

University of Groningen

Motor and non-motor symptoms in cervical dystonia

Smit, Marenka

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Smit, M. (2017). *Motor and non-motor symptoms in cervical dystonia: a serotonergic perspective*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

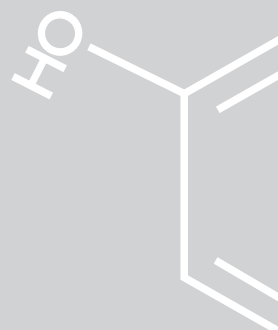
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse Samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Cervicale dystonie (CD) is een bewegingsstoornis die wordt gekarakteriseerd door aanhoudende of intermitterende spiercontracties van de nek en schouder spieren. Door deze ongecontroleerde spiercontracties ontstaat er een afwijkende houding en bewegingen van de nek en van het hoofd. CD is de meest voorkomende vorm van dystonie, met een geschatte prevalentie van 28-138 per miljoen mensen. Dit betekent dat er in Nederland ongeveer 8000 patiënten zijn met CD.

Zodra CD zich manifesteert, gemiddeld rond de leeftijd van 40-60 jaar, kunnen de motore symptomen de eerste twee tot vijf jaar verergeren. Na deze fase wordt meestal een stabiele situatie bereikt. Een veel voorkomend verschijnsel is dat patiënten met CD de motore symptomen kunnen verlichten door slechts licht de wang of kin aan te raken, ook wel genoemd de 'geste antagonistique'.

Naast de kenmerkende motore verschijnselen van het draaien van hoofd en nek komen ook niet-motore verschijnselen vaak voor bij patiënten met CD. Voorbeelden van niet-motore symptomen (NMS) zijn psychiatrische klachten, zoals angst en depressie, maar ook pijn, vermoeidheid en slaapproblemen.

Van de NMS in CD is psychiatrische co-morbiditeit het meest beschreven. De prevalentie van psychiatrische stoornissen in CD kan oplopen tot 90%. Dit is een stuk hoger dan de prevalentie in de algemene Nederlandse bevolking, welke wordt geschat op ongeveer 35%. Voorgaande studies naar het voorkomen van psychiatrische symptomen bij CD waren moeilijk vergelijkbaar door verschillende gebruikte methodes. Vaak werd slechts naar een beperkt aantal psychiatrische stoornissen gekeken en was er geen goede motore score van de patiënten.

Hoe vaak andere NMS voorkomen bij CD is minder goed bekend. Er zijn slechts enkele onderzoeken naar symptomen als pijn, slaapproblemen en vermoeidheid, en vaak werd niet goed gecorrigeerd voor de invloed van psychiatrische co-morbiditeit op deze klachten. Het is namelijk goed voorstelbaar dat een CD patiënt met een depressie ook hoger zal scoren op een klachtenlijst naar vermoeidheid of slaapproblemen. In dat geval betreft het een secundair symptoom en niet een klacht die bestaat als onderdeel van het fenotype van dystonie.

Een belangrijk gegeven is dat juist NMS, en met name de psychiatrische co-morbiditeit, een belangrijke bijdrage leveren aan de verminderde kwaliteit van leven van CD patiënten. Opvallend in studies is dat de motore klachten veel minder invloed op de kwaliteit van leven in CD patiënten hebben dan de psychiatrische klachten.

Hoe CD ontstaat is nog grotendeels onbekend. Waarschijnlijk spelen de basale kernen (basale ganglia) in het centrale deel van de hersenen een belangrijke rol. De functie van de basale kernen is belangrijk bij het controleren en de fijne afstemming van bewegingen. Dit speelt zich af in een netwerk dat de samenwerking verzorgt met andere delen van de hersenen zoals de motorische schors en de kleine hersenen. De communicatie in dit netwerk wordt in belangrijke mate geregeld door boodschapperstoffen, zogenaamde neurotransmitters. Een verandering in de balans van neurotransmitters in de hersenen zou een belangrijke rol kunnen spelen in het ontwikkelen van dystonie.

Een andere ziekte waarin een verstoring van neurotransmitters een belangrijke rol speelt is de ziekte van Parkinson. Hier betreft het voornamelijk een tekort aan de neurotransmitter dopamine. Dopamine speelt ook een rol bij dystonie, maar het is onwaarschijnlijk dat er bij dystonie sprake is van veranderingen in één type neurotransmitter. Het is meer waarschijnlijk dat er een verandering in de balans is van verschillende neurotransmitters. Er zijn aanwijzingen dat bij dystonie ook de neurotransmitters serotonine en acetylcholine een rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Een extra argument hiervoor is de hoge prevalentie psychiatrische co-morbiditeit in dystonie patiënten. Het is bekend dat veranderingen in serotonine een belangrijke rol spelen bij psychiatrische stoornissen zoals depressie en angst. Daarnaast speelt serotonine ook een rol in andere veel voorkomende NMS in CD, zoals pijn en vermoeidheid. De frequent voorkomende NMS in dystonie ondersteunen dus de hypothese dat serotonine een rol speelt in het ontstaan van dystonie.

In de eerste hoofdstukken van dit proefschrift richten we ons op het voorkomen van NMS in CD. We onderzoeken hoe vaak NMS in een groep van CD patiënten voorkomen en vergelijken de uitkomst met een groep gezonde controles. Daarnaast kijken we naar de invloed van zowel de motore als NMS op de kwaliteit van leven in CD patiënten. In het tweede deel van het proefschrift gebruiken we Positron Emissie Tomografie (PET) om met de ¹¹C gelabelde tracer DASB cerebrale veranderingen in het serotonerge systeem bij CD te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 2** hebben wij onderzoek gedaan naar psychiatrische co-morbiditeit bij 50 patiënten met CD en 50 controles. Hierbij beoordeelden we de prevalentie van psychiatrische stoornissen, de ernst ervan en het moment van ontstaan van psychiatrische klachten ten opzichte van motore symptomen. Daarnaast hebben we de invloed van motore en niet-motore symptomen op de kwaliteit van leven onderzocht.

In de patiënten groep bleek 64% te voldoen aan de criteria van tenminste één psychiatrische stoornis, ten opzichte van 28% in de controle groep. Daarnaast waren de bestaande psychiatrische klachten in de patiënten groep significant ernstiger vergeleken met de controles. Logischerwijs kan gedacht worden dat psychiatrische stoornissen het gevolg zijn van de motore symptomen, mede gezien de pijn en schaamte die de dystonie met zich meebrengt. Echter, de hoge prevalentie van psychiatrische klachten voor het ontstaan van

motore klachten (20 patiënten) pleit ervoor dat psychiatrische stoornissen onderdeel zijn van het fenotype van dystonie. Aangezien de motore symptomen nog niet aanwezig waren op dat moment van ontstaan van de psychiatrische stoornis, kan deze simpelweg dus ook niet de consequentie zijn van de motore problemen. Een kanttekening hierbij is wel dat het een retrospectief onderzoek betreft, waardoor harde conclusies niet getrokken kunnen worden.

Een volgende belangrijke bevinding van dit onderzoek was dat psychiatrische klachten de belangrijkste voorspeller zijn van een verminderde kwaliteit van leven in patiënten met CD. De ernst van motore klachten had geen invloed op kwaliteit van leven. Deze bevinding benadrukt het belang van screening naar psychiatrische stoornissen bij dystonie patiënten in de dagelijkse praktijk. Op dit moment bestaat de behandeling van dystonie patiënten voornamelijk uit het symptomatisch behandelen van motore symptomen door middel van injecties met botuline toxine in de aangedane spieren. Uit ons onderzoek blijkt echter dat behandeling van psychiatrische co-morbiditeit een erg belangrijke bijdrage zou kunnen leveren aan een betere kwaliteit van leven van CD patiënten.

In **Hoofdstuk 3** is verder ingegaan op de prevalentie, ernst en invloed op kwaliteit van leven van de NMS vermoeidheid, overmatige slaperigheid en verminderde slaap kwaliteit. Een probleem bij onderzoek naar vermoeidheid en slaap stoornissen is de hoge correlatie tussen deze stoornissen en psychiatrische stoornissen en pijnklachten. Bovendien overlappen vragenlijsten naar deze stoornissen elkaar gedeeltelijk. Het is ook onbekend welke invloed de ernst van de motore symptomen op vermoeidheid en slaapstoornissen heeft. Daarom is het belangrijk om alle aspecten zoals vermoeidheid, slaapstoornissen, psychiatrische co-morbiditeit en ernst van de motore klachten tegelijkertijd systematisch te onderzoeken.

Uit ons onderzoek is gebleken dat, ook na correctie voor psychiatrische co-morbiditeit, patiëntensignificanterstigerevermoeidheidsklachtenhebbendancontroleproefpersonen. Slaap gerelateerde klachten waren wel sterk geassocieerd met psychiatrische co-morbiditeit en pijn. Deze resultaten suggereren dat vermoeidheidsklachten, net als de psychiatrische stoornissen, onderdeel zijn van het fenotype van dystonie. Het onderscheid tussen een primair of secundair symptoom is belangrijk, omdat primaire symptomen meer duidelijkheid kunnen geven over het ontstaan van dystonie. Vermoeidheidsklachten, als primair symptoom van dystonie, wijzen bijvoorbeeld op disfunctie van netwerken tussen de basale kernen, de thalamus en de motorische hersenschors.

Daarnaast bleek uit dit onderzoek dat naast psychiatrische co-morbiditeit, vermoeidheid en slaapproblemen een belangrijke invloed hebben op een verminderde kwaliteit van leven. Wat betreft de vermoeidheid en slaap problemen betrof dit voornamelijk de domeinen fysiek functioneren, mentale gezondheid en vitaliteit als onderdeel van kwaliteit van leven. Naast psychiatrische co-morbiditeit, vermoeidheid en slaap stoornissen komen ook andere (minder vaak voorkomende) NMS voor bij dystonie patiënten. De uitgebreidheid en ernst

van dit bredere klachterspectrum is echter nog nauwelijks onderzocht. In **Hoofdstuk 4** hebben we middels een uitgebreide lijst met verschillende NMS onderzoek gedaan naar het voorkomen van deze additionele klachten. Hiervoor hebben we een eerder voorgestelde NMS vragenlijst verder uitgebreid en afgenomen bij de patiënten met CD. Onze scorelijst bleek een waardevolle manier om systematisch verschillende NMS te onderzoeken. 95% van de onderzochte patiënten gaf aan last te hebben van tenminste één NMS, met een gemiddeld aantal klachten van 6,5 (range 0-13, max. 15). Patiënten werd ook gevraagd om een top vijf te maken van meest vervelende motore en niet-motore klachten. Uit deze lijst kozen patiënten het vaakst voor trillen en schudden van het hoofd, pijn, slaap problemen, vermoeidheid en beperkingen in het dagelijks leven (zoals moeite met stofzuigen, boodschappen doen) als meest vervelende klachten. Opnieuw bleken juist de NMS de belangrijkste voorspeller van een verminderde kwaliteit van leven.

In het vervolg van dit proefschrift staat de rol van serotonine in het ontstaan van dystonie centraal, gerelateerd aan zowel motore als niet-motore symptomen.

In **hoofdstuk 5** wordt een samenvatting gegeven van de bestaande literatuur over de rol van serotonine in verschillende vormen van dystonie. Deze systematische review leidde tot twee hoofdbevindingen. Ten eerste werd in de verschillende vormen van dystonie een verlaagde hersenvocht concentratie van 5-hydroxyindol azijnzuur (5-HIAA) gevonden. 5-HIAA is het afbraakproduct van serotonine, en vormt een van de meest betrouwbare metingen van het serotonerg systeem. Een verlaagde waarde van 5-HIAA suggereert een veranderde aanmaak en/of gebruik van serotonine in patiënten met dystonie. Ten tweede, medicatie met effect op het serotonerg systeem bleek enerzijds dystonie te kunnen verbeteren, maar anderzijds ook uit te kunnen lokken. Het uiteindelijke effect is waarschijnlijk afhankelijk van verschillende factoren, zoals het specifieke aangrijpingspunt op het serotonerg systeem, het type dystonie, de leeftijd waarop behandeling werd aangevangen en de duur van de behandeling.

Naast bovenstaande bevindingen komt uit de review vooral naar voren hoe complex het serotonerg systeem is en wat de nadelen zijn van gebruikte analyse methoden. Vanuit de raphe kernen (raphe nuclei), gelegen in de hersenstam, ontspringen 300.000 serotonerge projecties naar verschillende delen van de hersenen en richting het ruggenmerg. Deze serotonerge projecties hebben een belangrijke functie in onder andere motore activiteit, stemming, cognitieve functies, slaap, pijn en autonome stoornissen. In de cellen van het serotonerg systeem wordt serotonine gemaakt vanuit tryptofaan, een basisbestanddeel dat wordt opgenomen uit de voeding. Na aanmaak wordt serotonine afgegeven in de synapsspleet tussen twee opeenvolgende zenuwcellen. In de synapsspleet regelen verschillende receptoren de activiteit van het serotonerg systeem. Nadat serotonine aan deze receptoren een signaal heeft doorgegeven wordt het of afgebroken door monoamino-oxidase A (MAO-A), of heropgenomen door de cel met behulp van een zogenaamde serotonine transporter (SERT).

In eerder gepubliceerde literatuur werd meestal onderzoek gedaan naar de waarde van het afbraakproduct van serotonine in hersenvocht. Dit geeft echter slechts een schets van de dynamische situatie die in de hersenen plaatsvindt. Harde conclusies over een rol van serotonine bij dystonie kunnen uit voorgaand onderzoek dus niet getrokken worden.

Een beeldvormende techniek die het mogelijk maakt om de activiteit van verschillende neurotransmitters in de hersenen zelf te onderzoeken is Positron Emissie Tomografie (PET). Met deze techniek kan door middel van toediening van een bepaalde tracer bijvoorbeeld een specifiek onderdeel van het serotonerg systeem onderzocht worden.

Door PET te gebruiken met de tracer [¹¹C]DASB hebben we in **Hoofdstuk 6** onderzoek gedaan naar de rol van de serotonine transporter bij het optreden van CD symptomen. Zoals eerder beschreven neemt de serotonine transporter serotonine op vanuit de synapsspleet en brengt het terug in de zenuwcel. Op deze manier bepaalt de serotonine transporter voor een belangrijk deel de activiteit van serotonine in de synapsspleet en hoeveel andere receptoren geactiveerd kunnen worden. [¹¹C]DASB is een radioactieve tracer die specifiek en selectief bindt aan de serotonine transporter. Deze tracer werd toegediend bij 14 CD patiënten en 14 controles, waarna de binding aan de serotonine transporter werd berekend.

Uit ons onderzoek bleek in de CD groep een significante correlatie tussen verhoogde SERT binding in de raphe kernen en de ernst van de motore symptomen, de pijn en de slaapproblemen. Dit, tezamen met een trend tot een verhoogde binding in de raphe kernen in CD patiënten ten opzichte van gezonde controles, suggereert een verhoogde activiteit van het serotonerg systeem bij patiënten met dystonie.

In de projectie gebieden vanuit de raphe kernen, zoals het putamen, werd juist een trend tot een verlaagde binding gezien. Het putamen is onderdeel van de basale kernen en speelt een belangrijke rol in het ontstaan van dystonie.

Met dit onderzoek verkregen we steun voor onze hypothese dat een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme aan de basis ligt van motore en niet-motore symptomen in CD. We hebben zeer gedetailleerd gekeken naar de serotonine transporter, wat echter als consequentie had dat de dynamiek met andere delen van het serotonerg systeem en de interactie met andere neurotransmitters niet opgehelderd kon worden. In toekomstige studies zou het interessant zijn om onderzoek naar de serotonine transporter te combineren met andere serotonerge receptoren of andere neurotransmitters zoals dopamine en acetylcholine.

Het laatste hoofdstuk in dit proefschrift beschrijft regionale veranderingen in hersenactiviteit van CD patiënten ten opzichte van controles (**Hoofdstuk 7**). Dit werd vastgesteld aan de hand van veranderingen in relatieve cerebrale perfusie (ofwel hersendoorbloeding), als maat voor de hersenactiviteit. Hiervoor gebruikten we de

cerebrale perfusie resultaten verkregen uit het [¹¹C]DASB PET onderzoek. Door middel van een specifiek analyse model, namelijk het Simplified Reference Tissue Model 2, kan deze relatieve perfusie worden berekend. Praktisch gezien wordt deze perfusie m.n. in beeld gebracht in de eerste fasen na injectie van de tracer, voordat deze goed vastzet aan zijn specifieke bindingsplaats.

Het resultaat van de studie was een afname van de perfusie in voornamelijk de lobus temporalis (de slaapkwab) in CD patiënten. Verder bleek dat de ernst van de schokken en tremor gerelateerd waren aan verminderde perfusie in het striatum, terwijl de ernst van depressie en angstsymptomen een relatie hadden met verminderde perfusie in de de lobus temporalis. Aangezien regionale perfusieveranderingen een weergave zijn van lokale veranderingen in hersenactiviteit, wijzen deze bevindingen op specifiek veranderde netwerk functies in het ontstaan van CD.

In de toekomst kan PET onderzoek naar netwerkveranderingen verder worden uitgebreid in grotere groepen met behulp van [¹⁵O]H₂O perfusiemetingen of bepalingen van regionaal glucosemetabolisme met de tracer 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG). Ook met speciale MRI technieken kan de cerebrale perfusie tegenwoordig gemeten worden. Inzicht in veranderingen van betrokken netwerken kan helpen om het ontstaan van motore en niet-motore symptomen in dystonie beter te begrijpen.

Samenvattend, een belangrijke bevinding in dit proefschrift is dat niet-motore symptomen zeer frequent voorkomen in CD en de belangrijkste oorzaak zijn van een verminderde kwaliteit van leven. Psychiatrische co-morbiditeit en vermoeidheid lijken een primair symptoom en onderdeel van het fenotype van dystonie, terwijl slaap stoornissen sterk gerelateerd zijn aan psychiatrische klachten en pijn. Om diagnostiek en behandeling van NMS te verbeteren, hebben we een eerste voorstel gedaan voor een screeningslijst naar NMS. Deze korte screeningslijst zou makkelijk toegepast kunnen worden in de dagelijkse praktijk. Een betere herkenning en behandeling van NMS zou kunnen bijdragen aan een betere kwaliteit van leven van CD patiënten.

Daarnaast hebben we aangetoond dat serotonine een belangrijke rol lijkt te spelen in het fenotype van dystonie, zowel in relatie tot motore symptomen als NMS. Een verhoogde activiteit van het serotonerg systeem bleek significant gerelateerd te zijn aan zowel de ernst van de motore symptomen, pijn en slaap problemen, welke onze hypothese van een gedeeld ontstaansmechanisme van motore symptomen en NMS ondersteunt. Op dit moment bestaat voor de meeste vormen van dystonie geen goede (medicamenteuze) behandeling. Verder onderzoek naar de rol van serotonine, bijvoorbeeld door middel van PET beeldvorming of door serotonerge medicatie is nodig om de rol van het serotonerg systeem in dystonie verder te ontrafelen. Mogelijk leidt dit in de toekomst tot nieuwe therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van (cervicale) dystonie.

