

Emotion and cognition in Parkinson's disease

Citation for published version (APA):

Moonen, A. J. H. (2016). *Emotion and cognition in Parkinson's disease: etiology and neurobiological mechanisms*. <https://doi.org/10.26481/dis.20160324am>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160324am](https://doi.org/10.26481/dis.20160324am)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders among the elderly population, with an estimated prevalence of approximately 1% among people of 65 years or older that increases with age. Apart from the classical motor symptoms, such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability, many PD patients suffer from non-motor symptoms such as neuropsychiatric disorders, sleep disorders, autonomic symptoms, sensory symptoms, and cognitive disorders. Non-motor symptoms severely affect the quality of life of PD patients and their caregivers and have a negative impact on the prognosis of the disease. Although the impact of these disorders on a patient's health status has been widely recognized, treatments are still scarce and non-optimal. In order to develop effective interventions, both pharmacological and psychotherapeutic, it is essential that we first unravel the underlying neurobiological mechanisms of non-motor symptoms in PD. This thesis aimed to expand our understanding of neurobiological mechanisms for at least a subgroup of non-motor symptoms in PD, namely emotional disturbances and cognitive decline.

Chapter 1 is a general introduction into the theme and aims of this thesis. It provides information about the theoretical background of motor- and non-motor symptoms related to Parkinson's disease, as well as the research questions and outline of this thesis.

Chapter 2 provides a systematic review on the neurobiology of emotional processing deficits in PD. The included studies assessed both behavioral and neurobiological aspects of emotional processing and have investigated multiple aspects of emotional processing, such as facial emotion recognition, physiological arousal, and emotional prosody. Despite a large variation in methodology and clinical profiles among studies, the majority of studies reported that PD patients showed an intact ability to explicitly recognize and evaluate emotional stimuli. However, several studies that used structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI or electroencephalogram (EEG), reported reduced grey matter density and altered brain activity in regions involved in implicit emotional processing, including the amygdala, anterior cingulate cortex, striatum, and prefrontal cortices. Implicit emotional processing appears to be associated with the involvement of a predominantly ventral system of affective neurocircuitry that is more strongly dependent on dopaminergic neurotransmission, and have been described to be affected in PD. Regions within the dorsal system, on the other hand can be more associated with cognitive and regulatory aspects of emotion, which seem to remain largely intact in PD patients.

Following the results of the studies described in this review, PD patients are able to cognitively regulate or modulate their emotional responses despite reduced dopamine supplies, which can have important implications for the treatment of affective disorders in PD.

In **Chapter 3** we cross-sectionally investigated implicit emotional processing and its functional correlates in PD patients and matched healthy control subjects using blood-oxygen-level dependent fMRI (BOLD-fMRI). We found reduced striatal activity but increased medial prefrontal activation and an intact ability in PD patients to explicitly recognize and evaluate emotional stimuli. While the reduced striatal activity is likely to be intimately related to the pathophysiology of PD, the increased medial prefrontal activation in PD patients may well underlie a compensatory top-down mechanism utilizing cognitive control to restore or modulate emotional processing at the behavioral level, despite striatal dysfunction. These results imply that therapeutic interventions for affective disorders that rely on cognitive control mechanisms may be particularly useful for PD patients who are cognitively intact, as they may benefit from a compensatory influence of prefrontal areas.

Chapter 4 explores the heterogeneity of the clinical presentation and progression of cognitive decline in PD. We used a data-driven approach in which patient subgroups were based on cognitive performance at a large battery of neuropsychological tests. In this cross-sectional study, we identified the following five cognitive profiles ranging from patients with performance in the normal range to patients with severe disorders in all cognitive domains. The groups differed in terms of age, apathy and frequency of hallucinations that were all higher in the clusters with mild or severe cognitive deficits, and the duration of formal education was lower in those groups.

In **Chapter 5**, we aimed to identify regional differences in grey matter (GM) atrophy between each of the cognitive phenotypes described in Chapter 4 in a prospective cohort study using structural MRI. Optimized voxel-based morphometry (VBM-Dartel) revealed a pattern of cerebral atrophy that could already be detected in PD patients with slight mental slowing but otherwise intact cognition. These patients showed increased GM atrophy in temporal, parietal, and frontal areas. Patients with a profile close to dysexecutive mild cognitive impairment showed increased GM atrophy in the parietal-temporal lobe, posterior cingulate, bilateral hippocampus, and bilateral amygdala. Patients with severe cognitive deficits in multiple domains showed a similar pattern of GM atrophy, with additional loss in the left medial

temporal lobe and left parahippocampal gyrus. These results provide important support for the view that slowed mental speed and its corresponding pattern of grey matter loss can be considered as an early neuroanatomical marker of cognitive decline in PD. Although age at evaluation appeared to be an important predictor of differences in GM loss, patients with severe cognitive deficits showed GM abnormalities unrelated to age. This may point to a more widespread Lewy body pathology with potential comorbid Alzheimer's disease pathology in these patients.

In **Chapter 6**, we used structural equation modeling (SEM) to explore the relative contribution of PD-specific factors (e.g., more severe motor symptoms, longer disease duration, advanced disease stages) and nonspecific risk factors (i.e., older age, female sex, lower education, history of depression) in a model for depression in PD. We found that PD-specific factors indeed appeared to be important markers for depression, yet the overall effect of nonspecific risk factors on depression outcome appeared to be three times larger. This suggests that PD patients who develop depression possibly are those that have a preexisting vulnerability for depression due to the presence or constellation of general population risk factors for depression not related to PD. This may challenge the view that the pathophysiology of PD in itself leads to depressive symptoms, but rather that the PD pathophysiology may affect mood regulatory mechanisms or reduce compensatory mechanisms resulting in depression in patients with the highest pre-existing risk.

In **Chapter 7**, we investigated which factors can predict improvement in depressive symptoms during antidepressant treatment in PD. Here, we found that PD patients with more severe depression and lower anxiety scores at baseline were more likely to show response to antidepressant treatment than those with milder depression and those with more severe anxiety. These findings have important implications for the treatment of depression in this population, as depressed PD patients with more severe anxiety symptoms may require different or more intensive treatment than those with no or mild anxiety.

Chapter 8 summarizes and discusses the main findings of all previous chapters in the light of current scientific research. Methodological issues are addressed and clinical implications and recommendations for future research are provided.

SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een van de meest voorkomende neurodegeneratieve stoornissen bij ouderen, met een prevalentie van ongeveer 1% bij mensen van 65 jaar of ouder, die stijgt naarmate leeftijd toeneemt. Naast de klassieke motorische symptomen, zoals bradykinesie, rusttremor, rigiditeit en posturale instabiliteit, lijden veel parkinsonpatiënten aan zogenaamde niet-motorische symptomen zoals neuropsychiatrische stoornissen, slaapstoornissen, autonome symptomen, sensorische symptomen en cognitieve stoornissen. Niet-motorische symptomen hebben ernstige gevolgen voor de kwaliteit van leven van parkinsonpatiënten en hun omgeving en hebben een negatieve invloed op de prognose van de ziekte. Hoewel het effect van deze aandoeningen op de gezondheidstoestand van een patiënt algemeen is erkend, zijn effectieve behandelingen nog schaars. Om effectieve interventies te kunnen ontwikkelen, zowel farmacologisch als psychotherapeutisch, is het essentieel om allereerst de onderliggende neurobiologische mechanismen van niet-motorische symptomen bij de ZvP te onderzoeken. Dit proefschrift richt zich op het vergroten van onze kennis met betrekking tot de neurobiologische mechanismen van een subgroep van niet-motorische symptomen bij de ZvP, namelijk emotionele stoornissen en cognitieve achteruitgang.

Hoofdstuk 1 bevat een algemene inleiding in het onderwerp en de doelstellingen van dit proefschrift. Het hoofdstuk bevat tevens informatie over de theoretische achtergrond omtrent motorische- en niet-motorische symptomen bij de ZvP, evenals de onderzoeksvragen en opbouw van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 bevat een systematische review over de neurobiologie van verstoorde emotionele informatieverwerking bij de ZvP. De geïncludeerde studies onderzochten emotionele informatieverwerking zowel op gedragsniveau als op neurobiologisch niveau. Er werden bovendien meerdere aspecten van emotionele informatieverwerking onderzocht, zoals het herkennen van emotioneel geladen gezichtsuitdrukkingen, fysiologische 'arousal' of geprikkeldheid in reactie op emotionele stimuli, en het herkennen van emotionele prosodie (emotioneel geladen spraak). Ondanks dat deze studies een grote variatie in methodologie en klinische patiëntprofielen lieten zien, kwam uit de meeste studies naar voren dat parkinsonpatiënten geen afwijkingen lieten zien voor wat betreft het expliciet herkennen en evalueren van emotionele stimuli. Echter, een aantal studies toonden middels structurele Magnetic Resonance Imaging (MRI), functionele MRI of elektroencefalografie (EEG), een afname van grijze materie (grijze stof) in de hersenen van

parkinsonpatiënten evenals afwijkende hersenactiviteit in gebieden die normaal gezien betrokken zijn bij impliciete emotionele informatieverwerking (zoals de amygdala, de anterieure cingulate cortex, het striatum en de prefrontale cortex). Deze defecten lijken met name voor te komen in het ventrale gedeelte van het neuronale emotionele circuit. Dit systeem is vooral betrokken bij impliciete emotionele informatieverwerking en is sterker afhankelijk van dopaminerge neurotransmissie. Het dorsale systeem, daarentegen, is meer betrokken bij expliciete emotionele informatieverwerking, namelijk de cognitieve en regulerende aspecten van emoties, welke grotendeels intact lijken te zijn bij parkinsonpatiënten. Concluderend laten de studies beschreven in deze review zien dat parkinsonpatiënten in staat zijn om emotionele reacties op gedragsniveau te herkennen en reguleren, ondanks de afname van dopamine in de hersenen van deze patiënten.

In **Hoofdstuk 3** wordt een cross-sectionele studie beschreven waarin we impliciete emotionele informatieverwerking en de corresponderende neurobiologische correlaten hebben onderzocht bij parkinsonpatiënten en gematchte gezonde proefpersonen door middel van blood-oxygen-level dependent fMRI (BOLD-fMRI). Bij parkinsonpatiënten vonden we enerzijds verminderde hersenactiviteit in het striatum, maar anderzijds een verhoogde activatie van de mediale prefrontale cortex. Daarnaast scoorden parkinsonpatiënten even goed als gezonde proefpersonen op een gedragstaak die expliciete herkenning en evaluatie van emotionele stimuli meet. De verminderde activiteit in het striatum is waarschijnlijk nauw verbonden met de pathofysiologie van de ZvP, terwijl de verhoogde mediale prefrontale activatie bij parkinsonpatiënten mogelijk duidt op een compensatiemechanisme waarmee emotionele informatieverwerking middels cognitieve controle (top-down) gemoduleerd kan worden, ondanks defecten in het emotionele systeem (striatum). Deze resultaten impliceren dat therapeutische interventies voor affectieve stoornissen waarbij gebruikt gemaakt wordt van deze cognitieve controlemechanismen bijzonder nuttig kunnen zijn voor parkinsonpatiënten waarvan de cognitieve functies nog voldoende intact zijn.

In **Hoofdstuk 4** hebben we gekeken naar de heterogeniteit in klinische presentatie en progressie met betrekking tot cognitieve achteruitgang bij de ZvP. In een prospectieve studie hebben we patiëntsubgroepen kunnen creëren op basis van cognitieve prestaties op een uitgebreide neuropsychologische testbatterij. De cognitieve profielen van deze subgroepen varieerden van cognitieve prestaties

binnen de normale range tot ernstige cognitieve achteruitgang in alle cognitieve domeinen. De groepen verschilden bovendien qua leeftijd, frequentie van apathie en hallucinaties, hetgeen hoger was in de clusters waarbij sprake was van milde tot ernstige cognitieve achteruitgang. Het opleidingsniveau was juist lager in deze groepen ten opzichte van de groepen zonder of met zeer lichte cognitieve achteruitgang.

Hoofdstuk 5 bevat een structureel beeldvormingsonderzoek naar verschillen in grijze stof atrofie tussen elk van de cognitieve fenotypes zoals beschreven in hoofdstuk 4. In een prospectieve cohortstudie hebben we door middel van *optimized voxel-based morphometry* (VBM-Dartel) een patroon van cerebrale atrofie kunnen identificeren dat reeds zichtbaar was bij parkinsonpatiënten zonder cognitieve tekorten behoudens lichte mentale traagheid. De grijze stof atrofie bij deze patiënten was met name zichtbaar in temporale, pariëtale en frontale hersengebieden. Patiënten met een profiel dat sterk lijkt op een lichte cognitieve stoornis op het gebied van de executieve functies, vertoonden verhoogde grijze stof atrofie in de pariëtale-temporale kwab, in de posterieure gyrus cinguli, bilaterale hippocampus, en bilaterale amygdala. Patiënten met ernstige cognitieve tekorten in meerdere domeinen vertoonden een vergelijkbaar patroon van grijze stof atrofie, met bijkomend verlies in de linker mediale temporale kwab en linker parahippocampale gyrus. Deze resultaten tonen aan dat mentale traagheid en het bijbehorende patroon van grijze stof atrofie kunnen worden beschouwd als een vroege neuroanatomische marker van cognitieve achteruitgang bij de ZvP. Hoewel leeftijd bij evaluatie een belangrijke voorspeller bleek van verschillen in de mate en locatie van grijze stof atrofie, vonden we bij patiënten met ernstige cognitieve stoornissen grijze stof afwijkingen die niet gerelateerd waren aan leeftijd. Dit kan wijzen op meer diffuse Lewy body pathologie en mogelijk op co-morbide alzheimerpathologie bij deze patiënten.

In **Hoofdstuk 6** hebben we 'structural equation modeling' (SEM) gebruikt om de relatieve bijdrage te onderzoeken van ziektespecifieke factoren (bijvoorbeeld ernstigere motorische symptomen, langere ziekte duur, meer gevorderd ziektestadium) en niet ziektespecifieke of algemene risicofactoren (bijvoorbeeld hogere leeftijd, vrouwelijk geslacht, lager opleidingsniveau, geschiedenis van depressie) in een model voor depressie bij de ZvP. We vonden dat ziektespecifieke factoren inderdaad belangrijke voorspellers waren voor de uitkomst op een depressievragenlijst. Echter, het totale effect van niet-specifieke risicofactoren voor

depressie bleek drie keer zo groot te zijn. Dit suggereert dat het ontwikkelen van een depressie bij parkinsonpatiënten eerder verband houdt met een reeds bestaande kwetsbaarheid ten gevolge van algemene risicofactoren voor depressie, en niet zozeer verband houdt met factoren gerelateerd aan de ziekte zelf. Deze bevinding weerspreekt bovendien de visie dat depressie bij parkinsonpatiënten direct wordt veroorzaakt door de pathofysiologie van de ZvP. Parkinsonpatiënten waarbij reeds sprake is van algemene risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie, kunnen mogelijk wel eerder depressief worden wanneer neuronale stemmingsmechanismen of compensatiemechanismen aangetast worden door de ZvP.

In **Hoofdstuk 7** hebben we gekeken naar factoren die een verbetering van depressieve symptomen kunnen voorspellen middels behandeling met antidepressiva bij depressieve parkinsonpatiënten. Hier vonden we dat parkinsonpatiënten met een ernstigere depressieve stoornis en geen of lichte angstklachten op baseline meer kans hadden op verbetering van depressieve symptomen middels antidepressiva dan patiënten met mildere depressieve klachten en ernstigere angstklachten. Deze resultaten hebben belangrijke implicaties voor de behandeling van depressie in deze populatie, aangezien depressieve parkinsonpatiënten met ernstigere angstsymptomen een andere of intensievere behandeling nodig hebben dan patiënten met geen of lichte angstklachten.

Hoofdstuk 8 geeft een overzicht van de hoofdbevindingen van dit proefschrift zoals beschreven in voorgaande hoofdstukken. Daarnaast worden methodologische aspecten besproken en klinische implicaties van de bevindingen gegeven. Tenslotte worden er aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek.