een vermindering in de cognitieve prestaties te zien zou zijn. Er werden geen dergelijke effecten gevonden. Mogelijk is dit bewijs tegen de overdosis hypothese van Gotham. In andere studies waar wel achteruitgang in cognitieve prestaties na dopaminerge medicatie werd gevonden zoals bij Cools *et al.* (2001), werden andere neuropsychologische taken gebruikt die a priori geselecteerd werden op hun sensitiviteit voor hersengebieden met verschillende mate van dopamine depletie in het Parkinson brein. De cognitieve domeinen die gecreëerd zijn in het huidige onderzoek hebben een minder duidelijke één op één relatie met specifieke hersengebieden en meten waarschijnlijk de functie van meerdere hersengebieden. Mogelijk verklaart dit waarom er geen significante effecten van de medicatie worden gevonden binnen de verschillende cognitieve domeinen. Er is in het huidige onderzoek niet gekozen voor specifieke taken omdat deze vaak meer tijd innemen en dit het breed testen van de cognitieve prestaties zou bemoeilijken. Daarnaast is er gekozen voor taken die ook in de neuropsychologische praktijk veelvuldig gebruikt worden en dus goed genormeerd zijn.

Bij de SPD groep werden tevens mogelijke overstimulatie effecten van de extra dosis Madopar verwacht op de motoriek. Geen van deze effecten werden gevonden, mogelijk betekent dit dat de medicatie nog niet (of niet meer) optimaal was ingesteld bij aanvang van het onderzoek. Een andere verklaring is dat er helemaal geen overstimulatie plaatsvond na de inname van de extra dosis, wellicht omdat de extra dosis niet toereikend was voor overstimulatie effecten.

Enkele methodologische beperkingen werden hierboven al aangehaald. Zo zijn de kleine groepen patiënten en controles die getest werden een grote beperking aan het huidige onderzoek. Om statistische significantie te bereiken met dergelijke kleine groepen moet binnen de groepen zeer homogeen gepresteerd worden en moeten de verschillen over de tijdstippen en tussen de groepen groot zijn. Ook is het belangrijk voor vervolgonderzoek dat de gemiddelde leeftijden van de groepen meer overeenkomen. In het huidige onderzoek was de leeftijd van de NPD groep hoger dan de SPD en controle groep, mogelijk kan dit mede verklaren waarom de cognitieve prestaties

van de NPD groep lager lagen dan die van SPD groep tijdens de pre-medicatie meting.

Verder is de pre- en post medicatie meting op dezelfde dag gedaan, dit kan zowel voordelige als nadelige gevolgen hebben voor de prestaties. Gezien de controle groep geen verbetering in prestatie liet zien bij het tweede testmoment lijken voordelige gevolgen in de vorm van oefeneffecten redelijk te zijn ondervangen in het huidige onderzoek door de parallelle vormen van de testbatterij. Nadelige gevolgen van het herhaald testen op een dag is vermoeidheid. In vervolgonderzoek kan het raadzaam zijn om een vermoeidheidsschaal op te nemen in het onderzoek zoals de Verkorte Vermoeidheids Vragen lijst (VVV: Alberts *et al.*, 1997).

Conclusie

De resultaten van het onderzoek laten slechts op de maat “abstract redeneren” een verschil tussen de SPD en de controle groep zien (ten nadele van de SPD groep) verder worden geen groepsverschillen gevonden wat betreft cognitie. Binnen de motoriek maten presteert de NPD groep slechter dan de SPD groep op de TUG tijd bij de pre- en post medicatiemeting. Op de UPDRS en TUG aantal stappen werden geen groepsverschillen gevonden. Binnen de groepen werd verder voor geen van de cognitie maten een significante voor- of achteruitgang gevonden over de drie tijdstipmomenten. Wel werd een vooruitgang gevonden op de UPDRS en de TUG tijd over de drie tijdstipmomenten bij de NPD groep. De SPD groep liet een verbetering over de drie tijdstipmomenten zien op de UPDRS. Bij vervolgonderzoek wordt aangeraden grotere groepen te testen die onderling homogener zijn met betrekking tot leeftijd. Verder is het verstandig neuropsychologische taken te gebruiken die geselecteerd zijn op hun sensitiviteit voor al dan niet aangedane gebieden in het Parkinson brein, maar zoals in de huidige studie de cognitie wel breed te toetsen. Tevens wordt aangeraden een vermoeidheidsschaal op te nemen om te controleren voor effecten van vermoeidheid.

Referenties

- Alberts M., Smets E.M.A., Vercoulen J.H.M.M., Garssen B., Bleijenberg G. (1997). 'Verkorte Vermoeidheids Vragenlijst': een praktisch hulpmiddel bij het scoren van vermoeidheid. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 141*: 1526-1530
- Alexander G. E., DeLong M. R., Strick P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience 9*: 357-381
- Braak H., Bohl J.R., Muller C.M., Rub U., de Vos R.A., Del tredici K. (2006). Stanley Fahn lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movement disorders 21*: 2042-2051
- Bucks R.S., Willison J.R., Byrne L.M.T. (2000). *Location Learning Test*. Suffolk U.K.
- Burgess P.W., Shallice T. (1997). *The Hayling and Brixton Test*. Butty St. Edmunds, U.K.: Thames Valley Test Company.
- Buhrmann A., Henselmans J.M.L., Brands A.M.A. (2006). *Cognitive and motor performance and psychological well-being before and after levodopa in stable and de novo Parkinson's Disease patients*. Masterthesis, Universiteit Utrecht, Neuropsychologie.
- Calne D.B. (1978). Parkinsonism, clinical and neuropharmacological aspects. *Postgraduation Journal 64*: 82-88.
- Carter C.S., van Veen V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cognitive, Affective and Behavioral neuroscience 7*: 367-379
- Cilia R., Siri C., Marotta G., Isaias I.U., De Gaspari D., Canesi M., Pezzoli G., Antonini A. (2008). Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson's disease. *Archives of neurology 12*: 1604-1611
- Cohen J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (2nd ed). Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cools R., Barker R.A., Sahakian B.J., Robbins T.W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex 11*:1136-1143
- Corrigan J.D. & Hinkeldey N.S. (1987). Relationships between parts A and parts B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology 43*: 402- 409.
- Costa A., Peppe A., Brusa L., Caltagirone C., Gatto I., Carlesimo G.A. (2008). Dopaminergic modulation of prospective memory in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 15*:55-66
- Cummings J.L., (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry 149*(4):443-454
- Deelman E.G., Koning- Haanstra M., Liebrand W.B.G. (1981). *SAN Test: Een Afasie Test Voor Auditief en Mondeling Taalgebruik*. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger.
- Fahn S., Elton R.L. and members of the UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's

- disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Clane D.B., Goldstein M. (eds.). Recent developments in Parkinson's disease. *Information Florham Park HJ*: 153-164
- Foltnie T., Brayne C.E., Robbins T.W., Barker R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127 :550-560
- Gotham A.M., Brown R.G., Marsden C.D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111:299-321.
- Hoehn M.M., Yahr M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442
- Kessels R.P.C., Nys G.M.S., Brands A.M.A., Van Zandvoort M.J.E. (2005). The Location Learning Test as a measure of spatial memory: applicability of a modified administration procedure and normative data. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie* 35:147-152
- Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England journal of medicine* 14: 876-880
- Kulisevsky J. (2000a). Role of Dopamine in Learning and Memory. Implications for the treatment of Cognitive Dysfunction in Patients With Parkinson's Disease. *Drugs & Aging* 16 (5): 365-379
- Kulisevsky J., Avila A., Barboj M., Antonijuan R., Berthier M. L., Gironell A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain* 119: 2121-2132
- LeWitt M.D. (2008). Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 395 (23): 2468-2476
- Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford: Oxford University Press.
- Martínez-Martin P., Gil-Nagel, A., Morián Gracia, J. Balseiro Gómez, J. Martínez-Sarriés, F. Bermejo, The cooperative Multicentric Group (abstract) (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Characteristics and structure. *Movement Disorders* 9: 76-83
- Marsden C.D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 57: 672-681
- Mathias S., Nayak U.S.L. Isaacs B. (1986). Balance in the elderly patients: the 'Get-up-and-Go' test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 67: 387-389
- Mottaghy F.M. (2006). Interfering with working memory in humans. *Neuroscience* 1: 85-90
- Nutt J.G. (1987). On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annals of Neurology* 22: 535-540
- Owen A.M., Sahakian B.J., Hodges J.R., Summers B.A., Polkey C.E., Robbins T.W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 9: 126-140
- Rey A. (1964). *L'Exam Clinique en Psychologie*. Paris:Presses Universitaires de France.

- Rey A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 28: 286-340.
- Rinne J.O., Nurmi E., Ruottinen H., Bergman J., Eskola O., Solin O. (2001). [(18) F] FDOPA and [(18) F] CFT are both sensitive PET markers to detect presynaptic dopaminergic hypofunction in early Parkinson's disease. *Synapse* 40 : 193- 200
- Rolls E.T. & Grabenhorst F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: from affect to decision-making. *Progress in neurobiology* 3: 216-244
- Rowe J.B., Hughes L., Ghosh B.C.P., Eckstein D., Williams-Gray C.H., Fallon S., Barker R.A., Owen A.M. (2008). Parkinson's disease and dopaminergic therapy- differential effects on movement, reward and cognition. *Brain* 131: 2094-2105
- Rushworth M.F., Behrens T.E., Rudebeck P.H., Walton M.E. (2007). Contrasting roles for cingulate and orbito frontal cortex in decisions and social behaviour. *Trends in cognitive sciences* 11: 168-176
- Schmand B., Lindeboom J., Van Harskamp F. (1992). NLV: *Nederlandse Leestest voor Volwassenen*. Lisse, the Netherlands: Swets & Zeitlinger.
- Stroop J.E. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643-662
- Wechsler D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale Manual*. New York: The Psychological Cooperation.
- Wendelken C., Nakhabenko D., Bonohue S.E., Carter C.S., Bunge S.A. (2008). "Brain is to thought as stomach is to??": Investigating the role of rostrolateral prefrontal cortex in relational reasoning. *Journal of Cognitive Neuroscience* 20 : 682-693.
- Williams-Gray C.H., Hampshire A., Barker R.A., Owen A.M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is independent on COMT val 158 met genotype. *Brain* 131:397-408
- Wolters E. & Braak H. (2006). Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *Journal of neural transmission Supplementum*: 309-319

Internet:

Farmacothrapeutisch kompas: www.cvzkompassen.nl

Parkinsonweb :www.parkinsonweb.nl

Appendix A

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

III. Motorisch onderzoek

18. Spraak

- 0 = Normaal.
- 1 = Onbeduidend verlies van uitdrukkingskracht, articulatie en/of volume.
- 2 = Monotoon en mompelend, maar begrijpelijk; matig gestoord.
- 3 = Uitgesproken gestoord, moeilijk te begrijpen.
- 4 = Onbegrijpelijk.

19. Gezichtsuitdrukking

- 0 = Normaal.
- 1 = Minimaal verminderde mimiek, zou een normaal 'poker face' kunnen zijn.
- 2 = Lichte, maar duidelijk abnormale vermindering van mimiek.
- 3 = Matig verminderde mimiek; af en toe open mond.
- 4 = Maskergelaat met ernstig of volledig verlies van mimiek; mond meer dan een halve centimeter open.

20. Rusttremor

- 0 = Afwezig.
- 1 = Onbeduidend en onregelmatig aanwezig.
- 2 = Kleine amplitude en persisterend. Of matige amplitude, maar intermitterend.
- 3 = Matige amplitude en meestal aanwezig.
- 4 = Grote amplitude en meestal aanwezig.

21. Actietremor van de handen

- 0 = Afwezig.
- 1 = Onbeduidend; aanwezig bij actie.
- 2 = Matige amplitude, aanwezig bij actie.
- 3 = Matige amplitude, zowel bij statische houding als bij intentie.
- 4 = Grote amplitude; belemmerend bij eten.

22. Rigiditeit [*Beoordeeld bij passief bewegen grote gewrichten terwijl de patiënt ontspannen zit; niet verwarren met tandradfenomeen.*]

- 0 = Afwezig.
- 1 = Onbeduidend of enkel waarneembaar indien geactiveerd door 'mirror movements' of andere bewegingen.
- 2 = Licht tot matig.
- 3 = Uitgesproken, maar volledige bewegingsuitslagen worden gemakkelijk bereikt.
- 4 = Ernstig, bewegingsuitslagen worden moeizaam bereikt.

23. Vingertikken [*Patiënt tikt duim en wijsvinger snel opeenvolgend met de grootst mogelijke amplitude, elke hand afzonderlijk.*]

- 0 = Normaal.
- 1 = Lichte vertraging en/of verminderde amplitude.
- 2 = Matig gestoord. Duidelijk en snel vermoeid. Eventueel incidentele onderbreking van de beweging.
- 3 = Ernstig gestoord. Frequente aarzeling in het initiëren van bewegingen of onderbreking van herhaalde beweging.
- 4 = Kan de taak nauwelijks uitvoeren.

24. Handbewegingen [*Patiënt opent en sluit de hand snel opeenvolgend met de grootst mogelijke amplitude, elke hand afzonderlijk.*]

- 0 = Normaal.
- 1 = Lichte vertraging en/of verminderde amplitude.
- 2 = Matig gestoord. Duidelijk en snel vermoeid. Eventueel incidentele onderbreking van de beweging.
- 3 = Ernstig gestoord. Frequente aarzeling in het initiëren van bewegingen of onderbreking van een herhaalde beweging.
- 4 = Kan de taak nauwelijks uitvoeren.

25. Snel alternerende handbewegingen [*Pro-/ supinatiebewegingen van de hand, vertikaal en horizontaal, met de grootst mogelijke amplitude, elke hand afzonderlijk.*]

- 0 = Normaal.
- 1 = Lichte vertraging en/of verminderde amplitude.
- 2 = Matig gestoord. Duidelijk en snel vermoeid. Eventueel incidentele onderbreking van de beweging.
- 3 = Ernstig gestoord. Frequente aarzeling in het initiëren van bewegingen of onderbreking van een herhaalde beweging.
- 4 = Kan de taak nauwelijks uitvoeren.

26. Bewegelijkheid van de benen [*Patiënt tikt de hiel snel opeenvolgend tegen de grond, het hele been optillend. Amplitude ca. 7,5 cm.*]

- 0 = Normaal.
- 1 = Lichte vertraging en/of verminderde amplitude.
- 2 = Matig gestoord. Duidelijk en snel vermoeid. Mogelijk incidentele onderbreking van de beweging.
- 3 = Ernstig gestoord. Frequente aarzeling in het initiëren van bewegingen of onderbreking van een herhaalde beweging.
- 4 = Kan de taak nauwelijks uitvoeren.

27. Opstaan uit stoel [*Patiënt tracht op te staan uit een houten of metalen stoel met rechte rugleuning, met de armen gekruist voor de borst.*]

- 0 = Normaal.
- 1 = Traag; of heeft meer dan één poging nodig.
- 2 = Duwt zichzelf op vanuit de armluning.
- 3 = Neigt terug te vallen in de stoel en moet mogelijk meer dan één keer proberen, maar kan opkomen zonder hulp.
- 4 = Niet in staat zonder hulp op te staan.

28. Houding

0 = Normaal rechtop.

1 = Niet volledig rechtop, enigszins gebogen houding; zou normaal kunnen zijn voor een ouder iemand.

2 = Matig gebogen houding, duidelijk afwijkend; mogelijk iets naar één kant neigend.

3 = Ernstig gebogen houding met een kyfose; mogelijk matig naar één kant neigend.

4 = Uitgesproken flexie met extreme houdingsafwijking.

29. Gang

0 = Normaal.

1 = Loopt traag, mogelijk schuifelend met korte pasjes, maar geen festinatie (snelle pasjes) of propulsie.

2 = Moeite met lopen, maar weinig tot geen hulp nodig; mogelijk enige festinatie, korte pasjes of propulsie.

3 = Ernstige gangstoornis, hulp vereist.

4 = Totaal niet in staat te lopen, zelfs niet met hulp.

30. Houdingsstabiliteit [*Reactie op plotselinge, krachtige achterwaartse verplaatsing veroorzaakt door een ruk aan de schouders terwijl de patiënt rechtop staat met geopende ogen en de benen iets gespreid. De patiënt is voorbereid en heeft mogelijk wat oefenpogingen gehad.*]

0 = Normaal.

1 = Retropulsie, maar herstelt zich zonder hulp.

2 = Afwezigheid van de houdingsreflex; zou vallen indien niet opgevangen door de onderzoeker.

3 = Erg instabiel, neigt spontaan het evenwicht te verliezen.

4 = Niet in staat te staan zonder hulp.

31. Algehele brady- en hypokinesie [*Traagheid, aarzeling, afgenomen armzwaai, kleine bewegingsuitslagen en bewegingsarmoede in het algemeen.*]

0 = Geen.

1 = Minimale traagheid, wat het bewegen een bedachtzaam karakter geeft; zou voor sommige personen normaal kunnen zijn. Mogelijk afgenomen bewegingsuitslagen.

2 = Lichte mate van traagheid en duidelijke bewegingsarmoede. Ofwel wat afgenomen bewegingsuitslagen.

3 = Matige traagheid, bewegingsarmoede of kleine bewegingsuitslagen.

4 = Uitgesproken traagheid, bewegingsarmoede of kleine bewegingsuitslagen.

Appendix B

Timed get Up and Go test.

De “timed get up and go test” is een mobiliteitsmeting. Voor de test wordt aan de patiënt die op een stabiele stoel zit gevraagd op te staan, 3 meter vooruit te wandelen, zich om te draaien, terug naar de stoel te wandelen, zich opnieuw om te draaien en te gaan zitten. De tijd wordt gemeten die nodig is om de oefening af te maken. Dit wordt drie maal gedaan, en de gemiddelde tijd over de drie trials wordt berekend als uiteindelijke de score. Een score van 10 seconden is normaal, 11-20 seconden past bij kwetsbare ouderen, > 20 sec vereist verdere evaluatie.