

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Vroege, niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson: Schoenmaker kijk verder dan je leest!

- ▶ Martine T.J.M. Wilbers
- ▶ Annelien A. Duits

- **Samenvatting** — De ziekte van Parkinson is een complexe neurodegeneratieve aandoening met diverse motorische en niet-motorische symptomen. Niet-motorische symptomen, zoals blaasfunctiestoornissen, cognitieve problemen, depressie, angst, vermoeidheid en slaapstoornissen kunnen de prodromale fase van de ziekte domineren. Deze casus van een 72-jarige man laat zien dat angst en depressieve klachten op latere leeftijd kunnen optreden als vroege, niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. Het is van belang dat (neuro)psychologen kennis hebben van zowel de motorische als niet-motorische symptomen en het beloop van de ziekte van Parkinson. Met deze kennis kunnen mogelijke parkinsonsymptomen tijdig worden herkend, waardoor gerichte diagnostiek ingezet kan worden en patiënten de juiste zorg krijgen.

Introductie

De ziekte van Parkinson is een van de meest voorkomende progressieve aandoeningen van het zenuwstelsel (Bloem e.a., 2021). De ziekte van Parkinson wordt niet alleen gekenmerkt door de bekende motorische symptomen (traagheid, rigiditeit, tremor en problemen met lopen en balans), maar ook en meestal nog meer door niet-motorische symptomen zoals cognitieve achteruitgang, angst- en stemmingsklachten, slaap- en autonome stoornissen. Deze kunnen vroeg en later in het klinisch beloop optreden en tevens de prodromale fase van de ziekte domineren (Titova & Chaudhuri, 2018; Wolters, 2009; Federatie Medisch Specialisten, 2020). Voor verdere verdieping van het klinisch beeld en het beloop verwijzen we naar een recent en uitgebreid overzichtsartikel van Bloem e.a. (2021).

In de prodromale fase worden vaak blaasfunctiestoornissen gerapporteerd, gevolgd door constipatie, cognitieve problemen, depressie, angst, vermoeidheid en slaapstoornissen, aldus de resultaten van meerdere cohortstudies (Katunina & Titova, 2017). Wat betreft het cognitief functioneren stellen Fengler e.a. (2017) dat in de prodromale fase van de ziekte veranderingen in het executief functioneren het vaakst voorkomen, gevolgd door veranderingen in het geheugen. De aandacht en visuospatiële perceptie zijn minder vaak aangedaan, maar deze domeinen werden ook minder frequent onderzocht. De niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson, zowel voor als na het stellen van de klinische diagnose, hebben een grote impact op de kwaliteit van leven (Simuni & Sethi, 2008; Titova e.a., 2017).

Wereldwijd worden bij de diagnostiek van de ziekte van Parkinson de criteria van de United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDS Brain Bank) gehanteerd (Hughes e.a., 1992). De internationale Movement Disorder Society (MDS) heeft in 2015 nieuwe diagnostische criteria voorgesteld (Postuma e.a., 2015) met als doel diagnostische fouten te minimaliseren. Bij beide criteria is de aanwezigheid van motorische symptomen een vereiste voor de diagnose ziekte van Parkinson. In tegenstelling tot de UK PDS Brain Bank-criteria, wordt bij de nieuwe criteria ook aandacht besteed aan de niet-motorische symptomen. Afwezigheid van veelvoorkomende niet-motorische symptomen – zoals slaapstoornissen, autonome disfunctie, verminderde reuk en psychiatrische symptomen (angst, stemming en hallucinaties) – bij een ziekteduur van vijf jaar wordt beschouwd als een 'red flag' en maakt de diagnose ziekte van Parkinson minder waarschijnlijk.

Met onderstaande casus willen wij laten zien dat het bij angst- of depressieve klachten op latere leeftijd zonder effect van protocollaire interventies belangrijk is bedacht te zijn op de aanwezigheid van een neurodegeneratieve aandoening, of de prodromale fase hiervan zoals de ziekte van Parkinson. Het is de neuroloog die uiteindelijk de diagnose ziekte van Parkinson al dan niet stelt, maar de (neuro)psycholoog – met kennis van de vroege symptomen van de ziekte van Parkinson – kan een signalerende functie hebben in de diagnostiek, zeker wanneer niet-motorische symptomen (zoals stemmingsproblematiek) op de voorgrond staan. Voorts vraagt de (psychologische) behandeling van angst en depressie een aanpassing als de klachten deel uitmaken van de symptomatologie van de ziekte van Parkinson. Onderstaande casus laat zien hoe de samenwerking tussen neuroloog en neuropsycholoog leidt tot passende zorg en een verbetering in de kwaliteit van leven.

Casusbeschrijving

Tijdens een multidisciplinair overleg wordt door de neuroloog een casus ingebracht van een 72-jarige man van wie een verdenking bestaat op de ziekte van Parkinson. Dhr. S. werd door de huisarts verwezen na een periode met emotionele klachten en malaise. Hij heeft geleidelijk stemmingsproblemen ontwikkeld en is daarnaast gepreoccupeerd met zorgen over de toekomst. Hij voelt een voortdurende lichamelijke en geestelijke onrust en komt tot weinig activiteiten. Aanvankelijk werd door de huisarts gedacht aan een depressie, echter behandeling met Cipramil leidde niet tot het gewenste effect. Behandeling van de stemmingsklachten in de Generalistische Basis GGZ zorgde evenmin voor vermindering in klachten. Dhr. S. meldt geen duidelijke motorische klachten. Wel is zijn lichaamshouding meer voorovergebogen, de mimiek vlakker en praat hij zachter en sneller. Zijn handschrift is onduidelijker geworden. 's Nachts vertoont hij motorische onrust in zijn slaap. Na een eerste consult bij de neurologie wordt geconcludeerd dat er mogelijk sprake is van de ziekte van Parkinson met primair (neuro)psychologische klachten. Er wordt gestart met een proefbehandeling Sinemet (levodopa) waarbij de dosering wordt opgehoogd tot driemaal daags 125 mg. Bij controle na twee maanden zijn de klachten onveranderd en ontbreken nog steeds de klassieke motorische symptomen. Wegens het uitblijven van een behandel-effect ontstaat twijfel over de diagnose ziekte van Parkinson. Er wordt een DAT-scan aangevraagd en er volgt een verwijzing naar de medische psychologie. Gevraagd wordt een inschatting te maken van het cognitief, emotioneel en gedragsmatig functioneren. Is er toch sprake van een stemmingsstoornis in engere zin? Zijn de klachten passend bij premorbide persoonlijkheidstrekken? Passen veranderingen in emotie en gedrag mogelijk toch bij de ziekte van Parkinson?

Het neuropsychologisch onderzoek

Tijdens het intakegesprek rapporteert dhr. S. veranderingen in het emotioneel en cognitief functioneren die twee tot drie jaar bestaan. Hij meldt concentratieproblemen, kan in het dagelijks leven minder aan en draagt complexe zaken vaker over aan een ander. Hij voelt zich somber, angstig en gespannen en is meer geneigd tot piekeren dan voorheen. Er wordt een (neuro)psychologisch onderzoek verricht met aandacht voor cognitief functioneren, angst- en stemmingsklachten en persoonlijkheidskenmerken. Zie Tabel 1 (pp. 166-167) voor de resultaten van de neuropsychologische tests en Tabel 2 (p. 168) voor het vragenlijstonderzoek.

TABEL 1 Resultaten van de neuropsychologische tests

Test	Ruwe score	Gestandaardiseerde score	Kwalificatie (Bouma e.a., 2012)
<i>Prestatievaliditeit</i>			
<i>Test of Memory Malinger</i>	Trial 1: 50		Normaal
<i>Aandacht en snelheid van informatieverwerking</i>			
<i>Trail Making Test*</i>			
Trail Making Test A	28 sec, 0 fouten	z-score = 1,55	Hoog
Trail Making Test B	58 sec, 1 fout	z-score = 1,75	Hoog
B t.o.v. A		z-score = 1,10	Hooggemiddeld
TMT B/A index	2,07	Nb > 3 is afwijkend	
<i>Stroop Kleur-Woord Test*</i>			
Stroop I	50 sec, 0 fouten	z-score = -0,78	Gemiddeld
Stroop II	65 sec, 0 fouten	z-score = -0,48	Gemiddeld
Stroop III	114 sec, 2 correcties	z-score = -0,15	Gemiddeld
Interferentie (Stroop III t.o.v. Stroop I en II)	$114 - ((50 + 65) / 2) = 56,50$ sec	z-score = -0,05	Gemiddeld
<i>D2</i>			
Aantal verwerkte tekens (TN)	307	T-score = 45	Gemiddeld
Fouten	1	T-score = 69	Hoog
Fouten %	0	T-score = 70	Zeer hoog
Totale prestatie (TN-F)	306	T-score = 48	Gemiddeld
Concentratieprestatie (CP)	130	T-score = 52	Gemiddeld
Variatie in tempo (VT)	13	T-score = 46	Gemiddeld
<i>Werkgeheugen*</i>			
<i>Cijferreeksen Wechsler Adult Intelligence Scale -IV</i>			
Cijferreeksen voorwaarts	11	z-score = 1,33	Hoog
Cijferreeksen achterwaarts	8	z-score = 0,33	Gemiddeld
Cijferreeksen sorteren	12	z-score = 2	Zeer hoog

Geheugen*			
15-Woorden Test (15-WLT) visueel aangeboden			
15-WLT trial 1-5 totaal goed	4+10+11+13+11 = 49	z-score = 1,04	Hooggemiddeld
15-WLT delayed recall	6	z-score = -0,85	Laagemiddeld
15-WLT retentie (max score)	6/13 = 0,46	z-score = -1,43	Laag
15-WLT herkenning	15 GP, 0 FP	z-score = 0,79	Hooggemiddeld
Verhalen A+B Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)*			
RBMT inprenting	12,5	z-score = -1,30	Laagemiddeld
RBMT herinnering	7,5	z-score = -1,75	Laag
RBMT onthouden	60%	z-score = -1,90	Laag
Visuele Associatie Test Korte vorm A	4+6 = 10	P = 9	Laag
Executief functioneren			
Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) Dierentuin-plattegrondtest	7	Profielscore 2	
BADS Zes-elemententest	6	Profielscore 4	
Visuoconstructieve vaardigheden			
Meander			Niet afwijkend
Kubus 9-benig			Afwijkingen in perspectief
Honingraat			Niet afwijkend
Kubus 12-benig			Niet afwijkend
Kloktekening			Niet afwijkend
Taal en semantisch geheugen			
Fluency dieren* (60 sec)	26	z-score = 0,31	Gemiddeld
Fluency beroepen* (60 sec)	23	z-score = 0,86	Hooggemiddeld
Boston Naming Task (15 items)	15		Foutloos

Gestandaardiseerde scores werden berekend op basis van de testhandleidingen. Bij tests gemarkeerd met een * werden de MAAS-normen van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) gebruikt.

TABEL 2 Het vragenlijstonderzoek

Vragenlijst	Ruwe score	Interpretatie
<i>Geriatric Depression Scale- 15 items</i>	8	Cut-off ≥ 6
<i>Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)</i>		<i>Normgroep: 'normale' bevolking</i>
Angst	23	Hoog-Zeer hoog
Agorafobie	13	Zeer hoog
Depressie	46	Zeer hoog
Somatische klachten	27	Zeer hoog
Insufficiëntie	24	Zeer hoog
Sensitiviteit	31	Hoog
Hostiliteit	8	Gemiddeld
Slaapproblemen	6	Hooggemiddeld tot Hoog
Overig	15	
Psychoneuroticisme	193	Zeer hoog
<i>Nederlandse Persoonlijkheidsvragenlijst 2 (NPV-2)</i>		<i>Normgroep: Algemeen</i>
Inadequatie	26	Hoog
Sociale inadequatie	19	Hooggemiddeld
Rigiditeit	28	Hooggemiddeld
Verongelijkheid	16	Hooggemiddeld
Zelfgenoegzaamheid	2	Laag
Dominantie	22	Gemiddeld
Zelfwaardering	22	Laag
<i>Heteroanamnestische persoonlijkheidsvragenlijst (HAP)</i>		<i>Normgroep: eerstelijnspsychologie, mannen</i>
Positieve beoordelingstendens	2	Laaggemiddeld
Negatieve beoordelingstendens	0	Laaggemiddeld
Sociaal afzijdig gedrag	4	Gemiddeld
Onzeker gedrag	0	Laaggemiddeld
Kwetsbaar in de omgang	4	Gemiddeld
Somatiserend gedrag	3	Hooggemiddeld
Wanordelijk gedrag	2	Gemiddeld
Rigide gedrag	0	Laag
Perfectionistisch gedrag	2	Gemiddeld
Moeilijk in de omgang	10	Hoog
Zelfingenomen gedrag	0	Laag
Grillig en impulsief gedrag	1	Laaggemiddeld

Het betreft een valide neuropsychologisch onderzoek. Het cognitief profiel laat geen cognitieve stoornissen zien, maar de geheugenprestaties zijn wel relatief zwak binnen het profiel. Bij het vragenlijstonderzoek worden onder andere angst- en somberheidsklachten gerapporteerd. Bij een persoonlijkheidsvragenlijst omschrijft dhr. S. zichzelf als iemand die snel uit balans raakt en rapporteert hij een negatief zelfbeeld. Echtgenote vult een heteroanamnestische persoonlijkheidsvragenlijst in die premorbide persoonlijkheidstrekken meet en hierbij komt onder andere naar voren dat hij premorbide geen gebrek had aan zelfvertrouwen en gelijkmatig was van stemming. Dhr. S. en echtgenote herkennen de bevindingen van het vragenlijstonderzoek. Het is aannemelijk dat de persoonlijkheidsvragenlijst ingevuld door dhr. S. meer zegt over zijn huidige functioneren ('state') dan over de premorbide persoonlijkheid ('trait'). Concluderend is er angst- en stemmingsproblematiek en zijn er aanwijzingen voor een verandering in gedrag (meer onzeker, sneller uit evenwicht), die we niet kunnen toeschrijven aan premorbide persoonlijkheidskenmerken. Gegeven de diverse andere klachten en het uitblijven van effect van specifiek op depressie gerichte behandelingen in de GGZ, inclusief behandeling met Cipramil, dekt de diagnose 'depressie in engere zin' ook niet de lading van de problematiek. Inmiddels is de uitslag bekend van de DAT-scan en op basis hiervan is de voorlopige diagnose ziekte van Parkinson gesteld. Hoewel er geen onderzoeksmethode is die definitief kan differentiëren tussen de ziekte van Parkinson en andere vormen van een hypokinetisch-rigidesyndroom, kan op klinische gronden een behandeltraject worden gestart (Federatie Medisch Specialisten, 2020). Aangezien de levodopabehandeling weinig effect sorteerte, wordt dhr. S. behandeld met Pramipexol, een dopamineagonist, die wel een positief effect heeft op de emotionele klachten. Dit ondersteunt de hypothese dat de veranderingen in emotioneel functioneren passen bij de niet-motorische symptomen zoals deze gezien worden in de prodromale fase van de ziekte van Parkinson.

Verloop behandeling

Aan de hand van de testresultaten wordt psycho-educatie gegeven met daarbij ook aandacht voor de veranderingen in stemming en gedrag die kunnen ontstaan ten gevolge van de ziekte van Parkinson. Daarna volgen drie behandelcontacten gericht op de stemmingsproblemen en (normale) verwerkingsproblemen na het stellen van de diagnose. Tijdens het eerste behandelcontact is er aandacht voor verwerkingsproblemen, waarbij in-

terventies als psycho-educatie over rouwverwerking en de ziekte van Parkinson, normaliseren en valideren een positief effect hebben. Dhr. S. wil graag actief aan de slag met depressieve klachten en wil meer (plezierige) activiteiten ondernemen. De rationale achter gedragsactivatie (CGT) wordt toegelicht en er wordt (schriftelijke) uitleg gegeven over het gericht inplannen van plezierige activiteiten (oefeningen afkomstig uit Patiënt Educatie Programma Parkinson (PEPP) (Splithoff-Kamminga e.a., 2006)). Gezien de behoefte aan psycho-educatie over de niet-motorische symptomen wordt het boek *Mijn denken stottert vaak meer dan mijn benen* van auteur Ad Nouws aangeraden (Nouws, 2018). Tijdens het tweede behandelcontact komt met name naar voren dat dhr. S. in de afgelopen periode meer gelezen heeft over de ziekte van Parkinson en hierdoor beter kan plaatsen wat er aan de hand is. Er volgt nog een derde afsluitend contact waarbij dhr. S. aangeeft dat het naar omstandigheden goed gaat. De stemming is overwegend goed. Het hanteren van een vaste dagstructuur helpt bij het blijven ondernemen van plezierige en waardevolle activiteiten met daarbij positief effect op de stemming. Het inzicht dat veranderingen in stemming en gedrag passend zijn bij de ziekte van Parkinson helpt dhr. S. verder; dit biedt een verklaringsmodel voor zijn klachten en daarmee ook erkenning.

Discussie

In de prodromale fase van de ziekte van Parkinson gaat het om symptomen die optreden voordat de klinische diagnose ziekte van Parkinson is gesteld. Zogenaamde niet-motorische markers zijn cognitieve achteruitgang, slaapproblemen, autonome stoornissen als verminderde reuk, obstipatie, blaasproblemen, maar ook angst en depressie.

Het is aannemelijk dat de angst- en stemmingsproblematiek van dhr. S. zonder de aanwezigheid van de klassieke motorische symptomen gezien kan worden als een marker voor de ziekte van Parkinson. Postuma en Berg (2016) beschrijven in dit kader een bifasische relatie tussen angst en depressie, en de ziekte van Parkinson. Enerzijds hebben patiënten met levenslange angst en dysthymie mogelijk een licht verhoogde kans op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson. Anderzijds wordt gezien dat andere patiënten juist op latere leeftijd angst- en stemmingsproblemen ontwikkelen als gevolg van de (prodromale fase van de) ziekte van Parkinson, zoals dhr. S. Het pathologische mechanisme bij het ontwikkelen van stemmingsproblematiek bij de ziekte van Parkinson is waarschijnlijk multifactorieel bepaald. Simuni en Sethi (2008) beschrijven dat ofschoon een reactieve depressie en een endogene biologische depressie elkaar

niet hoeven uit te sluiten, er in toenemende mate bewijs wordt gevonden voor biologische oorzaken. Door de specifieke pathologie die optreedt bij de ziekte van Parkinson wordt een disfunctie gezien van verschillende neurotransmitters, waaronder dopamine, serotonine en noradrenaline (Simuni & Sethi, 2008). De volgorde waarin pathologie optreedt in specifieke delen van de hersenen, gebaseerd op de zogenaamde Braak-hypothese, kan verklaren waarom depressieve klachten vaak eerder optreden dan motorische problemen (Braak e.a., 2004; Simuni & Sethi, 2008). Postmortem onderzoek laat zien dat vroeg in het ziektebeloop de nuclei raphes en de locus coeruleus aangedaan zijn, beide betrokken bij de productie van noradrenaline en serotonine en derhalve relevant bij de ontwikkeling van affectieve symptomen (Braak e.a., 2004; Simuni & Sethi, 2008). Borgonovo e.a. (2017) beschrijven eveneens de betrokkenheid van de neurotransmitters serotonine en noradrenaline, maar ook dopamine bij de emotionele controle. Bij dhr. S. had behandeling met de dopamine-agonist Pramipexol positief effect op de stemmingsproblemen. Er zijn aanwijzingen dat downregulatie van de dopamine D₃-receptor een rol speelt bij de pathogenese van depressie; Pramipexol grijpt juist in op deze dopamine D₃-receptor, hetgeen de werkzame effecten op depressieve klachten kan verklaren (Yang e.a., 2020). Er is daarentegen weinig bewijs gevonden dat behandeling met Levodopa een specifiek effect heeft op depressie bij de ziekte van Parkinson (Schaeffer & Berg, 2017; Choi e.a., 2000), zoals we ook zagen in geval van dhr. S.

Het cognitieve profiel waarbij geen cognitieve stoornissen worden gevonden, is in het geval van dhr. S. niet onderscheidend en ondersteunend geweest bij het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson. Het is overigens niet ongevoel dat er in het beginstadium nog geen cognitieve stoornissen zijn. Muslimović e.a. (2005) vonden bij 24% van de patiënten met de ziekte van Parkinson cognitieve stoornissen vroeg in het beloop van de ziekte.

Door middel van deze casusbeschrijving willen wij uw aandacht vragen voor het optreden van niet-motorische symptomen vroeg in het beloop van de ziekte van Parkinson. Wees bij angstklachten en depressieve klachten die op latere leeftijd zonder aanleiding optreden, alert op andere klachten die een neurologische oorzaak zoals de ziekte van Parkinson doen vermoeden. Ook al zijn de klassieke motorische symptomen nog niet aanwezig, cognitieve stoornissen, verlies van reuk- of smaakvermogen en/of levendig dromen kunnen aanwijzingen geven voor een prodromale fase van de ziekte. Het tijdig herkennen van angstklachten en depressieve klachten als mogelijke vroege symptomen van de ziekte van

Parkinson, draagt bij aan vroegdiagnostiek, zorgt ervoor dat patiënten passende zorg krijgen (verwijzing naar een neuroloog die medicatie kan voorschrijven) en voorkomt langdurige trajecten binnen de GGZ zonder dat de juiste diagnose wordt gesteld. Ons inziens speelt de (neuro)psycholoog een belangrijke rol in deze vroegdiagnostiek, het geven van passende psycho-educatie en zo nodig behandeling van angst en stemmingsklachten volgens de herziene *Richtlijn Ziekte van Parkinson* (Federatie Medisch Specialisten, 2020).

Martine T.J.M. Wilbers GIOS klinisch neuropsycholoog, afdeling Medische psychologie, Zuyderland Medisch Centrum, Sittard en Heerlen, e-mail: m.wilbers@zuyderland.nl.

Annelien A. Duits Klinisch neuropsycholoog, afdeling Medische Psychologie, Maastricht UMC+.

Literatuur

- Bloem, B.R., Okun, M.S. & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284-2303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X [pii].
- Borgonovo, J., Allende-Castro, C., Laliena, A., Guerrero, N., Silva, H. & Concha, M.L. (2017). Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 35, 17-24. doi:S1353-8020(16)30454-0 [pii].
- Bouma, A., Mulder, J., Lindeboom, J. & Schmand, B. (2012). *Handboek neuropsychologische diagnostiek*. Amsterdam: Pearson.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H. & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9 [doi].
- Choi, C., Sohn, Y.H., Lee, J.H. & Kim, J. (2000). The effect of long-term levodopa therapy on depression level in de novo patients with parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 172(1), 12-16. doi:S0022510X99001987 [pii].
- Federatie Medisch Specialisten (2020). *Richtlijn Ziekte van Parkinson*. Laatst beoordeeld: 14-10-2020. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/ziekte_van_parkinson/startpagina_ziekte_van_parkinson.html.
- Fengler, S., Liepelt-Scarfone, I., Brockmann, K., Schaffer, E., Berg, D. & Kalbe, E. (2017). Cognitive changes in prodromal parkinson's disease: A review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(12), 1655-1666. doi:10.1002/mds.27135 [doi].
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184. doi:10.1136/jnnp.55.3.181 [doi].
- Katunina, E. & Titova, N. (2017). The epidemiology of nonmotor symptoms in parkinson's disease (cohort and other studies). *International Review of Neurobiology*, 133, 91-110. doi:S0074-7742(17)30056-9 [pii].
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J.D. & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239-1245.
- Nouws, A. (2018). *Mijn denken stottert vaak meer dan mijn benen: Hoe mensen Parkinson beleven*. Koog aan de Zaan: Poiesz Uitgevers BV.

- Postuma, R.B. & Berg, D. (2016). Advances in markers of prodromal parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 622-634. doi:10.1038/nrneurol.2016.152 [doi].
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., . . . Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424 [doi].
- Schaeffer, E. & Berg, D. (2017). Dopaminergic therapies for non-motor symptoms in parkinson's disease. *CNS Drugs*, 31(7), 551-570. doi:10.1007/s40263-017-0450-z [doi].
- Simuni, T. & Sethi, K. (2008). Nonmotor manifestations of parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64, Suppl. 2, S65-80. doi:10.1002/ana.21472 [doi].
- Splithoff-Kamminga, N.G.A., De Vreugd, J. & het EduPark Consortium (2006). *Patiënt Educatie Programma Parkinson (PEPP)*. Amsterdam: Harcourt Assessment BV.
- Titova, N. & Chaudhuri, K.R. (2018). Non-motor parkinson disease: New concepts and personalised management. *The Medical Journal of Australia*, 208(9), 404-409. doi:10.5694/mja17.00993 [pii].
- Titova, N., Qamar, M.A. & Chaudhuri, K.R. (2017). The nonmotor features of parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 33-54. doi:S0074-7742(17)30025-9 [pii].
- Wolters, E.C. (2009). Non-motor extranigral signs and symptoms in parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, Suppl. 3, S6-12. doi:10.1016/S1353-8020(09)70770-9 [doi].
- Yang, P., Perlmutter, J.S., Benzinger, T.L.S., Morris, J.C. & Xu, J. (2020). Dopamine D3 receptor: A neglected participant in parkinson disease pathogenesis and treatment? *Ageing Research Reviews*, 57, 100994. doi:S1568-1637(19)30380-0 [pii].