

## **VERSLECHTERING VAN CIRCADIANE RITMES IN DE VROEGE STADIA VAN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER EN DE PREVENTIEVE EFFECTEN VAN LICHT**

De ziekte van Alzheimer (AD) wordt vooral geassocieerd met geheugenproblemen maar gaat ook gepaard met vele gedragssymptomen, zoals stoornissen in het slaap-waak ritme en stemmingsproblemen, die veelal gekoppeld zijn aan het circadiane (circa = ongeveer; dies = dag) systeem. Circadiane ritmes (dag-nacht ritmes) worden aangestuurd door de suprachiasmatische nucleus (SCN), oftewel de biologische klok. Deze bevindt zich in een hersenkern met een eigen, intern, ritme van iets langer dan 24 uur die vooral door de aan- of afwezigheid van daglicht wordt gesynchroniseerd met het dag-nacht ritme van onze aarde. Met het ouder worden, en vooral bij dementerenden, vervalt de regelmaat van onze circadiane ritmes; de belangrijkste oorzaak hiervoor is de afname van de sturende (pacemaker) functie van de SCN. Het is aannemelijk dat de SCN bij demente ouderen door extra licht zijn pacemakerfunctie beter in stand zou kunnen houden, hetgeen het functioneren van het circadiane systeem ten goede zou komen. De patiënt zou hierbij veel baat hebben, omdat de fysiologische en gedragsmatige processen gekoppeld aan het circadiane systeem dan goed blijven werken. Een dergelijke lichtinterventie zou zo vroeg mogelijk gestart moeten worden om eventuele verergering van de symptomen tegen te gaan.

**Hoofdstuk 2** beschrijft het protocol waarbij lichttherapie werd toegepast bij thuiswonende ouderen met geheugenproblemen die veroorzaakt werden door de vroege stadia van AD, of door omstandigheden die het risico op het ontwikkelen van AD verhogen. Deelnemers ontvingen óf een placebo (met normale lichtniveaus), óf een actieve (met sterk verhoogde lichtniveaus) lamp. Een follow-up van maximaal vier halfjaarlijkse metingen volgde voor alle deelnemers. Bij gezonde ouderen werd ook eenmaal een meting gedaan, voor het verkrijgen van referentiewaarden. De primaire onderzoeksvraag van deze dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde klinische trial was het onderzoeken van de effecten van licht op depressieve symptomen. Als secundaire onderzoeksvragen werden de effecten op slaap, cognitie en zorglast onderzocht. Ook werd de hypothese dat de effecten van licht bereikt werden door de werking van licht op het circadiane systeem getoetst.

**Hoofdstuk 3** bespreekt de uitkomsten van de primaire onderzoeksvraag. Bij de eerste meting (voor aanvang van de therapie) bleek dat de ouderen met geheugenklachten meer depressieve klachten rapporteerden dan de gezonde ouderen. Er bleek geen verschil in de cortisolspiegels, een hormoon dat een verstoord ritme vertoont in depressie en AD, van deze twee groepen. In de loop der tijd bleek dat de lichtinterventie de stemming verbeterde bij de deelnemers die een actieve lamp gebruikten, vergeleken met de placebo-situatie. De cortisolspiegels in de placeboconditie stegen, terwijl de deelnemer die de actieve lamp gebruikten geen verandering liet zien. De conclusie is dat langdurige lichttherapie een positieve werking heeft op depressieve symptomen en cortisolspiegels bij thuiswonende ouderen met geheugenklachten.

Langdurige lichtinterventies gaan gepaard met vele praktische uitvoeringsvraagstukken, die doorslaggevend kunnen zijn wat betreft de bereidwilligheid om de behandeling te volgen en voor de acceptatie van de behandeling. Aan het einde van de lichttherapie-studie werd de deelnemers en hun primaire mantelzorgers gevraagd een vragenlijst in te vullen. De uitkomsten worden beschreven in **hoofdstuk 4**. De deelnemers en de mantelzorgers gaven aan dat zij de gebruikte toepassing van lichttherapie maar beperkt belastend achtten voor hun dagelijkse leven en dat er zeer weinig nadelige effecten te merken waren. De belangrijkste uitkomst was dat lichttherapie niet alleen biologische effecten zou moeten nastreven, maar dat er ook rekening moet worden gehouden met het uiterlijk van de lamp en het soort licht dat deze verspreidt. Om teleurstellingen omtrent het effect van deze therapie te voorkomen zouden patiënten en hun mantelzorgers van te voren goed voorgelicht moeten worden over het feit dat eventuele verbeteringen geleidelijk zullen ontstaan en klein zullen blijven.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of er een discrepantie is tussen subjectieve beschrijvingen en objectieve metingen van slaap in de vroege en de meer gevorderde stadia van AD en of deze anders zijn dan bij gezonde ouderen. Vergeleken met de gezonde ouderen rapporteerden de AD patiënten minder vaak slaapklachten, terwijl objectief juist slechtere slaap werd gevonden. In het algemeen was de voorspellende waarde van slaapvragenlijsten klein, vooral in de patiëntengroep. Een objectieve maat om slaap te meten zou essentieel kunnen zijn om te voorkomen dat slaapproblemen onopgemerkt blijven.

In **hoofdstuk 6** is bestudeerd of het dag-nacht ritme van de huidtemperatuur bij patiënten met AD verband hield met slaperigheid overdag en met de slaap tijdens de nacht. Veranderingen in het dag-nacht ritme van huidtemperatuur bij patiënten met AD werden niet eerder onderzocht. De romp van AD patiënten had een significant hogere huidtemperatuur, terwijl de temperatuur van de handen en de voeten niet verschilde met die van gezonde ouderen. In beide groepen was een hogere huidtemperatuur van de romp gerelateerd aan een hogere graad van slaperigheid overdag en was er een verband tussen een hogere huidtemperatuur 's nachts en een betere slaapkwaliteit.

Ondanks dat de primaire hypothese - dat langdurige lichttherapie depressieve symptomen kan verlagen - kon worden bevestigd, kon niet worden vastgesteld dat lichttherapie cognitieve achteruitgang of zorglast kan verhelpen. Wel werd er een kleine verbetering qua slaap gevonden, maar niet in het slaap-waak ritme. De laatste hypothese, dat het effect van licht werd bereikt via het circadiane systeem, kon maar gedeeltelijk worden onderbouwd. Ondanks het positieve effect dat werd gevonden met betrekking tot de cortisolspiegels, konden we niet bevestigen dat dit inderdaad de reden was voor het effect op de stemming.

De 'output' signalen van het circadiane systeem bleken zich in verschillende stadia van disintegratie te bevinden tijdens de vroege stadia van AD. Er werden wel duidelijke verschillen tussen gezonde ouderen en AD patiënten waargenomen wat betreft temperatuurritmes, maar niet in hun slaap-waak ritme. Deze variabiliteit kan worden verklaard door de degeneratie van de SCN enerzijds, en door compensatiemechanismen in het circadiane systeem anderzijds, bijvoorbeeld doordat perifere klokken in organen een meer prominente rol kunnen krijgen als de SCN zijn pacemakerfunctie niet meer naar behoren kan vervullen. Afhankelijk van welke compensatiemechanismen betrokken zijn, zouden verschillende gedrag- en fysiologische ritmes verschillend kunnen aftakelen.

Bij de implementatie van lichttherapie zou rekening moeten worden gehouden met het feit dat het beloop van AD een balans kent tussen een circadiaan systeem dat toereikend functioneert en een extra synchroniserende agent overbodig maakt en een systeem dat te ver is afgetakeld om nog te kunnen worden gereactiveerd. Het kan zijn dat de tijd en de duur dat lichttherapie werkt beperkt is en dat deze tijd en duur kan verschillen voor, bijvoorbeeld, depressie en slaap. Preventieve lichttherapie zou daarom het meest effectief zijn als er zo vroeg mogelijk mee begonnen zou worden, zelfs al vóórdat AD merkbaar is, ondanks de minimale toegevoegde waarde voor het circadiane systeem op dat moment. Een dergelijke strategie zal zeker de optimale implementatietijd(en) omvatten, waardoor het risico op het ontwikkelen van circadiane stoornissen wordt verminderd. Het zou in dat geval wel even kunnen duren voordat de effecten van preventieve lichttherapie merkbaar worden. Wanneer pas later in het dementieproces met lichttherapie wordt begonnen, zijn de effecten misschien sneller merkbaar, maar op de lange duur waarschijnlijk minder effectief.