

VU Research Portal

Shedding light on depressive, anxiety and sleep disorders in Parkinson's disease

Rutten, S.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Rutten, S. (2019). *Shedding light on depressive, anxiety and sleep disorders in Parkinson's disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die bij 1.350 op de 100.000 Nederlanders voorkomt. De ziekte staat bekend om de kenmerkende bewegingsklachten oftewel motorische symptomen: beven, stijfheid, traagheid, een verstoorde balans en een afname van spontane bewegingen en mimiek. De ziekte gaat echter ook gepaard met een scala aan niet-motorische symptomen, zoals stoornissen van het autonome zenuwstelsel (problemen met de temperatuur- en bloeddrukregulatie, blaas, darmen en seksuele functies), het cognitief functioneren (het denken en geheugen), de slaap en het psychisch functioneren.

Psychiatrische stoornissen die voor komen bij de ziekte van Parkinson zijn onder andere psychose, apathie, angststoornissen, depressie en impulscontrolestoornissen. Deze psychiatrische aandoeningen worden veroorzaakt door een combinatie van biologische, sociale en psychologische factoren. Zo zijn angst en depressie een begrijpelijke reactie op het krijgen van de diagnose ziekte van Parkinson: een ongeneeslijke ziekte, die in toenemende mate tot beperkingen leidt. Biologische factoren spelen echter ook een belangrijke causale rol. Uit studies waarbij gebruik wordt gemaakt van beeldvormende technieken komt naar voren dat de neurobiologische veranderingen ten gevolge van het neurodegeneratieve proces ook geassocieerd zijn met psychiatrische symptomen. Hiernaast lijken parkinsonpatiënten door verschillende factoren gevoelig te zijn voor een verstoring van het circadiane systeem. Het circadiane systeem zorgt dat ons innerlijke bioritme synchroon loopt met het 24-uurs ritme van de maatschappij. Een verstoring van het circadiane systeem kan tot slaapproblemen en depressieve klachten leiden, zoals bijvoorbeeld ook bij mensen met een winterdepressie wordt gezien.

Veel parkinsonpatiënten hebben slaapproblemen, variërend van overmatige slaperigheid overdag tot slapeloosheid. Ook specifieke slaapproblemen, zoals de REM-slaap gedragsstoornis, komen vaker voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson, dan in de algemene bevolking. Ongeveer één op de drie parkinsonpatiënten ontwikkelt tijdens het beloop van de ziekte een angststoornis en 17% een depressie. Hiernaast heeft een aanzienlijk deel van de parkinsonpatiënten angst- of depressieve klachten, zonder dat deze voldoen aan de diagnostische criteria voor een psychiatrische aandoening in engere zin. Angst en depressie hebben een grote negatieve impact op het functioneren en de kwaliteit van leven van parkinsonpatiënten en hun mantelzorgers.

Dit proefschrift richt zich voornamelijk op angst, depressie en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson. In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding hierover gegeven, en worden de doelstellingen van dit proefschrift toegelicht.

Bij parkinsonpatiënten komen angst en depressie vaak gelijktijdig voor, en is in meerdere onderzoeken een relatie met slaapproblemen gevonden. De diagnostiek van deze psychiatrische aandoeningen wordt echter bemoeilijkt door een overlap en interactie met andere parkinson-gerelateerde klachten. Het doel van het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 2 t/m 4**) was daarom meer inzicht te krijgen in angst, depressie en slaapproblemen bij patiënten met de ziekte van Parkinson, hun onderlinge relatie, en de associatie met andere parkinson-gerelateerde symptomen.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de verschillende symptoomdimensies van angst in een groep van 294 parkinsonpatiënten. Angst werd gemeten met een vragenlijst, de Beck Anxiety Inventory (BAI). De items van de BAI werden in deze studie met een factoranalyse onderverdeeld in subschalen of 'symptoomdimensies'. Hierbij vonden we vier 'somatische' subschalen, die lichamelijke sensaties meten, en één 'affectieve' subschaal, die items over angstige gedachten en emoties bevat. Toen we keken naar de relatie van deze subschalen met andere parkinson-gerelateerde klachten, vonden we dat alle subschalen een associatie hadden met de score op een meetinstrument voor depressie. Dit bevestigt de eerder gevonden sterke relatie tussen angst en depressie bij parkinsonpatiënten. We vonden ook een associatie tussen de somatische subschalen en de score op meetinstrumenten die autonome functiestoornissen en motorische symptomen meten, terwijl deze associatie bij de affectieve subschaal niet aanwezig was. Dit suggereert dat de affectieve subschaal van de BAI een meer accurate maat voor angst zou kunnen zijn bij parkinsonpatiënten, omdat hierbij geen 'ruis' ten gevolge van lichamelijke klachten ontstaat. Een scheiding tussen angst en lichamelijke symptomen zou in de praktijk echter kunstmatig zijn, aangezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson bekend is dat angst en lichamelijke klachten met elkaar verweven zijn. Angst en motorische klachten kunnen elkaar veroorzaken en versterken, maar zich ook met vergelijkbare symptomen presenteren.

Aangezien de diagnostiek van angst complex is, zouden parkinsonpatiënten met angstklachten in de dagelijkse praktijk mogelijk beter herkend worden als er meer bekend is over de risicofactoren voor angst. In **Hoofdstuk 3** presenteren we de resultaten van een longitudinaal onderzoek naar voorspellers van angst bij een groep van 306 patiënten die recent gediagnosticeerd zijn met de ziekte van Parkinson. Er werden vier predictoren gevonden: depressie, symptomen van impulscontroleproblematiek, cognitieve functiestoornissen en de aanwezigheid van een REM-slaapgedragsstoornis. Het beloop van depressie en impulscontroleproblematiek was gelijk aan dat van angst: er waren meer klachten bij aanvang van het onderzoek, en deze klachten namen af gedurende de twee jaar follow-up. Dit zou verklaard kunnen worden door een psychologische reactie op de diagnose, gevolgd door een emotionele aanpassing in de loop van de tijd. De aanwezigheid van cognitieve problemen bleek een risicofactor te zijn voor een toename van angstklachten gedurende follow-up. Dit zou verklaard kunnen worden

door een verminderd vermogen om flexibel te reageren op stressvolle gebeurtenissen in de directe omgeving, ten gevolge van cognitieve functiestoornissen. Tenslotte was de aanwezigheid van een REM-slaapgedragsstoornis een voorspeller van een toename van angst. Een mogelijke verklaring hiervoor is een kwalitatief slechtere nachtrust ten gevolge van de slaapstoornis. Uit onderzoek is gebleken dat slechte slaap een negatieve impact heeft op het vermogen om emoties te reguleren, wat het risico op het ontwikkelen van angstklachten kan vergroten. Een laatste mogelijke verklaring voor de gevonden associaties is dat er een uitgebreider onderliggend neurodegeneratief proces speelt bij patiënten met zowel cognitieve problemen, slaapproblemen en psychische klachten; hier zijn aanwijzingen voor gevonden in beeldvormend en neuropathologische studies.

In **Hoofdstuk 2 en 3** werd een relatie tussen depressie, angst en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson gevonden. In **Hoofdstuk 4** hebben we de temporele relatie tussen deze klachten nader bestudeerd. In een cohort van 361 parkinsonpatiënten vonden we dat de relatie bi-directioneel is: patiënten met ernstiger klachten van angst en depressie hadden een hogere kans op slapeloosheid, en vice versa was de aanwezigheid van slapeloosheid bij aanvang van de studie een voorspeller voor ernstiger klachten van angst en depressie na een half jaar. Wij vermoeden dat zowel angst / depressie als slapeloosheid een negatieve spiraal kunnen veroorzaken, waarbij de ene klacht de andere kan veroorzaken en versterken.

In het tweede deel van dit proefschrift wordt de aandacht verlegd van diagnostiek naar behandeling. Bij de medicamenteuze behandeling van slaapproblemen, angst of depressie bij parkinsonpatiënten bestaat er een risico op bijwerkingen, zoals een verhoogd valrisico. Daarnaast geven veel parkinsonpatiënten aan dat zij een voorkeur hebben voor niet-medicamenteuze behandeling, omdat zij al veel medicatie moeten slikken om de symptomen van de ziekte van Parkinson tegen te gaan. Daarom is er een toenemende interesse voor niet-medicamenteuze behandelvormen. In het tweede deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 5 t/m 9**) richten wij ons dan ook op niet-medicamenteuze behandelopties voor parkinsonpatiënten.

In **Hoofdstuk 5** presenteer ik de resultaten van een meta-analyse naar het effect van twee psychologische interventies, cognitieve gedragstherapie en mindfulness-based therapie, op psychologisch welbevinden bij patiënten met drie verschillende neurodegeneratieve aandoeningen: de ziekte van Parkinson, Multipele Sclerose en de ziekte van Huntington. We vonden geen onderzoeksresultaten van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met de ziekte van Huntington. De studies in patiënten met de ziekte van Parkinson en Multipele Sclerose waren over het geheel genomen van onvoldoende methodologische kwaliteit, maar lieten een klein tot matig therapeutisch effect zien,

wat suggereert dat psychologische interventies een positief effect kunnen hebben op psychologisch welbevinden in deze patiëntengroepen.

In **Hoofdstuk 6** introduceren we lichttherapie als niet-medicamenteuze behandeloptie voor slapeloosheid en depressie bij de ziekte van Parkinson. In dit literatuuroverzicht beschrijven we hoe het circadiane systeem bij parkinsonpatiënten door diverse factoren negatief beïnvloed wordt, waarbij er een desynchronisatie van het circadiane ritme ten opzichte van het 24-uurs ritme van de maatschappij kan optreden. Bij diverse onderzoeken onder parkinsonpatiënten is een faseverschuiving en afvlakking van markers van het circadiane ritme gevonden. Wij vermoeden dat deze circadiane verstoringen een belangrijke causale factor vormen in het veelvuldig optreden van slaapproblemen en depressie bij de ziekte van Parkinson. Lichttherapie kan het circadiane ritme herstellen, en vormt zo een potentiële niet-medicamenteuze behandeloptie voor slaapproblemen en depressie bij parkinsonpatiënten. Eerdere studies naar dit onderwerp bevestigen de positieve effecten van lichttherapie op slaap, stemming en motorisch functioneren bij parkinsonpatiënten. Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de effecten van lichttherapie bij de ziekte van Parkinson ontbrak echter nog. In de laatste hoofdstukken van dit proefschrift hebben wij ons hier op gericht.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten van een door de industrie-geïnitieerd multicenter, dubbelblind gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Spectramax lichttherapie als adjuvante behandeling voor de ziekte van Parkinson. We randomiseerden 92 parkinsonpatiënten naar behandeling met Spectramax lichttherapie of controle-lichttherapie. De Spectramax lichttherapie-lamp straalt 950 Lux groen/blauw licht uit met een specifieke golflengte, waarvan werd verwacht dat deze specifiek relevant was voor parkinsonpatiënten. Van de controle lichttherapie-lamp werd geen effect op het circadiane ritme verwacht. Deelnemers werden gedurende een half jaar dagelijks een uur behandeld in de thuissituatie. Aan het einde van de behandelperiode vonden we geen verschil tussen beide behandelcondities in de primaire uitkomstmaat, de somscore van deel I, II en III van de Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale, wat een maat is voor de ernst van motorische en niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. Wel zagen we een grotere afname van niet-motorische symptomen, inclusief psychiatrische klachten, in de groep die met Spectramax lichttherapie werd behandeld, evenals een sterkere verbetering van de kwaliteit van leven en een trend-effect op overmatige slaperigheid overdag. Behandeling met Spectramax lichttherapie gaf geen klinisch relevante bijwerkingen en werd over het algemeen goed verdragen. Deze resultaten suggereren dat Spectramax lichttherapie mogelijk een positief effect kan hebben op niet-motorische symptomen, waardoor verder onderzoek hiernaar zinvol wordt geacht.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we het onderzoeksprotocol van een door ons eigen onderzoeksteam geïnitieerd dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarin we het effect van lichttherapie op depressie bij de ziekte van Parkinson vergelijken met een controleconditie. Deelnemers aan dit onderzoek hadden de ziekte van Parkinson en een depressieve stoornis. Zij werden gedurende drie maanden 's ochtends en 's avonds een half uur behandeld met lichttherapie (wit licht, 10.000 Lux), of een controle-licht (gedimd wit licht, 200 Lux) waarvan geen effect op het circadiane systeem werd verwacht. In beide groepen vond slaap-waak structurering plaats doordat de deelnemers in de ochtend op een vaste tijd opstonden om lichttherapie te volgen, en ongeveer een uur na de avondlichttherapie naar bed gingen. De primaire uitkomstmaat was de ernst van de depressie, gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere slaap en de concentraties van melatonine en cortisol in speeksel, welke beiden markers zijn voor het circadiane ritme.

In **Hoofdstuk 9** presenteren wij de resultaten van deze studie. In beide onderzoeksgroepen trad een duidelijke verbetering van de stemming en slaap op. Een combinatie van slaap-waak structurering en lichttherapie leidde echter niet tot een statistisch significant grotere vermindering van depressieve klachten, dan een combinatie van slaap-waak structurering en controle-lichttherapie. Op basis van deze studie kunnen wij lichttherapie dus niet adviseren als behandeling voor depressie bij parkinsonpatiënten. Desalniettemin herstelde 44% van de deelnemers in de controlegroep en 56% in de lichttherapie-groep van zijn/haar depressie. Wij vermoeden dat de afname van depressieve klachten die we in beide groepen zagen, deels verklaard wordt door een placebo-effect, en deels door een verbetering van het slaap-waak ritme. Er was wel een significant verschil tussen beide groepen in de ervaren slaapkwaliteit aan het einde van de behandelperiode: deze verbeterde meer in groep die met lichttherapie behandeld werd, dan in de controlegroep. Daarnaast lieten de patiënten die lichttherapie hadden gehad ten opzichte van de controlegroep een significante verlaging in de cortisolconcentratie zien na behandeling. Wij denken dan ook dat de verbetering van de slaapkwaliteit in deze groep een gevolg was van de afname in cortisolsecretie onder invloed van lichttherapie.

In **Hoofdstuk 10** zijn de bevindingen van dit proefschrift samengevat en becommentarieerd. Ik beschrijf hier hoe er een wisselwerking en overlap bestaat tussen angst, depressie, slaapproblemen en andere parkinson-gerelateerde klachten, wat zowel de diagnostiek als behandeling van deze klachten bij parkinsonpatiënten bemoeilijkt. In dit hoofdstuk voer ik een pleidooi voor een meer geïntegreerd psycho-somatisch concept van de ziekte van Parkinson, en een multidisciplinaire behandeling van parkinsonpatiënten. Daarnaast bespreek ik het nut van nader onderzoek naar de diverse fenotypes van de ziekte van Parkinson, kwalitatieve studies, en n = 1 studies, die een aanknopingspunt kunnen bieden voor een meer gepersonaliseerde behandeling van parkinsonpatiënten.

Ik beargumenteer dat de etiologie van angst, depressie en slaapproblemen bij patiënten met ziekte van Parkinson multifactorieel is, en dat zowel psychologische als biologische factoren, inclusief circadiane ontregelingen, een rol spelen. Aangezien een verbetering van het circadiane ritme een positief effect lijkt te hebben op niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson, blijft deze niet-medicamenteuze behandeling een interessant onderwerp voor verder onderzoek.