

# Angst, depressie en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson: een complexe interactie tussen lichaam en geest<sup>1</sup>

S. RUTTEN, C. VRIEND, H.W. BERENDSE, Y.D. VAN DER WERF, O.A. VAN DEN HEUVEL

- ACHTERGROND** Angst en depressie bij de ziekte van Parkinson worden regelmatig niet herkend, mede door de complexe relatie met slaapproblemen en andere parkinsongerelateerde symptomen.
- DOEL** Meer inzicht verwerven in angst, depressie en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson, hun onderlinge interactie en de relatie met andere (niet-)motorische symptomen.
- METHODE** Met drie epidemiologische studies in dit proefschriftartikel beschrijven we: de symptoomdimensies van angst, en de associaties met depressie, motorische symptomen en autonome functiestoornissen; voorspellers van het beloop van angst; en de temporele relatie tussen angst, depressie en insomnie bij de ziekte van Parkinson.
- RESULTATEN** Angst bij de ziekte van Parkinson heeft één affectieve en diverse somatische symptoomdimensies. Er bestaat een symptomatische overlap tussen angst en motorische en autonome stoornissen. Angst, depressie en impulsieve-compulsieve gedragingen bij de novo-ziekte van Parkinson laten een parallel beloop zien. Cognitieve functiestoornissen en een REM-slaapgedragsstoornis zijn risicofactoren voor angst bij mensen met de ziekte van Parkinson. De relatie tussen insomnie en angst en depressie is bidirectioneel.
- CONCLUSIE** Ons onderzoek toont een overlap, comorbiditeit en wisselwerking tussen angst, depressie, slaapproblemen, en (niet-)motorische symptomen, waardoor een multidisciplinaire benadering van mensen met de ziekte van Parkinson gewenst is. Slaapstoornissen en cognitieve problemen bieden mogelijk aangrijpingspunten voor de behandeling en preventie van angst en depressie bij de ziekte van Parkinson.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)1, 62-72

**TREFWOORDEN** angst, depressie, neuropsychiatrie, slaapproblemen, ziekte van Parkinson



De ziekte van Parkinson is een neurodegeneratieve aandoening die bekend staat om haar motorische symptomen. De ziekte gaat echter ook gepaard met een scala aan niet-motorische symptomen, zoals autonome en cognitieve stoornissen, slaapproblemen en neuropsychiatrische stoornissen (Buoli e.a. 2016; Sauerbier e.a. 2016). Autonome stoornissen betreffen onder andere orthostatische hypotensie en problemen met de temperatuurregulatie. Cognitieve problemen variëren van subjectieve cognitieve

klachten tot parkinsondementie. Angst en depressie kunnen deels gezien worden als een psychologische reactie op het krijgen van de diagnose van een ongeneeslijke, progressieve ziekte, en het ontstaan van beperkingen.

De neurobiologische veranderingen ten gevolge van het neurodegeneratieve proces spelen echter ook een belangrijke causale rol (Braak e.a. 2003). Uit neuro-imagingstudies bij mensen met de ziekte van Parkinson blijkt dat symptomen van angst en depressie geassocieerd zijn met degene-

ratieve veranderingen in dopaminerge, serotonerge en noradrenerge systemen (Thobois e.a. 2017). Ook een verstoring van het circadiane systeem draagt bij aan de ontwikkeling van slaapproblemen en depressieve klachten bij mensen met de ziekte van Parkinson; dit valt buiten het bestek van dit huidige artikel (Rutten e.a. 2012).

Veelvoorkomende neuropsychiatrische stoornissen bij de ziekte van Parkinson zijn psychose, angststoornissen, depressie, impulscontrolestoornissen, en andere parkinsongerelateerde impulsieve-compulsieve gedragingen (Buoli e.a. 2016; van den Heuvel e.a. 2011). De impulscontrolestoornissen en andere parkinsongerelateerde impulsieve-compulsieve gedragingen betreffen 'gedragsverslavingen', waarbij de patiënt repetitief, in potentie schadelijk, gedrag vertoont vanuit een onvermogen om de drang te weerstaan een bepaalde plezierige handeling uit te voeren, zoals gokken, seksuele handelingen of winkelen (van den Heuvel e.a. 2011).

Angststoornissen komen bij ongeveer één derde van de mensen met de ziekte van Parkinson voor (Broen e.a. 2016), en de puntprevalentie van depressie is 17% (Reijnders e.a. 2008; American Psychiatric Association 2013). Een aanzienlijk deel van de mensen met de ziekte van Parkinson ervaart echter klinisch relevante depressieve of angstklachten, zonder te voldoen aan de criteria voor een specifieke stoornis volgens de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) (Reijnders e.a. 2008; American Psychiatric Association 2013; Broen e.a. 2016).

Ook slaapstoornissen zijn een veelvoorkomend probleem: insomnie komt naar schatting bij 30% van de mensen met de ziekte van Parkinson voor, de puntprevalentie van overmatige slaperigheid overdag is 20-60%, en specifieke slaapstoornissen, zoals de *rapid eye movement* (REM)-slaapgedragsstoornis, treden vaker op bij mensen met de ziekte van Parkinson dan in de algemene bevolking (Chahine e.a. 2017).

Diverse crosssectionele studies laten een positieve associatie tussen insomnie, depressie en angst zien, en angst en depressie treden bij ongeveer 40% van de mensen met de ziekte van Parkinson gelijktijdig op (Borek e.a. 2006; Yamaniishi e.a. 2013). Deze neuropsychiatrische symptomen hebben daarnaast een overlap met andere parkinsongerelateerde symptomen. Zo kunnen symptomen als beven of duizeligheid bij een angstig persoon met de ziekte van Parkinson zowel somatische angstequivalenten als motorische of autonome stoornissen betreffen. Deze symptomen hebben tevens een wisselwerking met elkaar, waarbij de ene klacht de andere in de hand kan werken. Zo gaat de toename van motorische symptomen tijdens het uitwerken van de parkinsonmedicatie (*wearing-off*) vaak gepaard met angst (Caillava-Santos e.a. 2015), maar kan angst ook

## AUTEURS

**SONJA RUTTEN**, psychiater en klinisch epidemioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

**CHRIS VRIEND**, onderzoeker, afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

**HENK BERENDSE**, hoogleraar Neurologische bewegingsstoornissen, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

**YSBRAND VAN DER WERF**, hoogleraar Functionale anatomie, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

**ODILE VAN DEN HEUVEL**, hoogleraar Neuropsychiatrie, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Sonja Rutten.

E-mail: s.rutten1@amsterdamumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op

6 augustus 2019.

bijdragen aan een plotselinge toename van motorische symptomen, zoals *freezing* (Giladi & Hausdorff 2006).

Wat de zaken verder compliceert, is dat de behandeling van neuropsychiatrische stoornissen nadelige effecten kan hebben op het motorisch functioneren en andersom. Zo kunnen antidepressiva een toename van motorische symptomen als bijwerking hebben (Bomasang-Layno e.a. 2015), en is het risico op een impulscontrolestoornis verhoogd bij behandeling van motorische symptomen met dopamineagonisten (Ceravolo e.a. 2009).

Niet-motorische stoornissen zoals insomnie, angst en depressie hebben een sterkere negatieve impact op de kwaliteit van leven van mensen met de ziekte van Parkinson dan de motorische symptomen (Caap-Ahlgren & Dehlin 2001; Balestrino & Martinez-Martin 2017). Daarnaast zijn deze stoornissen geassocieerd met slechter adfunctioneren, ernstiger parkinsongerelateerde symptomen en een hogere mortaliteit (Starkstein e.a. 1992; Chahine e.a. 2017).

Echter, deze stoornissen worden bij mensen met de ziekte van Parkinson in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende herkend en behandeld (Shulman e.a. 2002; Weintraub e.a. 2003). Om de herkenning, diagnostiek en behandeling van angst, depressie en slaapproblemen bij mensen met de ziekte van Parkinson te kunnen verbeteren, is er meer kennis nodig van deze stoornissen en hun relatie met andere parkinsongerelateerde symptomen.

## Doel

Eén van de doelen van het proefschrift *'Shedding light on anxiety, depressive and sleep disorders in Parkinson's disease'* (Rutten 2019) dat wij in dit artikel bespreken, was om meer inzicht te krijgen in angst, depressie en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson, hun onderlinge relatie en de relatie met andere parkinsongerelateerde symptomen, waaronder autonome functiestoornissen en motorische symptomen.

Hierbij hadden we de volgende onderzoeksvragen:

- Wat zijn de symptoomdimensies van angst bij de ziekte van Parkinson, en wat is de relatie met depressie, motorische symptomen en autonome functiestoornissen?
- Welke demografische en klinische kenmerken voorspellen het beloop van angst bij mensen met de ziekte van Parkinson?
- Wat is de temporele relatie tussen angst, depressie en insomnie bij de ziekte van Parkinson?

## Methode

In dit proefschrift worden drie epidemiologische studies beschreven.

Het *eerste onderzoek* betrof een crosssectionele studie met als doel om meer inzicht te krijgen in het fenomeen angst bij de ziekte van Parkinson, en de overlap met andere parkinsongerelateerde symptomen (Rutten e.a. 2014). Voor deze studie maakten we gebruik van de data die verzameld werden op de polikliniek voor neurologische bewegingsstoornissen van Amsterdam UMC, locatie VU medisch centrum. De onderzoekspopulatie bestond uit mensen met de idiopathische ziekte van Parkinson. Mensen met ernstige cognitieve stoornissen werden geëxcludeerd, resulterend in een onderzoekspopulatie van 294 deelnemers.

Angst werd gemeten met de *Beck Anxiety Inventory* (BAI) (Beck e.a. 1988). De ernst van de motorische symptomen werd vastgesteld met deel III van de *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III) (Fahn & Elton 1987), autonome functiestoornissen met de *Scales for Outcomes in Parkinson's disease – autonomic subscale* (SCOPA-AUT) (Visser e.a. 2004), en symptomen van depressie met de *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck e.a. 1961).

De verschillende subschalen van de BAI, oftewel symptoomdimensies van angst, werden onderzocht met een factoranalyse. De relatie tussen de scores op deze subschalen en de UPDRS-III, SCOPA-AUT en BDI werd onderzocht met lineaire regressieanalyses.

Het *tweede onderzoek* betrof een longitudinale studie naar voorspellers van het beloop van angst bij de novo ziekte van Parkinson (Rutten e.a. 2017a). Hiervoor maakten we gebruik van data van het *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), een internationale prospectieve cohortstudie met mensen met de novo ziekte van Parkinson (Parkin-

son Progression Marker Initiative 2011). We selecteerden mensen met de idiopathische ziekte van Parkinson, die geen parkinsonmedicatie, antidepressiva of benzodiazepines gebruikten bij aanvang van de studie (n = 306). We maakten gebruik van de metingen die bij aanvang en na 1 en 2 jaar follow-up plaatsvonden.

Angst werd gemeten met de *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (Spielberger 1983). We onderzochten van 20 verschillende demografische en klinische kenmerken of deze het beloop van angst konden voorspellen over een duur van 2 jaar. De covariaten in de lineaire mixed-modelanalyses waren onder andere leeftijd, geslacht, beschikbaarheid van dopaminetransporter in het striatum, en de ernst van diverse (niet-)motorische symptomen.

Het *derde onderzoek* betrof een longitudinale studie naar de temporele relatie tussen enerzijds symptomen van angst en depressie en anderzijds insomnie bij mensen met de ziekte van Parkinson (Rutten e.a. 2017b). Voor deze studie maakten we opnieuw gebruik van data van PPMI, verkregen bij metingen bij aanvang van de studie, en na een half jaar follow-up. We includeerden mensen met de ziekte van Parkinson die het eerste half jaar van de studie geen parkinsonmedicatie hadden gebruikt.

Angst werd gemeten met de STAI, waarbij zowel werd gekeken naar de totale score op de STAI als naar de score op de *state-* en *traits*subschalen (Spielberger 1983). De state-subschaal is geschikt voor het meten van episodische angst, terwijl de trait-subschaal meer duurzame angstklachten meet. Symptomen van depressie werden gemeten met de *15-item Geriatric Depression rating Scale* (GDS-15) (Yesavage e.a. 1983). Insomnie werd gedefinieerd als een score van  $\geq 2$  op item 1.7 van de *Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), indicatief voor lichte tot ernstige insomnie (Goetz e.a. 2008). Item 1.7 betreft de vraag: *'Hebt u de afgelopen week moeite gehad om 's avonds in slaap te komen of om de hele nacht door te slapen? Denk aan hoe uitgerust u zich voelde nadat u 's ochtends wakker was geworden'*.

Om de relatie tussen enerzijds symptomen van angst of depressie en anderzijds insomnie te onderzoeken, verrichtten we lineaire en logistische regressieanalyses, waarbij we corrigeerden voor de baselinewaarde van de uitkomstmaat.

## RESULTATEN

Ons *eerste onderzoek*, het crosssectionele onderzoek naar angst bij de ziekte van Parkinson, liet zien dat de BAI onderverdeeld kan worden in vijf subschalen, die beschouwd kunnen worden als symptoomdimensies van angst (zie **FIGUUR 1**) (Rutten e.a. 2014). Hierbij werd één affectieve subschaal geïdentificeerd, die items bevat over cognities en emoties die bij angst kunnen optreden. De overige vier

**TABEL 1** Resultaten van de lineaire regressieanalyse van de BAI-totaalscore en score op de subschalen met de BDI, SCOPA-AUT en UPDRS-III, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en gebruik van dopaminerge medicatie; significante associaties ( $p < 0,05$ ) zijn vetgedrukt

Covariaat	Uitkomstmaat; B (95%-BI)					
	BAI-totaal	BAI-subschaal				
		Affect	Thermoregulatie	Beven	Hyperventilatie	Hypotensie
(Constante)	-1,05 (-6,09-3,98)	1,97 (-0,65-4,58)	1,07 (-0,36-2,51)	-0,83 (-2,14-0,49)	-1,00 (-1,68- -0,30)	-1,89 (-3,37- -0,41)
BDI	<b>0,69 (0,58-0,79)</b>	<b>0,37 (0,32-0,43)</b>	<b>0,05 (0,02-0,08)</b>	<b>0,06 (0,03-0,08)</b>	<b>0,02 (0,01-0,04)</b>	<b>0,11 (0,07-0,14)</b>
SCOPA-AUT	<b>0,40 (0,29-0,50)</b>	<b>0,04 (-0,01-0,10)</b>	<b>0,10 (0,07-0,13)</b>	0,02 (-0,01-0,05)	<b>0,04 (0,03-0,05)</b>	<b>0,13 (0,10-0,16)</b>
UPDRS-III	0,03 (-0,04-0,09)	-0,01 (-0,04-0,02)	-0,01 (-0,02-0,01)	<b>0,03 (0,01-0,04)</b>	-0,01 (-0,01-0,01)	<b>0,02 (0,01-0,04)</b>

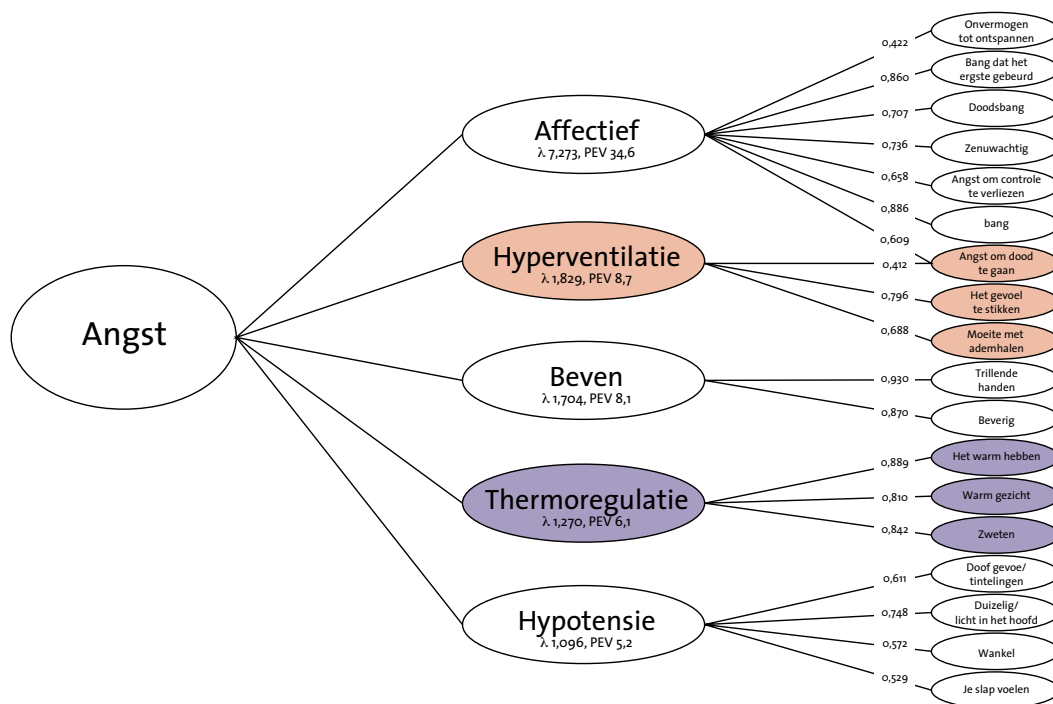
B = regressiecoëfficiënt, 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory, SCOPA-AUT = Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Autonomic; UPDRS-III = Unified Parkinson's disease Rating Scale deel III

subschalen bevatten somatische symptomen, passend bij de symptoomdimensies 'thermoregulatie', 'hypotensie', 'hyperventilatie' en 'beven'. Voor de resultaten van de lineaire regressieanalyses verwijzen we naar **TABEL 1**. Wij vonden significante associaties tussen de scores op de BDI en alle subschalen van de BAI, passend bij een sterke relatie tussen angst en depressie bij de ziekte van Parkinson. Daarnaast vonden we een posi-

tieve associatie tussen de somatische subschalen van de BAI en de score op de UPDRS-III en SCOPA-AUT, wat een overlap in symptomen suggereert. De associatie tussen de affectieve subschaal en de score op UPDRS-III en SCOPA-AUT was niet significant.

In ons *tweede onderzoek*, de longitudinale studie naar voorspellers van het beloop van angst bij de novo ziekte van Parkinson, vonden we vier voorspellers: depressie

**FIGUUR 1** Grafische weergave van een verkennende factoranalyse van de Beck Anxiety Inventory (BAI), onderverdeeld in vijf subschalen die beschouwd kunnen worden als symptoomdimensies van angst; factorladingen, Eigen-waarde ( $\lambda$ ; (verklaarde variantie per component), verklaard percentage (PEV)

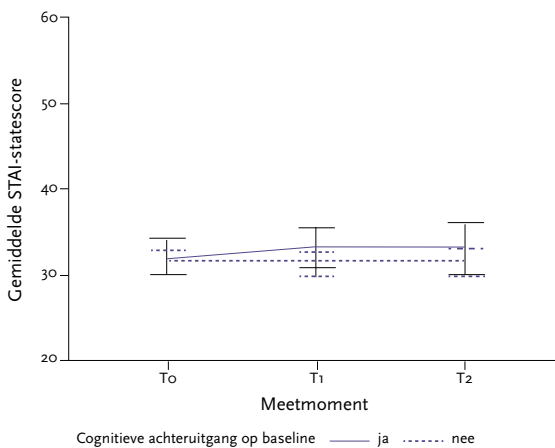


( $B(SE) = -0,42 (0,21)$ ;  $p < 0,05$ ), parkinsongerelateerde impulsieve-compulsieve gedragingen ( $B(SE) = -3,13 (1,47)$ ;  $p < 0,05$ ) en een REM-slaapgedragsstoornis ( $B(SE) = 2,05 (1,09)$ ;  $p < 0,05$ ) (Rutten e.a. 2017a). Ernstiger cognitieve functiestoornissen bij aanvang van de studie, gemeten met de *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine e.a. 2005), waren een voorspeller voor een hogere STAI-statescore ( $B(SE) = 0,25 (0,12)$ ;  $p < 0,05$ , zie **FIGUUR 2**). De aanwezigheid van klinisch relevante symptomen van een REM-slaapgedragsstoornis was een voorspeller voor een

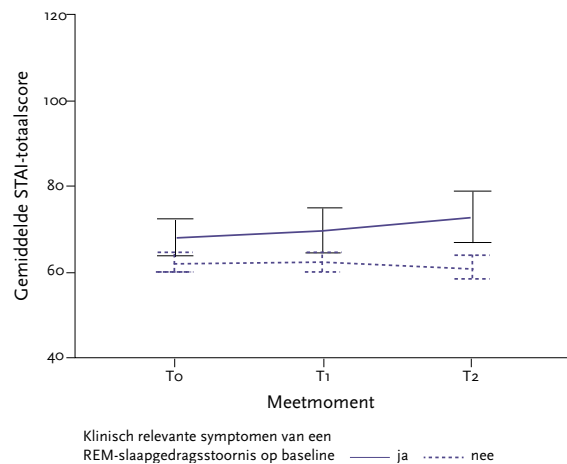
toename van de STAI-totaalscore (zie **FIGUUR 3**). Het beloop van symptomen van zowel depressie als impulsieve-compulsieve gedragingen liep parallel aan dat van angst: bij aanvang van de cohortstudie waren deze symptomen ernstiger, en in de loop van 2 jaar namen deze af in ernst (zie **FIGUUR 4 en 5**).

In ons *derde onderzoek* keken we naar de temporele relatie tussen angst, depressie en insomnie bij de-novo ziekte van Parkinson (Rutten e.a. 2017b). Onderzoekersdeelnemers met een hogere STAI-totaalscore ( $B(SE) = 0,02 (0,01)$ ;  $p = 0,001$ ) of

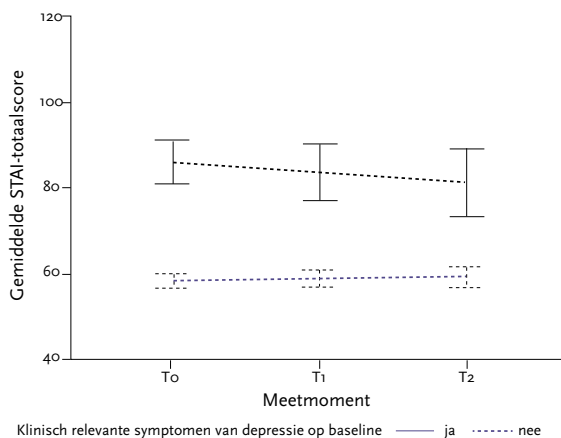
**FIGUUR 2** Gemiddelde State-Trait Anxiety Inventory (STAI)-statescore bij aanvang (To), na 1 jaar (T1) en na 2 jaar (T2), voor deelnemers met en zonder vermoeden van cognitieve achteruitgang bij aanvang (MoCA-score  $\leq 26$ )



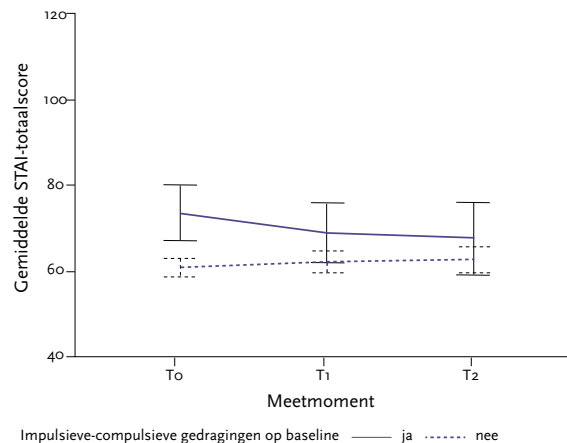
**FIGUUR 3** Gemiddelde STAI-totaalscore bij aanvang (To), na 1 jaar (T1) en na 2 jaar (T2), voor deelnemers met en zonder klinisch relevante symptomen van REM-slaapgedragsstoornis bij aanvang



**FIGUUR 4** Gemiddelde STAI-totaalscore bij aanvang (To), na 1 jaar (T1) en na 2 jaar (T2), voor deelnemers met en zonder klinisch relevante symptomen van een depressieve stoornis (GDS-15-score  $\geq 15$  bij aanvang)



**FIGUUR 5** Gemiddelde STAI-totaalscore bij aanvang (To), na 1 jaar (T1) en na 2 jaar (T2), voor deelnemers met en zonder impulsief-compulsief gedrag bij aanvang



GDS-15-score ( $B(SE) = 0,15 (0,05)$ ;  $p < 0,001$ ) bij aanvang hadden een significant grotere kans op insomnie na een half jaar follow-up. Andersom bleek dat deelnemers met insomnie bij aanvang van de studie na een half jaar follow-up significant hogere scores hadden op zowel de STAI-state-subschaal ( $B(SE) = 2,50 (1,07)$ ;  $p < 0,05$ ) als de GDS-15 ( $B(SE) = 0,75 (0,05)$ ;  $p < 0,001$ ), dan onderzoeksdeelnemers zonder insomnie. De relatie tussen angst en depressie en insomnie bij mensen met de ziekte van Parkinson is dus bidirectioneel.

## DISCUSSIE

Ons onderzoek toont aan dat angst bij de ziekte van Parkinson, zoals gemeten met de BAI, onder te verdelen is in één affectieve en diverse somatische symptoomdimensies. Wij vonden positieve associaties tussen angst en motorische en autonome disfuncties. Angst komt vaak gelijktijdig voor met depressie en parkinsongerelateerde impulsieve-compulsieve gedragingen. Cognitieve functiestoornissen en de aanwezigheid van een REM-slaapgedragsstoornis bij de novo ziekte van Parkinson zijn risicofactoren voor het ontstaan van angstklachten. Insomnie bleek eveneens een voorspeller te zijn voor ernstiger symptomen van angst en depressie na 2 jaar follow-up. De relatie tussen insomnie en symptomen van angst en depressie bleek bidirectioneel te zijn: patiënten met meer angst- en depressieve klachten hebben een grotere kans om insomnie te krijgen. We bespreken de implicaties van deze bevindingen voor de klinische praktijk en de beperkingen van ons onderzoek.

### Angst en andere parkinsongerelateerde symptomen

De relatie tussen angst bij de ziekte van Parkinson enerzijds en motorische symptomen en autonome functiestoornissen anderzijds wordt het beste verklaard door een symptomatische overlap. Deze overlap bemoeilijkt de diagnostiek van angststoornissen bij mensen met de ziekte van Parkinson in de klinische praktijk, en zou een verklaring kunnen zijn voor de beperkte betrouwbaarheid en validiteit van screeningsinstrumenten voor angst binnen deze populatie (Leentjens e.a. 2008).

In ons onderzoek vonden we dat een affectieve subschaal van de BAI geen associatie liet zien met de scores op de UPDRS-III of SCOPE-AUT. Dit suggereert dat deze subschaal minder beïnvloed wordt door 'ruis' van motorische en autonome stoornissen, en dus mogelijk geschikter is voor de screening op angststoornissen bij mensen met de ziekte van Parkinson, dan de totale BAI.

Om deze hypothese te bevestigen zouden de sensitiviteit en specificiteit van deze subschaal bepaald moeten worden in een vervolgonderzoek. Het is echter de vraag of in de klinische praktijk het onderscheid tussen angst en soma-

tiëk niet te kunstmatig is. Lichamelijke sensaties vormen immers een integraal onderdeel van angst, en zijn opgenomen in de DSM-5-criteria voor verschillende angststoornissen (APA 2013).

Hoewel de wens om klachten onder te verdelen in 'psychiatrische' en 'somatische' symptomen begrijpelijk is vanuit het perspectief van de medische professional of onderzoeker, komt een strikte scheiding niet overeen met de subjectieve beleving van angst door de mens met de ziekte van Parkinson. In de dagelijkse praktijk blijkt dat medische professionals en mensen met de ziekte van Parkinson vaak een verschillende visie hebben op parkinsongerelateerde klachten, waardoor het risico op 'langs elkaar heen praten' en miscommunicatie bestaat. Zo wordt wearing-off regelmatig niet als zodanig herkend door de neuroloog (Stacy e.a. 2005), terwijl de medische uitleg van wearing-off niet gereproduceerd kan worden door de meerderheid van mensen met de ziekte van Parkinson die hier last van hebben (Matthews e.a. 2015).

Voor een verbetering van de communicatie is meer kennis over het perspectief van de mens met de ziekte van Parkinson gewenst. Om deze reden is onze onderzoeksgroep recent gestart met de *ParkSpectief*-studie, een kwalitatief onderzoek waarin we middels thematische analyse een model willen ontwikkelen voor de beleving van de ziekte vanuit het perspectief van de mens met de ziekte van Parkinson, en de relevante somatische, psychologische, en sociaal-maatschappelijke factoren die hierop van invloed zijn.

De analyse in de *ParkSpectief*-studie wordt afzonderlijk door medische professionals en patiënt-onderzoekers van de Parkinson Vereniging verricht, waarbij de verschillen tussen beiden hopelijk aangrijpingspunten bieden voor het verbeteren van de communicatie tussen de medische professional en de mens met de ziekte van Parkinson.

### Angst, depressie en slaapstoornissen bij de ziekte van Parkinson

Ons onderzoek wijst op een sterke associatie tussen angst en depressie bij mensen met de ziekte van Parkinson. Deze bevindingen komen overeen met eerdere onderzoeksresultaten (Yamanishi e.a. 2013). Vanwege de hoge comorbiditeit, wetenschappelijke evidentie voor een gezamenlijk onderliggend neuropathologisch proces, en slechtere respons op antidepressiva bij comorbide angst en depressie, is al eerder gesuggereerd dat een nieuwe diagnostische categorie 'gemengd angstig-depressief' relevant zou zijn voor de ziekte van Parkinson (Brown e.a. 2011; Moonen e.a. 2014).

Ons longitudinaal onderzoek liet niet alleen een associatie tussen angst en depressie zien, maar ook tussen angst en parkinsongerelateerde impulsieve-compulsieve gedragin-

gen. Voor zover bij ons bekend, is er niet eerder een associatie tussen angst en impulscontroleproblematiek gevonden, maar wel tussen depressie en impulscontrolestoornissen (Pontone e.a. 2006).

Gezien de frequente comorbiditeit van angst en depressie bij de ziekte van Parkinson, is de gevonden relatie tussen impulsieve-compulsieve gedragingen en angst niet verrassend. Net zoals bij depressie en impulscontrolestoornissen (Vriend e.a. 2014), lijken angst en impulscontroleproblematiek twee zijden van dezelfde medaille te zijn. Zo is impulscontroleproblematiek een beruchte bijwerking van dopamineagonisten, maar kan het staken van dopamineagonisten ook leiden tot een toename van angst (Rabinak & Nirenberg 2010).

In de klinische praktijk zien wij dat angst- en depressieve klachten door sommige individuen met de ziekte van Parkinson tegengegaan worden door toe te geven aan impulsieve-compulsieve gedragingen, wat tijdelijk een prettig gevoel veroorzaakt. Op het moment dat de dopamineagonist gestaakt wordt en de impulscontrolestoornis verdwijnt, wordt vaak een acute, forse toename van de onderliggende angst of depressie gezien. Impulscontrolestoornissen angst zijn dus mogelijk communicerende vaten, waarbij een afname van de ene stoornis leidt tot een toename van de ander.

Cognitieve stoornissen zijn een risicofactoren voor angstklachten bij mensen met de novo ziekte van Parkinson. Bij parkinsongerelateerde cognitieve achteruitgang staan executieve functiestoornissen op de voorgrond (Litvan e.a. 2011). Deze gaan gepaard met een verminderd vermogen om onvoorziene gebeurtenissen, drukke situaties en complexe taken te overzien, wat kan leiden tot angst. Dit verklaart mogelijk waarom rivastigmine een positief effect kan hebben op angst bij mensen met de ziekte van Parkinson en lichte cognitieve stoornissen (Mamikonyan e.a. 2015).

Beide longitudinale studies toonden aan dat slaapstoornissen een risicofactor zijn voor angst en depressie bij de novo ziekte van Parkinson. Onderzoek bij mensen zonder de ziekte van Parkinson toont aan dat een verstoorde slaap kan leiden tot veranderingen in de emotionele reactiviteit, wat de ontwikkeling van angst en depressie faciliteert (Baglioni e.a. 2010).

Omgekeerd bleken ernstiger symptomen van angst en depressie ook een risicofactor te zijn voor het krijgen van insomnie bij de ziekte van Parkinson. Een verklaring hiervoor is dat angst en depressie gepaard gaan met een staat van arousal, wat insomnie in de hand kan werken (Riemann e.a. 2010). Op basis van onze bevindingen concluderen wij dat de relatie tussen insomnie en depressie/angst bij de ziekte van Parkinson bidirectioneel is, waarbij zowel angst en depressie als insomnie een neerwaartse

spiraal kunnen veroorzaken, waarbij de ene klacht de andere veroorzaakt of onderhoudt.

Naar verwachting zal de wijze waarop slaapproblemen, angst en depressie zich ontwikkelen, variëren van patiënt tot patiënt. Om meer inzicht te krijgen in het individuele beloop, kunnen  $n = 1$ -studies, waarbij longitudinale associaties tussen symptomen onderzocht worden, nuttig zijn. Van der Velden e.a. (2018) hebben recent een netwerkanalyse verricht op data die middels de *experience sampling method* verzameld waren bij een individu met de ziekte van Parkinson, om de temporele associaties tussen motorische symptomen en stemming te onderzoeken. Dit type analyse zou ook gebruikt kunnen worden om zicht te krijgen op de wijze waarop insomnie of neuropsychiatrische stoornissen zich ontwikkelen bij individuen met de ziekte van Parkinson, wat aangrijpingspunten kan bieden voor een meer gepersonaliseerde behandeling.

### Klinische implicaties

Ons onderzoek laat een overlap, comorbiditeit en interactie tussen angst, depressie, slaapproblemen en andere parkinsongerelateerde symptomen zien. De symptomatische overlap tussen neuropsychiatrische en andere parkinsongerelateerde symptomen kan leiden tot onderdiagnostiek, bijvoorbeeld als de neuroloog somatische angst-equivalenten onterecht toeschrijft aan autonome functiestoornissen. Een blik door een puur psychiatrische bril brengt echter weer het risico van overdiagnostiek en -behandeling met zich mee. Zo kan aan wearing-off gerelateerde angst in de spreekkamer makkelijk verward worden met een paniekstoornis. De eerste stap in de behandeling van wearing-offgerelateerde angst betreft echter niet de start van een antidepressivum of psychotherapie, maar het optimaliseren van de dopaminerge medicatie. Kennis over zowel de motorische als niet-motorische aspecten van de ziekte en de werking van dopaminerge medicatie is dus een vereiste voor een psychiater die mensen met de ziekte van Parkinson behandelt.

Niet alleen de neuroloog en psychiater, maar ook paramedici hebben een belangrijke rol bij de behandeling van mensen met de ziekte van Parkinson. Zo kunnen interventies vanuit diverse disciplines bijdragend zijn bij iemand met de ziekte van Parkinson en valangst: de fysiotherapeut kan oefeningen geven om de balans te verbeteren, de ergotherapeut kan een rollator aanmeten, en de psycholoog kan middels psychotherapie angst en vermijding verminderen. Een goede afstemming van de diverse betrokken (para)medici is dus noodzakelijk voor een efficiënte en effectieve behandeling.

Dit proefschrift, waarin de complexe relaties tussen angst, depressie, slaapproblemen, en andere (niet-)motorische symptomen van de ziekte van Parkinson zijn beschreven,

onderstreept het belang van een multidisciplinaire benadering bij de diagnostiek en behandeling van mensen met de ziekte van Parkinson.

Het aantal behandelstudies gericht op angst bij de ziekte van Parkinson is zeer beperkt; ten tijde van dit schrijven was er slechts één gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT) verricht: de BEWARE-pilotstudie van onze eigen onderzoeksgroep, naar de effectiviteit van een geïntegreerde fysiotherapeutische en psychologische behandeling voor wearing-offgerelateerde angst bij mensen met de ziekte van Parkinson (Ghielen e.a. 2015). Meer onderzoek naar behandelopties voor angst bij de ziekte van Parkinson is dan ook noodzakelijk.

De resultaten van dit proefschrift suggereren dat slaapproblemen en cognitieve stoornissen bijdragen aan het ontstaan van angstklachten, wat aangrijpingspunten voor behandeling of preventie kan bieden. Zo zou behandeling van insomnie met cognitieve gedragstherapie mogelijk kunnen voorkomen dat iemand met de ziekte van Parkinson en slaapproblemen angstklachten krijgt. Ook de start van rivastigmine of cognitieve training zou bij mensen met de ziekte van Parkinson en beginnende cognitieve achteruitgang mogelijk kunnen leiden tot een afname van angst.

Onze onderzoeksgroep verricht momenteel een RCT genaamd *CogTips*, waarin de effectiviteit van een online cognitieve training op het cognitief functioneren en vertraging van de cognitieve achteruitgang bij mensen met de ziekte van Parkinson wordt onderzocht, evenals de invloed van deze verbetering op neuropsychiatrische symptomen.

### Methodologische beperkingen

De beschreven studies hebben diverse methodologische beperkingen. Zoals we reeds noemden, hebben meetinstrumenten voor angst en depressie een beperkte validiteit bij mensen de ziekte van Parkinson (Leentjens e.a. 2008; Martinez-Martin e.a. 2016), wat zowel tot een onder- als tot overschatting van de resultaten geleid kan hebben.

Daarnaast is de generaliseerbaarheid van onze resultaten beperkt ten gevolge van de in- en exclusiecriteria van onze onderzoekspopulaties. Door de exclusie van mensen die antidepressiva, benzodiazepines of parkinsonmedicatie gebruiken, kunnen onze resultaten niet gegeneraliseerd

worden naar mensen in een verder gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson, of met ernstiger neuropsychiatrische symptomen.

Ten slotte kwamen in het PPMI-cohort angst- en depressieve klachten minder frequent voor dan in andere prevalentiestudies bij mensen met de ziekte van Parkinson (Broen e.a. 2016; Reijnders e.a. 2008), wat een selectiebias bij PPMI suggereert.


### CONCLUSIE

De resultaten van dit proefschrift wijzen op een symptomatische overlap tussen angst, motorische symptomen en autonome functiestoornissen bij mensen met de ziekte van Parkinson. Daarnaast is er sprake van comorbiditeit van angst, depressie en impulsieve-compulsieve gedragingen. Deze overlap en comorbiditeit onderstrepen het belang van een multidisciplinaire aanpak van de behandeling van mensen met de ziekte van Parkinson, waarbij neuroloog, psychiater en paramedici nauw samenwerken in de diagnostiek en de behandeling.

Cognitieve functiestoornissen en een REM-slaapgedragstoornis zijn risicofactoren voor het ontstaan van angstklachten. De relatie tussen insomnie en symptomen van angst en depressie is bidirectioneel; zowel angst en depressie als insomnie lijken een neerwaartse spiraal te kunnen veroorzaken. Deze bevindingen bieden aangrijpingspunten voor nieuwe behandelvormen en preventie van angst, depressie en slaapproblemen bij de ziekte van Parkinson.

### NOOT

1 Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur, *Shedding light on anxiety, depressive and sleep disorders in Parkinson's disease*, verdedigd op 1 februari 2019 aan de Vrije Universiteit Amsterdam (<http://hdl.handle.net/1871/55907>).

 Het beschreven onderzoek is financieel mede mogelijk gemaakt door onderzoeksubsidies van Hersenstichting Nederland (fellowship F2011(1)-03, aan prof. dr. van den Heuvel), Stichting Parkinson Fonds (aan prof. dr. van der Werf/prof. dr. van den Heuvel) en de Parkinson Vereniging (aan prof. dr. van den Heuvel/prof. dr. van der Werf).



## LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: APA; 2013.
- Baglioni C, Spiegelhalter K, Lombardo C, Riemann D. Sleep and emotions: A focus on insomnia. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 227-38.
- Balestrino R, Martinez-Martin P. Reprint of 'neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in parkinson's disease'. *J Neurol Sci* 2017; 374: 3-8.
- Beck A, Epstein N, Brown G, Steer R. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-7.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
- Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray A, Himelhoch S. Antidepressive treatments for parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 833-42.
- Borek L, Kohn R, Friedmann J. Mood and sleep in parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 958-63.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos R, Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Broen MP, Narayan NE, Kujif ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2016; 31: 1125-33.
- Brown R, Landau S, Hindle J, Playfer J, Samuel M, Wilson K, e.a. Depression and anxiety related subtypes in parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 803-9.
- Buoli M, Caldiroli A, Altamura A. Psychiatric conditions in parkinson disease. A comparison with classical psychiatric disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016; 29: 72-91.
- Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2001; 32: 23-33.
- Caillava-Santos F, Margis R, de Mello Rieder C. Wearing-off in parkinson's disease: Neuropsychological differences between on and off periods. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1175-80.
- Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, Bonuccelli U. Impulse control disorders in parkinson's disease: Definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S111-5.
- Chahine L, Amara A, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev* 2017; 35: 33-50.
- Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. New Jersey: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63; 293-304.
- Ghielen I, van den Heuvel O, de Goede C, Houniet-de Gier M, Collette E, Burgers-Bots I, e.a. Beware: Body awareness training in the treatment of wearing-off related anxiety in patients with Parkinson's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 283.
- Giladi N, Hausdorff J. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 173-6.
- Goetz C, Tilley B, Shaftman S, Stebbins G, Fahn S, Martinez-Martin P, e.a. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23: 2129-70.
- Leentjens A, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard I, Starkstein S, e.a. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23: 2015-25.
- Litvan I, Goldman J, Tröster A, Schmand B, Weintraub D, Petersen R, e.a. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement disorder society task force guidelines. *Mov Disord* 2011; 27: 349-56.
- Mamikonyan E, Xie S, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Mov Disord* 2015; 30: 912-8.
- Martinez-Martin P, Leentjens A, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri K, Schrag A, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 270-9.
- Matthews H, Stamford J, Saha R, Martin A, group O-Pss. Exploring issues around wearing-off and quality of life: The off-park survey of people with Parkinson's disease and their care partners. *J Parkinsons Dis* 2015; 5: 533-9.
- Moonen A, Wijers A, Leentjens A, Christine C, Factor S, Juncos J, e.a. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2014; 20: 644-6.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, e.a. The Montreal Cognitive Assessment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-9.
- Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* 2011; 95: 629-35.
- Pontone G, Williams J, Bassett S, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-61.

- Rabinak C, Nirenberg M. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 58-63.
- Reijnders J, Ehrst U, Weber W, Aarsland D, Leentjens A. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-9.
- Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, e.a. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 19-31.
- Rutten S. Shedding light on anxiety, depressive and sleep disorders in Parkinson's disease. [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2019. <http://hdl.handle.net/1871/55907>
- Rutten S, Ghielen I, Vriend C, Hoogendoorn AW, Berendse HW, Leentjens AF, e.a. Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 21: 189-93.
- Rutten S, van der Ven P, Weintraub D, Pontone G, Leentjens A, Berendse H, e.a. Predictors of anxiety in early-stage Parkinson's disease - results from the first two years of a prospective cohort study. *Parkinsonism Relat Disord* 2017a; 43: 49-55.
- Rutten S, Vriend C, van den Heuvel OA, Smit JH, Berendse HW, van der Werf YD. Bright light therapy in Parkinson's disease: An overview of the background and evidence. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 767105.
- Rutten S, Vriend C, van der Werf Y, Berendse H, Weintraub D, van den Heuvel O. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naive Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017b; 39: 31-6.
- Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri K. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S41-6.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 193-7.
- Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory STAI (form Y). Palo Alto: Mind Garden; 1983.
- Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen J, e.a. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005; 20: 726-33.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 377-82.
- Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, Tremblay L, Broussolle E. Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's disease: Implication for treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 76.
- van den Heuvel O, van der Werf Y, Groenewegen J, Foncke E, Berendse H. Impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson en de relatie tot andere stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum. *Ned Tijdschr Psychiatr* 2011; 4: 211-22.
- van der Velden R, Mulders A, Drukker M, Kuijff M, Leentjens A. Network analysis of symptoms in a Parkinson patient using experience sampling data: An n=1 study. *Mov Disord* 2018; 33: 1938-44.
- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; 19: 1306-12.
- Vriend C, Pattij T, van der Werf Y, Voorn P, Booij J, Rutten S, e.a. Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: Two sides of the same coin? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 60-71.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 178-83.
- Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, e.a. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med* 2013; 52: 539-45.
- Yesavage J, Brink T, Rose T, Lum O, Huang V, Adey M, e.a. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49.

## SUMMARY

# Anxiety, depression and sleep disorders in Parkinson's disease: a complex interaction between body and mind

S. RUTTEN, C. VRIEND, H.W. BERENDSE, Y.D. VAN DER WERF, O.A. VAN DEN HEUVEL

**BACKGROUND** Anxiety and depression in Parkinson's disease (PD) are often unrecognized, partially due to a complex relationship with sleep disorders and other PD-related symptoms.

**AIM** To gain more insight in anxiety, depression and sleep disorders in PD, their reciprocal interaction and relationship with other (non)motor symptoms.

**METHOD** With three epidemiological studies in this thesis article we describe: the symptom dimensions of anxiety, motor symptoms and autonomic failure; predictors of the course of anxiety; and the temporal relationship between anxiety, depression and insomnia in PD.

**RESULTS** Anxiety in PD has one affective and various somatic symptom dimensions. There is a symptomatic overlap between anxiety and symptoms of motor and autonomic dysfunctions. Anxiety, depression and impulsive-compulsive behaviors in de novo PD show a parallel course. Cognitive dysfunctions and REM-sleep behaviour disorder are risk factors for anxiety in PD patients. The relationship between insomnia and anxiety and depression is bi-directional.

**CONCLUSION** There is an overlap, co-morbidity and interaction between anxiety, depression, sleep disorders and (non)motor symptoms, which warrants a multi-disciplinary approach to PD. Sleep disorders and cognitive dysfunctions may provide starting points for treatment and preventions of anxiety in PD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)1, 62-72

**KEY WORDS** anxiety, depression, neuropsychiatry, Parkinson's disease, sleep disorders