

Muziektherapie als alternatief voor medicatie bij Alzheimer

Het gebruik van muziektherapie als alternatief voor medicatie bij de behandeling van symptomen van Alzheimer en het effect van muziektherapie na afloop van de therapie

R.H.G. van Bogget

SNR: 2077555

Bachelorscriptie Communicatie- en Informatiewetenschappen

Specialisatie: Communicatie en Cognitie

Tilburg University, Tilburg

Begeleider: T.M. van Leeuwen

Tweede lezer: A. de Rooij

December 2023

Verklaring van technologiegebruik

Ik erken het gebruik van ChatGPT 3.5 (<https://chat.openai.com/>) om me te helpen met het bedenken van eerste ideeën en onderzoeksrichtingen bij mijn gekozen onderwerp: muziektherapie en Alzheimer. Ik heb ChatGPT ingezet om mee te denken met het samenstellen van geschikte zoektermen, waardoor ik zelf verder kon zoeken naar relevante artikelen. Daarnaast heb ik ChatGPT gebruikt om me te helpen bij het creëren van een passend schrijfplan, dat ik vervolgens zelf heb aangepast en toegepast op mijn scriptie. Als laatste heb ik ChatGPT gebruikt als gesprekspartner om te discussiëren over mogelijke implicaties. Hierbij heb ik zelf kritisch gekeken naar de beste opties, waarna ik deze nader heb onderzocht aan de hand van de verzamelde literatuur.

Abstract

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie in Nederland, wat in de gezondheidszorg tot problemen kan leiden, aangezien mensen met Alzheimer veel zorg nodig hebben. Symptomen van Alzheimer worden op dit moment behandeld met medicatie, wat veel negatieve bijwerkingen heeft. Deze bijwerkingen zijn reden om medicatie te verminderen. Non-farmaceutische behandelmethoden als muziektherapie zouden kunnen bijdragen aan deze dosisvermindering. Muziektherapie zou dus misschien een geschikt alternatief kunnen zijn voor medicatie in de behandeling van Alzheimersymptomen. In dit onderzoek is daarom gekeken naar het effect van diverse vormen muziektherapie op de meest voorkomende symptomen van Alzheimer. De onderzochte symptomen zijn agitatie, agressie, angst, geheugenverlies, stemmingswisselingen, apathie en depressie. Daarbij is er onderzocht of de effecten van muziektherapie groot genoeg waren om medicijnen als benzodiazepines, acetylcholinesterase remmers en serotonineheropnameremmers - die vaak gebruikt worden in de behandeling van deze Alzheimersymptomen - te vervangen. Daarnaast is er gekeken of de effecten van muziektherapie ook na afloop van de therapie nog zichtbaar zijn. Dit is onderzocht aan de hand van een literatuurstudie waarbij vier hypothesen zijn opgesteld. In de database *WorldCat* is gezocht naar relevante artikelen waarvan uiteindelijk zestien artikelen zijn geselecteerd. Uit de resultaten is gebleken dat muziektherapie inderdaad een overtuigend positief effect heeft op diverse symptomen van Alzheimer, waarbij het medicatie kan aanvullen of zelfs volledig kan vervangen. Deze effecten bleken niet significant voor apathie. De steekproefgroottes, de procedure en de onderzoeksvraag verschilden per studie (aanvulling/alternatief). Dit leidt tot variaties in de kwaliteit van de opgenomen onderzoeken. Daarnaast richtten de studies in huidig onderzoek zich vooral op mensen met milde tot matige Alzheimer. Kennis over de effecten van muziektherapie bij mensen met ernstige Alzheimer ontbreekt vooralsnog. Dit kan onderzocht worden in vervolgonderzoek.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	6
2. Theoretisch kader	8
2.1 Alzheimer	8
2.1.1 Agitatie	8
2.1.2 Agressie	9
2.1.3 Angst	9
2.1.4 Geheugenverlies	9
2.1.5 Stemningswisselingen	9
2.1.6 Apathie	9
2.1.7 Depressie	10
2.2 Muziektherapie	10
2.3 Medicamenten	11
2.4 Benzodiazepine	11
2.5 Acetylcholinesterase remmers	12
2.6 Serotonineheropnameremmers	13
2.7 Methoden om het effect van muziektherapie te meten	13
2.8 Effecten van medicatie en muziektherapie op korte en lange termijn	14
2.8.1 Medicatie op de korte en lange termijn	14
2.8.2 Muziektherapie	15
3. Zoekplan	15
3.1 Databases	15
3.2 Zoektermen	15
3.3 Selectiecriteria	16
3.4 Dataverzameling	16
4. Resultaten	17
4.1 Muziektherapie als alternatief voor benzodiazepines	19

4.1.1 Agitatie	19
4.1.2 Agressie	20
4.1.3 Angst	21
4.2 Muziektherapie als alternatief voor acetylcholinesterase remmers	22
4.2.1 Geheugenverlies	23
4.2.2 Stemningswisselingen	24
4.2.3 Apathie	24
4.3 Muziektherapie als alternatief voor serotonineheropname remmers	24
4.4 Effecten van muziektherapie na afloop van de therapie	26
5. Discussie en Conclusie	26
5.1 Discussie	26
5.2 Implicaties en suggesties voor vervolgonderzoek	28
5.2.1 Theoretische en praktische implicaties	28
5.2.2 Limitaties en vervolgonderzoek	29
5.3 Conclusie	30
6. Literatuurlijst	31

1. Inleiding

Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie in Nederland. Naar schatting komen er in Nederland elk uur vijf mensen met Alzheimer bij (Alzheimer Nederland, 2021). Dit kan in de gezondheidszorg tot problemen leiden, omdat mensen met dementie meer zorg nodig hebben. In 2017 hebben mensen met dementie in Nederland gemiddeld namelijk drie keer zoveel gebruik gemaakt van zorg dan een vergelijkbare groep mensen zonder dementie (Alzheimer Nederland, 2021). De totale wereldwijde uitgaven voor zorg van Alzheimerpatiënten in 2018 wordt geschat op 1.000.000.000.000 dollar, wat naar verwachting in 2030 al verdubbeld zal zijn (Patterson, 2018). Dus zowel op sociaal als economisch vlak is Alzheimer een grote uitdaging.

Alzheimer is een progressieve, neurodegeneratieve ziekte. Neurodegeneratie wordt gedefinieerd als het voortschrijdende verlies van neuronen, waarbij hersenfuncties verslechteren (Jack, 2015). Alzheimer kan zorgen voor geheugenverlies en besluitvormingsproblemen (Yang & Mohammed, 2021). Daarnaast hebben patiënten met Alzheimer last van agitatie, stemmingswisselingen, apathie, het onvermogen om dagelijkse activiteiten zelfstandig uit te voeren (Ballard et al., 2011) en hallucinaties (Bassiony & Lyketsos, 2003). Mensen met Alzheimer vertonen ook vaak symptomen behorende bij angst en depressie (Botto et al., 2022). Angstige gevoelens in Alzheimerpatiënten uiten zich vaak als rusteloosheid, agressie en ronddwalen (Yong et al., 2017). Depressieve symptomen zijn vaak slapeloosheid, sociale terugtrekking en verdriet (Nobis & Husain, 2018). Alzheimer is dus een zeer ingrijpende ziekte, gekenmerkt door veel verschillende symptomen.

Er wordt in de wetenschap gezocht naar manieren om Alzheimer te remmen en genezen. Deze methoden richten zich vooral op amyloïde- β eiwitten en tau-eiwitten, omdat er in eerder onderzoek een relatie is aangetoond tussen het ontstaan van Alzheimer en de ophoping van deze eiwitten (Tiwari et al., 2019; Salvadó et al., 2023). Op dit moment wordt er onderzocht of er een manier is om antilichamen tegen deze eiwitten te creëren (Vitek et al., 2023). Helaas is er nog geen definitieve behandeling op basis van deze antilichamen goedgekeurd voor algemeen gebruik. Tot die tijd zullen Alzheimerpatiënten zo goed mogelijk geholpen moeten worden, om de symptomen te beperken.

Huidige behandelmethoden zijn met name gericht op de symptomatische behandeling van Alzheimer (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020). Dit wordt vaak gedaan door middel van medicijnen, zoals acetylcholinesterase remmers, die ook weer bijwerkingen hebben. Acetylcholinesterase remmers vertragen de afname van het acetylcholineniveau bij Alzheimerpatiënten, wat de regulatie van het geheugen verbetert (Fontana et al., 2023).

Bijwerkingen van acetylcholinesterase remmers zijn bijvoorbeeld depressie, agressie en agitatie (Zorginstituut Nederland, 2023). Ook krijgen veel Alzheimerpatiënten benzodiazepine voorgeschreven. Benzodiazepine stimuleert de aantrekking van GABA-neurotransmitters. GABA reduceert angst en kan hierdoor invloed hebben op de stemming en geestelijke gezondheid van Alzheimerpatiënten (Roth, 2007). Veel voorkomende bijwerkingen van benzodiazepine zijn vermoeidheid en sufheid. Benzodiazepines kunnen echter klachten zoals agitatie, agressie en depressie ook versterken. Daarnaast worden onder andere serotonineheropname remmers gebruikt om depressieve symptomen te verminderen. Ook serotonineheropname remmers kunnen bijwerkingen als vermoeidheid en rusteloosheid veroorzaken. Dit laat zien dat veel voorgeschreven medicatie voor alzheimerpatiënten ook andere klachten en problemen met zich mee kunnen brengen.

Deze bijwerkingen vormen motiverende overwegingen voor de dosisvermindering van medicatie. In verzorgingstehuizen worden al meerdere non-farmaceutische interventies toegepast om symptomen te verminderen, zoals het creëren van een kalme en consistente omgeving en het aanbieden van plezierige activiteiten zoals muzikale middagen (Atri, 2019). Muziektherapie is een non-farmaceutische methode die wellicht een waardevolle vervanger kan zijn voor traditionele medische behandelingen van Alzheimerpatiënten (Stegemann et al., 2019). Muziek is namelijk een van de laatste dingen in het brein dat ‘verdwijnt’ wanneer een patiënt lijdt aan Alzheimer (Hill-Wilkes et al., 2023). Muziek kan herinneringen, verhalen en emoties losmaken en blijkt effectief te zijn bij het verbeteren van sociale vaardigheden en de emotionele toestand van Alzheimerpatiënten (“Muziek helpt mensen met dementie”, 2014).

Er zijn verschillende muziektherapie technieken die vaak onderverdeeld worden in twee categorieën: receptieve- en actieve muziektherapie. Tijdens receptieve muziektherapie luistert de patiënt naar (live)muziek (Gold et al., 2011). Actieve muziektherapie is gericht op het maken van muziek door patiënten via zang en instrumenten (Hui-Chi et al., 2015).

Op dit moment wordt muziektherapie in toenemende mate toegepast in zowel de medische als mentale gezondheidszorg om het gebruik van medicatie te verminderen (de Witte et al., 2022). Medicatie moet continu blijven worden ingenomen of toegediend om het beoogde effect te bewerkstelligen. Muziektherapie kan wellicht ook nog effect hebben nadat de therapie is afgelopen, wat het een gunstig alternatief voor medicatie maakt.

Om te onderzoeken of muziektherapie inderdaad een effectief alternatief zou kunnen zijn voor medicatie in de behandeling van Alzheimer, is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: *“Is muziektherapie een effectief alternatief voor het gebruik van medicatie bij de behandeling van gedrags- en psychologische symptomen van Alzheimerpatiënten?”* Dit geeft

ook aanleiding tot de volgende subvraag: *“Blijven de effecten van muziektherapie bestaan nadat de therapie is afgelopen?”*

2. Theoretisch kader

2.1 Alzheimer

Alzheimer is een progressieve, neurodegeneratieve ziekte die leidt tot de achteruitgang van belangrijke cognitieve processen (Wiste et al., 2015). De ziekte wordt gediagnosticeerd door middel van een onderzoek waarbij gekeken wordt naar de voornaamste plasmabiomarkers van Alzheimer: amyloïde eiwitten en tau eiwitten (Alzheimer Nederland, 2021) (Salvadó et al., 2023).

In eerder onderzoek is namelijk een relatie aangetoond tussen het ontstaan van de Alzheimer, ophoping van het amyloïde eiwit en het verstrengelen van het tau-eiwit (Tiwari et al., 2019). Het amyloïde eiwit wordt bij mensen met Alzheimer verkeerd ‘geknipt’, waardoor het zich ophoopt buiten de cel. Dit leidt tot de vorming van amyloïde plaques tussen neuronen in de hersenen (Lee et al., 2019). Deze plaques verstoren de normale functie van de hersenen; ze beschadigen zenuwcellen, verstoren de signaaloverdracht tussen cellen en ze dragen bij aan de vorming van tau-tangles. Tau-tangles ontstaan wanneer de tau-eiwitten zich abnormaal vouwen en zich in de cel ophopen. Deze wirwar van tau-eiwitten kan de celstructuur verstoren, waardoor informatietransport binnen de cel misgaat. Daarnaast verstoren tau-tangles de signaaloverdracht tussen cellen, wat leidt tot symptomen als geheugenverlies en stemmingswisselingen (Tiwari et al., 2019).

Deze eiwitten blijven zich steeds verder ophopen, waardoor er een progressief verlies van cognitieve functies plaatsvindt. Dit verklaart ook het verschil tussen symptomen in milde fases en ernstige fases van Alzheimer (Gallego & García, 2017). Bij milde Alzheimer zijn depressie, angst en agitatie de meest voorkomende symptomen, terwijl bij matige Alzheimer waanideeën, hallucinaties en prikkelbaarheid het meest voorkomen. Symptomen als geheugenverlies, verminderde oriëntatie en verslechterde taalvaardigheden worden steeds erger in verloop van tijd (Gallego & García, 2017). Er zijn veel verschillende symptomen betrokken bij Alzheimer en deze worden allemaal op een andere manier en met andere medicamenten behandeld. Hieronder volgen enkele symptomen behorende bij Alzheimer.

2.1.1 Agitatie

Patiënten met agitatiesymptomen vertonen vaak overmatige motorische activiteit; rusteloosheid, wiebelen en rondlopen. Daarnaast zijn deze patiënten soms ook verbaal- of fysiek agressief (Cummings et al., 2014). Agitatie wordt veroorzaakt door factoren die de stressdrempel van patiënten overschrijden, zoals verandering van omgeving of routine,

vermoeidheid, depressie of lichamelijke factoren als pijn (Verkade et al., 2007). Ook kan er frustratie ontstaan door communicatieproblemen of het onvermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren (Ballard et al., 2011).

2.1.2 Agressie

Alzheimerpatiënten kunnen zich verward of onzeker voelen over hun omgeving, wat kan leiden tot frustratie. Daarnaast kan overstimulatie veroorzaakt door een drukke of onbekende situatie tot agressie leiden (Swann, 2003). Veranderingen in medicatie of bijwerkingen van medicijnen kunnen ook agressie veroorzaken. Daarbij kunnen bijkomende psychiatrische aandoeningen zoals depressie of angst tot agressief gedrag leiden (Dutton & Karakanta, 2013).

2.1.3 Angst

Angst uit zich via prikkelbaarheid, ronddwalen (Botto et al., 2022) en de angst om alleen gelaten te worden (Ferretti et al., 2001). Angst wordt geassocieerd met een hoger niveau tau-eiwitten bij Alzheimerpatiënten (Banning et al., 2020). Daarnaast zijn er ook andere factoren die angst kunnen veroorzaken, zoals compensatiegedrag en het verlies van zelfvoorziening en onafhankelijkheid (Botto et al., 2022).

2.1.4 Geheugenverlies

Door het tekort aan acetylcholine verslechtert de communicatie tussen zenuwcellen (Yang & Mohammed, 2020). Dit veroorzaakt problemen als geheugenverlies en moeite met besluitvorming, verbale communicatie, concentratie, denken en oordelen (Yang & Mohammed, 2020).

2.1.5 Stemningswisselingen

Mensen met Alzheimer hebben vaak last van stemningswisselingen (Ballard et al., 2011). Dit wordt veroorzaakt door het abnormaal vouwen van de tau-eiwitten in hersencellen, waardoor deze in elkaar verstrengelen en ophopen. De ophoping van deze tau-eiwitten vindt met name plaats in het limbische systeem, wat verantwoordelijk is voor emotieregulatie. Dit kan dus een uitleg zijn voor de waargenomen stemningswisselingen (Rolls, 2019).

2.1.6 Apathie

Apathie is het meest voorkomende symptoom van mensen met Alzheimer (Nobis & Husain, 2018). Apathie is een psychologische toestand die wordt gekenmerkt door een gebrek aan interesse en emotie met betrekking tot activiteiten of interacties die normaal gesproken wel interesse zouden opwekken (Robert et al., 2010). Wanneer communicatie tussen verschillende hersengebieden verstoord wordt, kan dat leiden tot apathie (Fields, 2008).

2.1.7 Depressie

Binnen de groep mensen die leidt aan Alzheimer, leidt 20-30% ook aan een depressie (Tsuno & Homma, 2014). Depressie verergert bestaande medische problemen en beperkt de dagelijkse functionele capaciteiten (Baquero & Martín, 2015). Depressie uit zich via een slecht humeur en verminderd plezier in dagelijkse activiteiten (Baquero & Martín, 2015).

Het is lastig depressieve symptomen van Alzheimerpatiënten te identificeren, omdat deze verward kunnen worden met symptomen als apathie. Ten slotte veroorzaken cognitieve problemen bij Alzheimerpatiënten moeilijkheden bij het uiten van verdriet, hopeloosheid en andere affectieve gevoelens.

2.2 Muziektherapie

Muziek wordt bij Alzheimer als therapeutisch middel gebruikt om diverse doelen te bereiken. Ten eerste wordt muziek gebruikt om herinneringen op te roepen en emoties te stimuleren. Bij mensen met Alzheimer vermindert de emotionele expressie via gezichtsuitdrukkingen, maar ze zijn nog wel in staat emoties te halen uit auditieve signalen (Drapeau et al., 2009; Arroyo-Anlló, 2019). De emotionele beleving in muziek is complex en toont een gevarieerde betrokkenheid van netwerken in de hersenen. Deze netwerken zijn geassocieerd met geheugen, beloning en zelfreflectie. Muziek kan deze netwerken stimuleren en daarmee een positief effect hebben op cognitieve vaardigheden, met name verbetering van het geheugen (Zhang, 2020). Zo kan muziek cognitieve functies stimuleren en geheugenverbetering bevorderen, zelfs bij mensen met gevorderde Alzheimer.

Ten tweede kan muziek helpen als non-verbaal medium, vooral wanneer verbale taal niet of gelimiteerd beschikbaar is (Stegemann et al., 2019). Mensen met gevorderde Alzheimer kunnen last krijgen van communicatieproblemen, waardoor het steeds moeilijker wordt hun emoties te uiten (Yang & Mohammed, 2021). Muziek kan deze mensen helpen hun emoties toch tot uiting te brengen. Dit is vooral van belang bij depressieve symptomen en pijn, aangezien mensen met Alzheimer dit niet goed kunnen communiceren en hierdoor geen passende behandeling kunnen krijgen (Gilmartin et al., 2015). Muziek kan helpen emoties en pijn te uiten.

Ten derde kan muziek de stemming van Alzheimerpatiënten beïnvloeden en stress verminderen (de la Rubia Ortí et al., 2018). Stress wordt gerelateerd aan het cortisol gehalte in je lichaam; stress zorgt voor een hoger cortisol gehalte, wat kan resulteren in meer stress. Hogere cortisol gehaltes worden ook geassocieerd met angst en depressie (Fiksdal et al., 2019). Volgens onderzoek kan een zestig minuten durende muziektherapie sessie zorgen voor een lager cortisol gehalte en zo zorgen voor vermindering van stress (de la Rubia Ortí et al.,

2018). Dit betekent dat muziektherapie ook depressieve en angstige symptomen bij mensen met Alzheimer kan verminderen.

Muziektherapie technieken worden vaak onderverdeeld in twee categorieën: receptieve- en actieve muziektherapie. Bij receptieve muziektherapie luistert een patiënt naar (zelfgekozen) muziek. Dit kan in de vorm van live- of vooraf opgenomen muziek (Gold et al., 2011). Patiënten of hun verzorgers worden vaak vooraf gevraagd naar welke muziek ze vroeger luisterden. Deze vorm van muziektherapie wordt dus vooral toegepast om emoties en herinneringen op te roepen en hiermee cognitieve functies te stimuleren (Stegemann et al., 2019). Tijdens een actieve muziektherapiesessie wordt er geconcentreerd op het maken van muziek door patiënten door middel van zowel zang als instrumenten (Hui-Chi et al., 2015). Deze technieken faciliteren communicatie, creativiteit en emotionele expressie wat kan helpen met het non-verbaal communiceren van hun emoties wanneer verbale uitingen niet beschikbaar zijn (Stegemann et al., 2019).

2.3 Medicamenten

Op dit moment worden er verschillende medicijnen gebruikt om de meest voorkomende symptomen van Alzheimer te remmen. Deze medicijnen hebben vaak bijwerkingen, wat voor ouderen gevaarlijk kan zijn (Zorginstituut Nederland, 2023). Acetylcholinesterase remmers, benzodiazepines en serotonineheropname remmers zorgen er allemaal voor dat de gebruiker slaperig en suf wordt (Zorginstituut Nederland, 2023) wat de kans op vallen verhoogt (Apotheek.nl, 2023). Vallen kan bij ouderen erg gevaarlijk en zelfs fataal zijn. Daarbij herstelt het lichaam langzaam of helemaal niet, waardoor er blijvend letsel ontstaat ("Vallen bij ouderen: wat zijn gevolgen?", 2021). Zo zijn er nog meer bijwerkingen en combinaties van medicamenten die nadelige effecten hebben op (oudere) mensen met Alzheimer (Zorginstituut Nederland, 2023). Muziektherapie zou een mogelijk alternatief kunnen zijn voor benzodiazepines, acetylcholinesterase remmers en antidepressiva (serotonineheropname remmers) in de behandeling van symptomen van Alzheimer (Stegemann et al., 2019).

2.4 Benzodiazepine

Benzodiazepine agonisten is de verzamelnaam van medicijnen die zich binden aan de GABA-A receptor. Door deze binding worden GABA-neurotransmitters aangetrokken tot dezelfde receptor (Chandler, 2015). GABA reduceert angst en kan hierdoor invloed hebben op stemming en geestelijke gezondheid (Roth, 2007). Benzodiazepines worden ook voorgeschreven aan Alzheimerpatiënten met agressieve symptomen, om ze te kalmeren. Veelal ervaren gebruikers van benzodiazepines bijwerkingen als vermoeidheid, ataxie

(verstoring beweging en balans) en sufheid (Zorginstituut Nederland, 2023). Daarnaast kunnen benzodiazepines klachten als agitatie, agressie, hallucinaties en depressie ook versterken.

Dit vormt motiverende overwegingen om een non-farmaceutische techniek als muziektherapie als alternatief in te zetten. Eerder onderzoek heeft namelijk aangetoond dat muziek een kalmerende werking heeft (de la Rubia Ortí et al., 2018) en kan leiden tot vermindering van negatieve symptomen van Alzheimer, zoals agitatie, agressie en angst (Hill-Wilkes et al., 2023). Nu worden benzodiazepines gebruikt voor de behandeling van deze symptomen, maar muziektherapie zou een effectief alternatief kunnen zijn. Dit geeft aanleiding tot de volgende hypothese:

H1: muziektherapie kan een effectief alternatief zijn voor benzodiazepine in de behandeling van symptomen van Alzheimer, zoals (a) agitatie, (b) agressie en (c) angst

2.5 Acetylcholinesterase remmers

Acetylcholine is een neurotransmitter in de hersenen die zorgt voor een soepele overdracht en regulatie van zenuwsignalen. De stof is betrokken bij diverse cognitieve functies, waaronder het geheugen (Lombardo & Maskos, 2015). Mensen met Alzheimer hebben een laag acetylcholinegehalte, wat kan leiden tot cognitieve achteruitgang (Yang & Mohammed, 2020). Acetylcholinesterase is een stofje dat acetylcholine afbreekt. Dit proces wordt geremd met acetylcholinesterase remmers. Deze medicijnen verhogen de beschikbaarheid van acetylcholine, waardoor de signalering tussen zenuwcellen verbeterd wordt. Acetylcholinesterase remmers worden vaak gebruikt in combinatie met memantine (Knight et al., 2018). Acetylcholinesterase remmers hebben echter ook bijwerkingen: depressie, agitatie en vermoeidheid (Zorginstituut Nederland, 2023).

Muziektherapie kan de afgifte van belangrijke stoffen, zoals acetylcholine stimuleren (Zhou et al., 2023). Dit kan psychologische reacties van angst en depressie verminderen en emoties stabiliseren. Daarnaast vertraagt acetylcholine de hartslag, verwijdt het de bloedvaten, verbetert het de bloedsomloop en vermindert het de belasting van het hart.

Nu worden symptomen van Alzheimer als geheugenverlies, stemmingswisselingen en apathie vaak behandeld met acetylcholinesterase remmers. Muziektherapie kan de afgifte van acetylcholine stimuleren en deze medicijnen wellicht vervangen. Dit geeft aanleiding tot de volgende hypothese:

H2: muziektherapie kan een effectief alternatief zijn voor acetylcholinesterase remmers in de behandeling van symptomen van Alzheimer, zoals (a) geheugenverlies, (b) stemmingswisselingen en (c) apathie.

2.6 Serotonineheropnameremmers

Alzheimerpatiënten met depressie krijgen vaak serotonineheropnameremmers, zoals sertraline (voorkeur bij ouderen) voorgeschreven (Zorginstituut Nederland, 2023). Deze remmers zorgen ervoor dat serotonine niet opgenomen wordt, maar in het bloed blijft. Serotonine is een neurotransmitter met invloed op het geheugen, stemming en emotie (Chandler, 2015). Voorbeelden van bijwerkingen van serotonineheropnameremmers zijn vermoeidheid, agitatie en angst (Zorginstituut Nederland, 2023). Non-farmaceutische behandelingen zoals activiteitenplanning (Zorginstituut Nederland, 2023) en muziektherapie kunnen een positieve invloed hebben op de stemming van depressieve mensen (de la Rubia Ortí et al., 2018). Muziek wordt geassocieerd met het verminderen van depressie (Matziorinis & Koelsch, 2022), dus dat resulteert in de volgende hypothese:

H3: muziektherapie is een effectief alternatief voor serotonineheropnameremmers in de behandeling van depressieve symptomen van Alzheimer.

2.7 Methoden om het effect van muziektherapie te meten

Er zijn verschillende manieren waarop je het effect van muziektherapie op mensen met Alzheimer kan meten. Voor 2009 werden er vaak bloedmonsters afgenomen van mensen met Alzheimer (Klotter, 2001), om de hormoonniveaus in het bloed te meten. Dit deden ze vaak voorafgaand aan de muziektherapie, na vier weken en na zes weken. Veelal werden de participanten voor zulke experimenten gerandomiseerd gekozen uit verzorgingstehuizen.

Vanaf 2009 veranderde deze aanpak en werd het invullen van vragenlijsten wijdverbreid. Deze vragenlijsten zijn voorop vastgestelde vragenlijsten die zich richten op de meting van verschillende symptomen van Alzheimer. Voorbeelden van bestaande vragenschalen zijn de *Cohens-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI), *Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSDD), *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en de *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). Het gebruik van deze gestandaardiseerde vragenlijsten zorgt voor een valide resultaat. Veel studies gebruiken ook combinaties van schalen om het effect van muziektherapie op verschillende aspecten van Alzheimer te meten (Sánchez et al., 2016; Gallego & García, 2017; Janata, 2012; Giovagnoli et al., 2018). Deze schalen worden voorafgaand, tijdens en na de muziektherapiesessies ingevuld door zorgverleners of

mantelzorgers. De resultaten worden geanalyseerd en op basis daarvan wordt het effect van de muziektherapie gemeten. In huidige literatuurstudie worden enkel de onderzoeken met vragenlijsten meegenomen.

2.8 Effecten van medicatie en muziektherapie op korte en lange termijn

In verschillende onderzoeken wordt het effect van de verschillende behandelmethoden - zowel farmaceutisch als non-farmaceutisch – nader bekeken. Het is belangrijk om te weten welke behandelmethoden significante effecten hebben op de patiënten, ook wanneer de continue sessies zijn stopgezet. Deze kennis maakt het mogelijk om gericht te kijken naar het meest geschikte behandelplan voor een individu; dient het behandelingsplan onmiddellijk te worden geïmplementeerd, en dient het effect direct waarneembaar te zijn? Is er een mogelijkheid tot continue sessies voor deze patiënt? Kennis over de effecten van zowel farmaceutische methoden als muziektherapie op korte en lange termijn zijn dus van belang bij het opstellen van een passend, persoonlijk behandelplan.

2.8.1 Medicatie op de korte en lange termijn

2.8.1.1 Benzodiazepines

De effecten van benzodiazepine agonisten zijn snel waarneembaar, door hun acute verspreiding door de bloed-hersenbarrière om GABA aan te trekken (Edinoff et al., 2021). Door de onmiddellijke verlichting van symptomen kunnen benzodiazepine agonisten ook erg verslavend zijn. De effecten van benzodiazepines houden acht tot twaalf uur aan (Zorginstituut Nederland, 2023). Continu gebruik van benzodiazepines op lange termijn kan leiden tot psychologische en fysieke afhankelijkheid, wat levensbedreigende gevolgen kan hebben (Edinoff et al., 2021).

2.8.1.2 Acetylcholinesterase remmers

Er is bewijs dat aangeeft dat acetylcholinesterase remmers bij doseringen van vijf tot tien milligram per dag, de cognitieve prestaties, de algemene medische conditie en het dagelijkse leven op korte termijn (tot 24 weken) en op lange termijn (tot ongeveer een jaar) verbetert bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer (Marucci et al., 2021).

2.8.1.3 Serotonineheropname remmers

Serotonineheropname remmers kunnen op korte termijn juist leiden tot een toename van angstklachten (Radboud UMC, 2016). Het lijkt erop dat het serotonine evenwicht in de hersenen zich pas na enkele weken herstelt. De exacte werking hiervan is nog niet bekend. Op lange termijn kunnen serotonineheropname remmers ongewenste veranderingen aanbrengen op de manier hoe serotonine werkt in de hersenen (Zorginstituut Nederland, 2023).

2.8.2 Muziektherapie

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat muziektherapie vrijwel direct invloed kan hebben op de gemoedstoestand van mensen met Alzheimer (de la Rubia Ortí, 2018). Dit kan variëren van het oproepen van vreugde en blijdschap, tot aan het verminderen van stress, agitatie en angst. Daarnaast kan muziektherapie zorgen voor een directe tijdelijke verbetering van concentratie en geheugen tijdens en na de sessie (Zhang, 2020). Dit kan het voor mensen met Alzheimer makkelijker maken om te communiceren.

Eerder onderzoek suggereert dat de effecten van muziektherapie ook significant zichtbaar zijn op lange termijn. De positieve effecten van muziektherapie op zowel angst als depressie zijn twee maanden na het stopzetten van de muziektherapiesessies nog steeds waarneembaar (Guétin et al., 2009). Het is opmerkelijk dat de voortgang van patiënten die muziektherapie hebben ondergaan, na zes maanden duidelijk afwijkt van die van patiënten die deze sessies niet hebben ondergaan (Guétin et al., 2009). Deze observatie suggereert dat muziektherapie ook na voltooiing van de therapie nog invloed uitoefent op de patiënten. Om te controleren of er sprake is van een systematisch effect onderzoekt deze studie ook of dit resultaat bij meerdere studies is gevonden. Dit geeft aanleiding tot de volgende hypothese:

H4: de effecten van muziektherapie blijven ook bestaan nadat de therapie is afgelopen.

3. Zoekplan

3.1 Databases

Om literatuur te verzamelen voor deze studie is gebruik gemaakt van *WorldCat*. Dit is een van de grootste bibliografische databanken ter wereld. De literatuur in deze databank is verzameld uit meer dan 72.000 bibliotheken in meer dan negentig verschillende landen. Door de vele filters kunnen specifieke zoekopdrachten zo efficiënt mogelijk uitgevoerd worden.

3.2 Zoektermen

Voor het verzamelen van literatuur om antwoord te kunnen geven op de onderzoeksvraag is de volgende zoekterm gebruikt: *"Alzheimer" AND "music therapy" AND (Medic* OR nonpharm* OR drugs) AND (comparison OR alternative)*. Niet ieder onderzoek over Alzheimer in combinatie met farmaceutische middelen behandelt ook de exacte medicatie die in deze studie per hypothese besproken worden (benzodiazepines, acetylcholinesterase remmers en serotonineheropname remmers). Om gericht te zoeken op deze specifieke vormen van medicatie worden de volgende zoektermen gebruikt:

"Alzheimer" AND "music therapy" AND "benzodiazepines" voor de eerste hypothese (H1)

en “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*acetylcholinesterase*” voor de tweede hypothese (H2). Bij de derde hypothese gaat het specifiek om serotonineheropname remmers. Deze medicatie wordt vaak voorgeschreven aan ouderen met depressieve klachten die leiden aan Alzheimer. Hier zijn echter nog geen studies van in combinatie met muziektherapie. Daardoor wordt ervoor gekozen ook andere studies over Alzheimer, muziektherapie, depressie en verschillende medicatie werkend tegen depressie op te nemen in het onderzoek, door breder te zoeken op deze zoekterm: “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*depression*”. Deze resultaten zullen dus nog getoetst kunnen worden in verder onderzoek, maar geven indicatie van het effect van muziektherapie als alternatief voor medicatie tegen depressieve symptomen in Alzheimer.

Naast het uitvoeren van de hierboven vermelde zoekopdrachten, is er ook gebruik gemaakt van *citation search* om artikelen te vinden die verder gaan op eerder gevonden toepasselijke artikelen. Bovendien is er ook gebruik gemaakt van de “sneeuwbalmethode” om aanvullende informatie en onderzoeken met betrekking tot specifieke concepten te vinden.

3.3 Selectiecriteria

Voor het verzamelen van relevante literatuur zijn een aantal selectiecriteria opgesteld. Ten eerste moesten de artikelen gaan over patiënten met de ziekte van Alzheimer. Ten tweede moest muziektherapie de toegepaste interventie zijn. Ten derde moest het onderzoek muziektherapie vergelijken met traditionele medicamenten voor de bestrijding van Alzheimer. De uitkomsten waren antwoorden op vragenlijsten. Deze vragenlijsten bestonden zowel uit bestaande schalen (objectief) als zelf gerapporteerde uitkomsten van verzorgenden en mantelzorgers (subjectief). Alle onderzoeken moesten experimenten zijn in zorgtehuizen of met mantelzorgers om opgenomen te worden in deze literatuurstudie.

Deze studie hanteerde ook andere inclusie- en exclusiecriteria, zoals de publicatiedatum van het onderzoek. De onderzoeken moesten gepubliceerd zijn tussen 2009 en nu. Dit inclusie criterium is opgesteld omdat onderzoeken van voor 2009 vaak gebruikt maakten van bloedonderzoek en dit afwijkt van de methoden die onderzoeken na 2009 gebruikten; vragenlijsten. Daarnaast moest alle literatuur Engelstalige, *peer-reviewed* artikelen zijn. Boeken werden uitgesloten van opname in deze literatuurstudie.

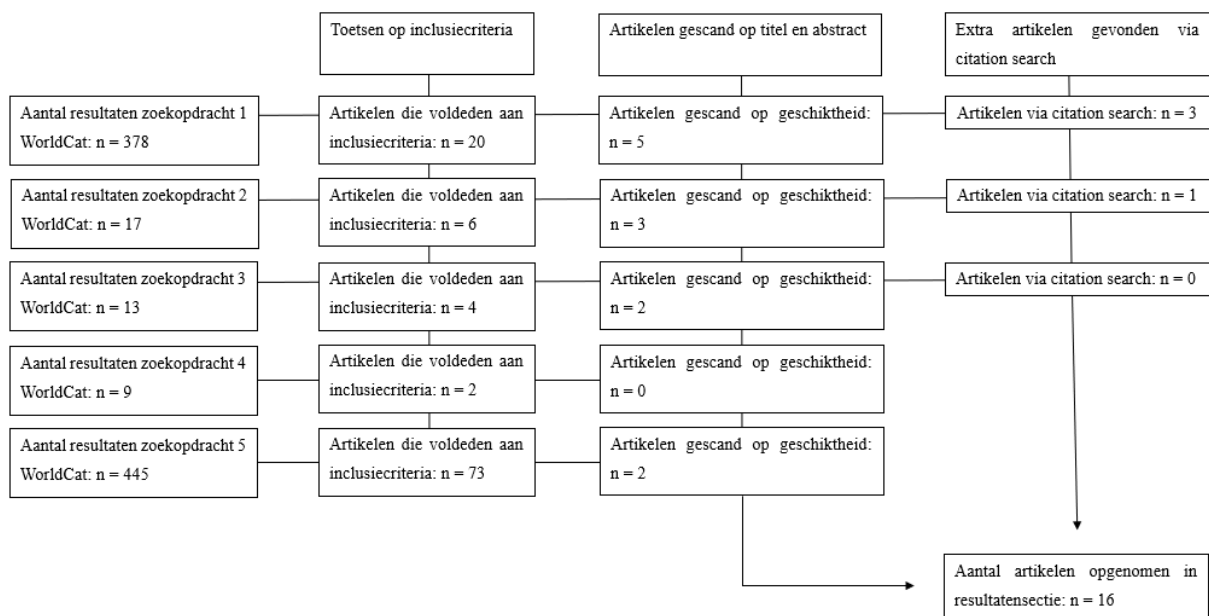
3.4 Dataverzameling

De dataverzameling is gedaan op 3 en 6 november 2023. De zoekopdrachten zijn uitgevoerd in de database *WorldCat*. De zoekterm “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND (*Medic* OR nonpharm* OR drugs*) AND (*comparison OR alternative*) leverde 379 resultaten

op. Hiervan voldeden er slechts twintig aan alle inclusiecriteria. Vervolgens zijn de artikelen gescand op titel en abstract en zijn er vijf artikelen meegenomen in het onderzoek. Vervolgens is er gebruik gemaakt van citation search waarbij nog drie artikelen geselecteerd zijn die voldeden aan de selectiecriteria. Daarna werd de zoekterm: “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*benzodiazepines*” uitgevoerd, wat resulteerde in drie relevante artikelen die voldeden aan de selectiecriteria en de scan. Hierna is wederom gebruik gemaakt van citation search, wat één relevant artikel opleverde. De zoekterm “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*acetylcholinesterase*” leverde twee resultaten op die voldeden aan de selectiecriteria en de scan. Er is hierna gebruik gemaakt van citation search, maar dit leverde geen nieuwe relevante artikelen op. Daarna is er gezocht op “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*serotonin reuptake inhibitors*”. Dit leverde twee resultaten op, die na het lezen van titel en abstract niet meegenomen zijn. Daarom is er als laatste gezocht op “*Alzheimer*” AND “*music therapy*” AND “*depression*”. Dit resulteerde in twee relevante artikelen die aan de inclusiecriteria en de scan voldeden. In totaal zijn er zestien artikelen meegenomen in het onderzoek.

Figuur 1

Overzicht van het uitgevoerde selectieproces



4. Resultaten

De hypothesen zullen worden beantwoord aan de hand van zestien geselecteerde artikelen. In paragraaf 4.1 zal worden gekeken of muziektherapie een effectief alternatief kan zijn voor benzodiazepines. In paragraaf 4.2 zal er worden onderzocht of muziektherapie een

effectief alternatief kan zijn voor acetylcholinesterase remmers. In paragraaf 4.3 wordt gekeken of muziektherapie een effectief alternatief kan zijn voor medicatie tegen depressie, zoals serotonineheropname remmers. Aan het eind van elke paragraaf wordt gekeken naar de langetermijneffecten van muziektherapie na afloop van de therapie per soort medicatie en symptomen. Ten slotte wordt in paragraaf 4.4 expliciet aandacht besteed aan de effecten na voltooiing van de therapie en wordt er onderzocht of hypothese 4 al dan niet kan worden bevestigd.

Veel onderzoeken richtten zich niet specifiek op één vorm van medicatie behorende bij een aantal selectieve symptomen, maar onderzochten verschillende soorten symptomen bij mensen met milde tot matige Alzheimer. Dit deden ze aan de hand van vergelijkbare, bestaande vragenschalen zoals de CMAI, CSDD, MMSE en de NPI. Dit gaf aanleiding tot het creëren van één tabel waarin alle studies inbegrepen zijn, aangezien acht studies in verschillende paragrafen zijn opgenomen. Daarnaast onderzochten vier experimenten of muziektherapie een alternatief kon zijn exclusief voor benzodiazepines. Verder keken twee studies of muziektherapie een vervanging zou kunnen zijn specifiek voor acetylcholinesterase remmers. Tot slot onderzochten twee studies alleen of muziektherapie medicijnen tegen depressie zou kunnen vervangen, zoals serotonineheropname remmers.

Tabel 1

Overzicht van onderzoeken

Auteurs	Jaar	H	N	Muziektherapie	Resultaten
De la Rubia Ortí et al.	2018	1+3	25	Receptief, groep	Stress, angst en depressie
Sánchez et al.	2016	1+3	22	Receptief, individueel	Agitatie
Guétin et al.	2009	1+3	30	Receptief, individueel	Angst en depressie
Gallego & García	2017	1+2+3	42	Actief, groep	Alles
Hill-Wilkes et al.	2023	1	94	Receptief, individueel	Agitatie en agressie
Gulwani	2022	1	10	Receptief, individueel	Agressie
Ray & Mittelman	2017	1+3	132	Receptief, groep	Depressie en agitatie
Giovagnoli et al.	2017	1+2+3	13	Actief, groep	Stemming
Shiltz et al.	2018	1	92	Receptief, individueel	Agitatie
Särkämö et al.	2013	2	89	Beide, groep	Stemming en

					geheugen.
Janata	2012	1+3	38	Receptief, individueel	Agitatie en depressie
Sung et al.	2012	1	60	Receptief, groep	Angst
Liang et al.	2018	2	1931	Beide, -	Geen effect
Giovagnoli et al.	2018	3	45	Actief, individueel	Depressie (aanvulling)
Cooke et al.	2010	3	47	Actief, groep	Depressie
Satoh et al.	2015	1+2+3	20	Actief, groep	Geheugen, angst en depressie

4.1 Muziektherapie als alternatief voor benzodiazepines

Allereerst zal de volgende hypothese getoetst worden: *“Muziektherapie kan een effectief alternatief zijn voor benzodiazepine in de behandeling van symptomen van Alzheimer; zoals (a) agitatie, (b) agressie en (c) angst”*. Deze hypothese zal getoetst worden aan de hand van twaalf studies (de la Rubia Ortí et al., 2018; Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Gallego & García, 2017; Ray & Mittelman, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Janata, 2012; Satoh et al., 2015; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Shiltz et al., 2018; Sung et al., 2012). Deze studies hebben allemaal gekeken naar het effect van muziektherapie op symptomen van Alzheimer die nu vaak behandeld worden met benzodiazepine.

4.1.1 Agitatie

Negen studies hebben gekeken naar het effect van muziektherapie op agitatie (Sánchez et al., 2016; Gallego & García, 2017; Ray & Mittelman, 2017; Janata, 2012; Satoh et al., 2015; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Shiltz et al., 2018; Sung et al., 2012). Zes van de negen bekeken of muziektherapie een effectief alternatief kon zijn voor benzodiazepines (Sánchez et al., 2016; Gallego & García, 2017; Ray & Mittelman, 2017; Janata, 2012; Satoh et al., 2015; Sung et al., 2012). Drie studies onderzochten of muziektherapie een aanvulling kon zijn op benzodiazepines bij de behandeling van agitatie (Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Shiltz et al., 2018;).

Vijf van de negen studies hebben het effect van muziektherapie op agitatie onderzocht aan de hand van receptieve, individuele therapie (Sánchez et al., 2016; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Janata, 2012; Shiltz et al., 2018). Onderzoekers Hill-Wilkes et al. (2023) en Shiltz et al. (2018) hebben hiervoor een steekproef van ongeveer 90 participanten gebruikt, terwijl onderzoekers Sánchez et al. (2016) en Gulwani (2022) een steekproef van

slechts 10 personen hebben gebruikt. Onderzoeker Janata (2012) zat hier tussenin met een steekproef van 38 participanten met milde tot matige Alzheimer. Ondanks het verschil in steekproefgrootte was de overige onderzoeksprocedure vergelijkbaar en vonden alle vijf de studies een significant positief effect van receptieve, individuele muziektherapie op agitatie (Sánchez et al., 2016; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Janata, 2012; Shiltz et al., 2018).

Twee van de negen studies onderzochten het effect van receptieve groepstherapie op agitatie (Ray & Mittelman, 2017; Sung et al., 2011). De steekproefgrootte van onderzoekers Ray en Mittelman (2017) ($N=132$) was meer dan twee keer zo groot als de steekproef van Sung et al. (2011) ($N=60$), wat onderzoek van Ray en Mittelman (2017) meer betrouwbaar maakt. De procedure van beide studies is vergelijkbaar; de participanten werden onderverdeeld in groepen en de therapeut maakte tijdens de sessies gebruik van percussie-instrumenten en vertrouwde muziek. Alleen onderzoekers Ray en Mittelman (2017) vonden een significant effect van receptieve groepstherapie op agitatie.

Twee studies hebben gekeken naar het effect van actieve groepstherapie op agitatie (Gallego & García, 2017; Satoh et al., 2015). De steekproefgrootte van deze onderzoeken was erg vergelijkbaar, maar de procedure was anders. Onderzoekers Gallego & García (2017) pasten zangtherapie en danstherapie toe en maakten gebruik van interactieve elementen zoals meeklappen en muziekinstrumenten. Onderzoekers Satoh et al., 2015 maakten enkel gebruik van zangtherapie. Zowel Gallego en García (2017) als Satoh et al. (2015) vonden een significant positief effect van actieve groepstherapie op agitatie.

Onderzoekers Hill-Wilkes et al. (2023), Gulwani (2022) en Shiltz et al. (2018) onderzochten niet of muziektherapie een alternatief zou kunnen zijn, maar of het een aanvulling zou kunnen zijn op de medicamenteuze behandelingen, om zo het medicijngebruik te verminderen. Deze onderzoekers vonden allemaal een significant positief effect van muziektherapie als aanvulling op medicijnen.

Vijf van de zes studies vonden significante effecten van muziektherapie als vervanging van benzodiazepines bij behandeling van agitatie (H1a) (Sánchez et al., 2016; Gallego & García, 2017; Ray & Mittelman, 2017; Janata, 2012; Satoh et al., 2015). Dit geeft aanleiding tot het aannemen van hypothese 1a.

4.1.2 Agressie

Vier studies hebben het effect van muziektherapie op agressie onderzocht (Gallego & García, 2017; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Satoh et al., 2015). Onderzoekers Gallego & García (2017) en Satoh et al. (2015) keken of muziektherapie een alternatief kon

zijn voor benzodiazepines bij behandeling van agitatie, aan de hand van actieve groepstherapie. Beide studies vonden een significant positief effect. Onderzoekers Hill-Wilkes et al. (2023) en Gulwani (2022) onderzochten receptieve, individuele muziektherapie een aanvulling zou kunnen zijn op benzodiazepines bij de behandeling van agressie. Ook zij vonden significant positieve effecten. Op basis van deze resultaten kan hypothese 1b aangenomen worden.

4.1.3 Angst

Tien studies onderzochten of muziektherapie een positief effect heeft op angst bij mensen met milde tot matige Alzheimer (de la Rubia Ortí et al., 2018; Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Gallego & García, 2017; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Giovagnoli et al., 2017; Janata, 2012; Sung et al., 2011; Satoh et al., 2015). Vijf studies deden dit aan de hand van receptieve, individuele muziektherapie (Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Janata, 2012). De steekproefgrootte van onderzoekers Hill-Wilkes et al. (2023) was erg groot in vergelijking met de rest ($N=94$), wat dit onderzoek meer betrouwbaar maakt. De steekproef van Gulwani (2022) was daarentegen relatief klein ($N=10$). Beide studies onderzochten of receptieve, individuele muziektherapie een aanvulling kon zijn op benzodiazepines bij behandeling van angst en constateerden een significant effect. Onderzoekers Sánchez et al. (2016), Guétin et al., (2009) en Janata (2012) onderzochten aan de hand van ongeveer 30 participanten met milde tot matige Alzheimer of receptieve, individuele muziektherapie een effectief alternatief kon zijn voor benzodiazepines. Alleen onderzoekers Guétin et al. (2009) vonden een significant effect van muziektherapie als alternatief voor benzodiazepines bij de behandeling van angst. Onderzoekers Sánchez et al. (2016) vinden geen significant effect van muziektherapie, maar suggereren dat een Multisensory Stimulation Environment (MSSE) - uitgevoerd in een ontspannende "Snoezelen"-ruimte - het meest effectief is, vooral voor het verminderen van angst en depressie bij Alzheimerpatiënten.

Onderzoekers de la Rubia Ortí et al. (2018) en Sung et al. (2011) onderzochten het effect van receptieve groepstherapie op angstige gevoelens bij mensen met milde Alzheimer. Zij vonden een significant effect. Drie studies bekeken het effect van actieve groepstherapie als alternatief voor benzodiazepines bij behandeling van angst (Gallego & García, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Satoh et al., 2015). Ook zij vonden een significant positief effect op angst.

Bij alle studies worden de resultaten van de vragenlijsten voorafgaand en na de muziektherapie vergeleken om het effect van de muziektherapie op angstige gevoelens te

meten. Het gebruik van gestandaardiseerde vragenlijsten - zoals CMAI, MMSE, NPI – zorgt voor een valide resultaat. Acht van de tien studies vonden significante positieve effecten van muziektherapie op angst bij mensen met milde tot matige Alzheimer (de la Rubia Ortí et al., 2018; Guétin et al., 2009; Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022; Gallego & García, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Sung et al., 2011; Satoh et al., 2015). Twee van de acht studies bekeken of muziektherapie een aanvulling kon zijn op benzodiazepines bij de behandeling van angst (Hill-Wilkes et al., 2023; Gulwani, 2022). Zes van de acht onderzochten of muziektherapie een alternatief kon zijn voor benzodiazepines (de la Rubia Ortí et al., 2018; Guétin et al., 2009; Gallego & García, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Sung et al., 2011; Satoh et al., 2015). Dus zes van de tien studies ondersteunen hypothese 1c, wat aanleiding geeft tot aannname. Op basis van deze resultaten kan de gehele eerste hypothese (H1) aangenomen worden.

Slechts vier van de twaalf studies benoemen de resultaten van *follow-up tests* na de discontinuatie van de muziektherapie (H4). Drie van de vier studies vonden nog steeds een significant positief effect van muziektherapie, acht weken na het stoppen met de therapie (Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Gulwani, 2022). Een van de vier studies vond dit effect tot vier weken nadat de therapie was afgelopen (Ray & Mittelman, 2017). Dit suggereert dat de positieve effecten van muziektherapie gemiddeld twee maanden zichtbaar blijven, na de discontinuatie van de muziektherapie sessies.

4.2 Muziektherapie als alternatief voor acetylcholinesterase remmers

Als tweede volgt deze hypothese: *"Muziektherapie kan een effectief alternatief zijn voor acetylcholinesterase remmers in de behandeling van symptomen van Alzheimer, zoals (a) geheugenverlies, (b) stemmingswisselingen en (c) apathie"*. Deze hypothese wordt getoetst door middel van zes studies (Giovagnoli et al., 2018; Liang et al., 2018; Gallego & García, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Särkämö et al., 2013; Satoh et al., 2015). Deze studies hebben allemaal onderzocht of muziektherapie een aanvulling of alternatief kan zijn voor de behandeling van symptomen als geheugenverlies, stemmingswisselingen en apathie, die nu vaak behandeld worden met acetylcholinesterase remmers.

Onderzoekers Särkämö et al. (2013) onderzochten of muziektherapie een aanvulling kon zijn op acetylcholinesterase remmers. Zij bekeken de effecten van samen zingen of luisteren naar muziek op de gemoedstoestand en het geheugen. Dit deden ze door 89 verzorgers te selecteren en deze in te delen in drie groepen: actieve zangtherapie, receptieve muziektherapie of gebruikelijke zorg. De zorgverleners werden gevraagd deze therapie voor

negen maanden lang regelmatig samen met de Alzheimerpatiënt te volbrengen. Hierna werd er gekeken naar de verschillen in stemming, oriëntatie, episodisch geheugen, oplettendheid en kortetermijngeheugen van voor en na deze negen maanden. Onderzoekers Särkämö et al. (2013) vonden alleen een significant effect van muziektherapie als aanvulling op acetylcholinesterase remmers bij behandeling van geheugenverlies en stemmingswisselingen, niet van apathie.

De overige vijf studies bekeken of muziektherapie een effectief alternatief kan zijn voor acetylcholinesterase remmers (Giovagnoli et al., 2018; Liang et al., 2018; Gallego & García, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Satoh et al., 2015). Deze vijf studies deden dit aan de hand van actieve muziektherapie. Onderzoek van Giovagnoli et al. (2018) is een representatief onderzoek voor deze vijf studies. Zij hebben gekeken of muziektherapie een effectieve aanvulling kan zijn op memantine bij de behandeling van de hiervoor genoemde symptomen van (o.a. milde tot matige) Alzheimer. Eerder is in huidig onderzoek benoemd dat acetylcholinesterase remmers vaak worden voorgeschreven in combinatie met memantine (Knight et al., 2018). Onderzoek van Giovagnoli et al. (2018) onderzoekt dus of muziektherapie een effectief alternatief kan zijn voor acetylcholinesterase remmers. Dit hebben ze gedaan door 45 participanten te verdelen over twee groepen. Een groep ondergaat muziektherapie en krijgt memantine voorgeschreven, terwijl de andere groep alleen memantine voorgeschreven krijgt. Zij vonden een positief effect van actieve muziektherapie op geheugen, stemmingswisselingen en apathie (Giovagnoli et al., 2018).

Onderzoekers Giovagnoli et al. (2017) (N= 13) en Satoh et al. (2015) (N= 20) hadden een relatief kleinere steekproef dan de andere onderzoeken. Onderzoekers Satoh et al. (2015) vonden positieve effecten van muziektherapie op zowel geheugen, stemmingswisselingen als apathie. Onderzoekers Giovagnoli et al. (2017) hebben drie verschillende soorten non-farmaceutische behandelingen toegepast op 39 mensen met milde tot matige Alzheimer, waarvan er uiteindelijk dertien ingedeeld zijn bij de groep actieve muziektherapie. Hierbij kon de therapeut door middel van klank-muziekrelatie contact leggen met de Alzheimerpatiënten. Daarnaast hielp de muziek de participanten met het reguleren en uiten van emoties. Onderzoekers Giovagnoli et al. (2017) vonden geen effect voor geheugen, een klein effect op apathie en een significant effect op stemmingswisselingen.

4.2.1 Geheugenverlies

Drie van de vijf studies vonden een significant positief effect van muziektherapie als alternatief voor acetylcholinesterase remmers in de behandeling van geheugenverlies

(Giovagnoli et al., 2018; Gallego & García, 2017; Satoh et al., 2015). Dit resulteert in het aannemen van hypothese 2a.

4.2.2 Stemningswisselingen

Drie van de vijf studies vonden een significant positief effect van muziektherapie als alternatief voor acetylcholinesterase remmers in de behandeling van stemningswisselingen (Giovagnoli et al., 2018; Giovagnoli et al., 2017; Satoh et al., 2015). Dit geeft aanleiding tot aanname van hypothese 2b.

4.2.3 Apathie

Slechts twee van de vijf studies vonden een significant positief effect van muziektherapie als alternatief voor acetylcholinesterase remmers in de behandeling van apathie (Giovagnoli et al., 2018; Satoh et al., 2015). Onderzoekers Giovagnoli et al. (2017) vonden een klein effect op apathie in dezelfde richting, maar dit effect was niet significant. Op basis van deze resultaten kan hypothese 2c niet aangenomen worden. Dit geeft aanleiding tot het gedeeltelijk aannemen van hypothese 2 (a en b). Geen van de zes onderzoeken heeft lange-termijn follow-up tests uitgevoerd; over de langdurige effecten kan hier dus geen uitspraak worden gedaan (H4)

4.3 Muziektherapie als alternatief voor serotonineheropname remmers

Als laatste zal de volgende hypothese getoetst worden: *“Muziektherapie is een effectief alternatief voor serotonineheropnameremmers in de behandeling van depressieve symptomen van Alzheimer”*. Deze hypothese wordt getoetst aan de hand van zeven studies (de la Rubia Ortí et al., 2018; Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Ray & Mittelman, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Cooke et al., 2010; Janata, 2012). Al deze artikelen onderzoeken of muziektherapie een effectief alternatief is voor medicatie tegen depressieve symptomen in milde tot matige Alzheimer – zoals serotonineheropname remmers.

Twee studies onderzochten het effect van actieve muziektherapie in groepsvorm op depressie bij mensen met Alzheimer (Giovagnoli et al., 2017; Cooke et al., 2010). In onderzoek van Cooke et al. (2010) ontvingen twee groepen in een tijdsbestek van acht weken, driemaal per week een veertig minuten durende lees- óf muziektherapie sessie. Na deze acht weken werd er een *washout* periode van vijf weken gerekend, om zo eventuele *carry-over* effecten te verminderen. Hierna ruilden de groepen van soort therapie en werd het acht weken durende protocol herhaald. De actieve muziektherapie bestond uit een live groepsmuziekprogramma verzorgd door twee professionele muzikanten. De participanten werden aangemoedigd om mee te zingen, mee te spelen met instrumenten en om mee te

dansen. De muziektherapie bleek het meest effectief bij vermindering van depressieve symptomen wanneer er geluisterd werd naar de persoonlijke muzikale voorkeur van de participanten. Het onderzoek van Giovagnoli et al. (2017) is al eerder uitgebreid besproken (zie paragraaf 4.2). Beide studies vergeleken de effecten van muziektherapie met andere non-farmaceutische methoden, maar de steekproefgrootte van de onderzoeken was verschillend. Het onderzoek van Giovagnoli et al. (2017) had 13 deelnemers, terwijl onderzoek van Cooke et al. (2010) 47 deelnemers had. De grotere steekproef maakt het laatste onderzoek betrouwbaarder. Beide studies vonden een positief effect van actieve groepstherapie op depressie bij mensen met milde tot matige Alzheimer.

Twee studies onderzochten het effect van receptieve muziektherapie in groepsvorm op depressie (de la Rubia Ortí et al., 2018; Ray & Mittelman, 2017). In onderzoek van Ray en Mittelman (2017) werden de participanten vier keren getoetst op depressieve symptomen; tweemaal voor de sessies en twee vervolgbeoordelingen, allemaal met een onderbreking van twee weken. Beide studies vonden een positief effect van receptieve groepstherapie op depressie; bij mensen met zowel milde, matige als ernstige vormen van Alzheimer.

Daarnaast onderzochten drie studies de effecten van individuele, receptieve muziektherapie op depressie (Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Janata, 2012). Deze onderzoeken zijn in paragraaf 4.1.3 uitgebreider besproken. Twee van de drie studies vond een significant positief effect van muziektherapie op depressie (Guétin et al., 2009; Janata, 2012).

Zes van de zeven studies vonden significant positieve effecten van muziektherapie op de behandeling van depressieve symptomen (de la Rubia Ortí et al., 2018; Guétin et al., 2009; Ray & Mittelman, 2017; Giovagnoli et al., 2017; Cooke et al., 2010; Janata, 2012). Op basis van deze resultaten kan de derde hypothese aangenomen worden.

Vier studies hebben de langetermijneffecten van muziektherapie na discontinuatie benoemd (H4). Twee van de vier vonden positieve effecten van muziektherapie tot acht weken nadat de therapie was afgelopen (Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009). Eén studie vond een positief effect van muziektherapie tot vier weken na voltooiing van de therapie (Ray & Mittelman, 2017). Een andere studie benoemd dat de effecten van muziektherapie een tot vier weken na discontinuatie van de therapie blijven doorwerken (Bruer, Spitznagel & Cloninger, 2007; Svansdottri & Snaedal, 2006; Tuet & Lam, 2006, geciteerd in Cooke et al., 2010).

4.4 Effecten van muziektherapie na afloop van de therapie

Slechts vijf van de zestien studies benoemen de effecten van muziektherapie op de symptomen bij mensen met Alzheimer na afloop van de therapie (Sánchez et al., 2016; Guétin et al., 2009; Gulwani, 2022; Ray & Mittelman, 2017; Cooke et al., 2010). Hierbij vonden vier van de vijf studies een nawerking van muziek therapeutische effecten van minimaal vier weken na voltooiing van de therapie. Dit geeft aanleiding tot het aannemen van de vierde hypothese (H4). Het beperkte aantal onderzoeken dat hiernaar gekeken heeft, geeft eveneens reden tot vervolgonderzoek.

5. Discussie en Conclusie

5.1 Discussie

Het doel van dit onderzoek was het bestuderen van de effectiviteit van muziektherapie als mogelijk alternatief voor medicatie bij de behandeling van symptomen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer. Dit is onderzocht aan de hand van een literatuurstudie die door middel van vier hypothesen de onderzoeksvraag heeft beantwoord. Dit is gedaan door gebruik te maken van zestien geselecteerde artikelen.

De eerste hypothese van dit onderzoek is gericht op de effectiviteit van muziektherapie als alternatief voor benzodiazepines in de behandeling van agitatie, agressie en angst bij mensen met Alzheimer. De verwachting was dat muziektherapie een positieve invloed zou hebben op symptomen als agitatie, agressie en angst en hiermee medicatiegebruik bij mensen met Alzheimer zou verminderen. Eerdere onderzoeken tonen aan dat muziek een kalmerend effect heeft en symptomen van Alzheimer kan verminderen (de la Rubia Ortí et al., 2018; Hill-Wilkes et al., 2023). Als alternatief voor benzodiazepines zou muziektherapie mogelijk effectief kunnen zijn, waardoor bijwerkingen zoals vermoeidheid en sufheid vermeden kunnen worden (Zorginstituut Nederland, 2023). Uit de resultaten van het huidige onderzoek blijkt deze aanname te kloppen. Vijf van de zes studies vonden een significant positief effect van muziektherapie op agitatie (H1a), vier studies vonden een significant positief effect op agressie (H1b) en acht van de tien studies vonden een significant positief effect van muziektherapie op angst (H1c). Ondanks het gebruik van diverse vormen van muziektherapie, zowel individueel als in groepsverband, vertoonden de resultaten overwegend positieve effecten op de symptomen van Alzheimer. Dit zou kunnen leiden tot een vermindering van de voorschrijving van benzodiazepines bij Alzheimerpatiënten, met als gevolg een vermindering van bijwerkingen.

De tweede hypothese stelde dat muziektherapie een effectief alternatief kon zijn voor

acetylcholinesterase remmers in de behandeling van geheugenverlies, stemmingswisselingen en apathie. Deze aanname is gebaseerd op onderzoek van Zhou et al. (2023). Resultaten van dit onderzoek tonen namelijk aan dat muziektherapie de fysiologische functies van patiënten kan beïnvloeden en de afgifte van belangrijke stoffen, zoals acetylcholine kan stimuleren. De verwachting was dat muziektherapie acetylcholinesterase remmers effectief zou kunnen vervangen in de behandeling van geheugenverlies, stemmingswisselingen en apathie. Dit wordt echter niet volledig bevestigd door eerder onderzoek. Drie van de vijf studies vonden een significant effect van muziektherapie op geheugenverlies (H2a), drie van de vijf studies vonden een significant effect op stemmingswisselingen (H2b), maar slechts twee van de vijf studies vonden een significant effect van muziektherapie op apathie (H2c). Dit is niet voldoende bewijs om de volledige tweede hypothese aan te kunnen nemen. Net zoals bij de eerste hypothese zou dit kunnen komen door de verschillende vormen van muziektherapie die gebruikt zijn in de onderzoeken. Daarnaast verschillen de steekproefgroottes erg van elkaar, wat generalisatie lastig maakt. De studies met minder aantal participanten vonden een significant effect op apathie, terwijl de grotere onderzoeken dit effect niet vonden (Giovagnoli et al., 2018; Satoh et al., 2015). De redenen voor significante resultaten in de kleinere steekproeven kunnen bijvoorbeeld toeval en selectieve steekproefbias zijn.

De derde hypothese focuste zich op de effectiviteit van muziektherapie als alternatief van medicijnen tegen depressie, zoals serotonineheropname remmers. De verwachting was dat muziektherapie depressieve symptomen van Alzheimer zal verminderen. Dit is gebaseerd op onderzoek van de la Rubia Ortí et al. (2018) en van Matziorinis en Koelsch (2022). Zij stellen namelijk dat muziektherapie invloed heeft op de stemming van depressieve mensen en dat muziek wordt geassocieerd met het verminderen van depressie. Deze aannames worden bevestigd door huidig onderzoek. Zes van de zeven studies vonden namelijk significante positieve effecten van muziektherapie op de vermindering van depressie bij mensen met Alzheimer (H3). Onderzoekers Sánchez et al. (2016) vinden geen significant effect van muziektherapie, maar zij suggereren dat een *Multisensory Stimulation Environment* (MSSE) het meeste effect heeft op depressie.

De vierde hypothese stelde dat de effecten van muziektherapie ook blijven bestaan nadat de therapie is afgelopen. Eerdere studies wijzen op de langdurige positieve effecten van muziektherapie op angst en depressie (Guétin et al., 2009). Deze effecten blijven merkbaar twee maanden na afloop van de therapie. Opmerkelijk is daarbij dat na zes maanden de voortgang van patiënten die muziektherapie hebben ondergaan nog steeds verschilt van die van patiënten zonder deze therapie, wat suggereert dat muziektherapie ook op lange termijn

impact heeft en misschien medicijngebruik zou kunnen verminderen. Deze aannames worden bevestigd door huidige resultaten. Vier van de vijf studies die de invloed van muziektherapie na afloop van de therapie onderzocht hebben, vonden dat de effecten van muziektherapie minimaal vier weken zichtbaar bleven. Het beperkte aantal studies dat dit onderzocht heeft geeft echter wel aanleiding tot vervolgonderzoek, om te controleren of er sprake is van een systematisch effect.

Door de vier hypothesen te evalueren, kan een antwoord worden gegeven op de centrale onderzoeksvraag van dit onderzoek: *“Is muziektherapie een effectief alternatief voor het gebruik van medicatie bij de behandeling van gedrags- en psychologische symptomen van Alzheimerpatiënten?”* en op de subvraag: *“Blijven de effecten van muziektherapie bestaan nadat de therapie is afgelopen?”*. Wanneer de muziektherapie zich met name richt op mensen met milde tot matige Alzheimer kan dit significante positieve effecten hebben op de symptomen van de ziekte en zo medicatie effectief vervangen. De effecten van muziektherapie blijven minimaal vier weken bestaan na afloop van de therapie.

5.2 Implicaties en suggesties voor vervolgonderzoek

5.2.1 Theoretische en praktische implicaties

Huidig onderzoek laat zien dat non-farmaceutische behandelingen als muziektherapie een effectief en voordelig alternatief kunnen bieden voor de medicamenteuze behandelingen voor de symptomen van Alzheimer. Toepassing van muziektherapie kan medicatiegebruik en als gevolg ook de bijwerkingen verminderen.

Dit onderzoek suggereert dat verschillende benaderingen van muziektherapie - waaronder actieve, receptieve, individuele en groepsgerichte vormen - positieve effecten hebben op diverse symptomen van Alzheimer die momenteel worden behandeld met verschillende soorten medicatie. Met andere woorden, muziektherapie blijkt een veelzijdige benadering te zijn die effectief kan zijn bij de behandeling van Alzheimerpatiënten met diverse vormen van de aandoening en bijbehorende klachten. Deze bevindingen suggereren dat het implementeren van muziektherapie een waardevolle aanvulling of een effectief alternatief kan zijn op de huidige behandelingsmethoden voor Alzheimer, met het potentieel om de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren en het medicijngebruik te verminderen. Soms is het afspelen van bekende muziek voor patiënten al voldoende (Cooke et al., 2010), waardoor het gebruik ervan vrij eenvoudig kan zijn.

Onderzoekers Sánchez et al. (2016) suggereren daarentegen dat een combinatie van non-farmaceutische therapieën in een “Snoezelen”-ruimte (MMSE) effectiever blijkt te zijn

dan enkel muziektherapie. MMSE vereist echter aanzienlijk meer mankracht en kosten. Vervolgonderzoek is nodig om te bekijken of de voordelen van MMSE opwegen tegen die van andere sensorische interventies, zoals muziektherapie.

Professionals werkzaam binnen het domein van non-farmaceutische therapieën en Alzheimer dienen gezamenlijk te streven naar de bredere toepassing van muziektherapie als behandelmethode. Dit komt voort uit de wetenschap dat medicatie gepaard gaat met aanzienlijke bijwerkingen, terwijl muziektherapie aanzienlijke positieve resultaten laat zien bij de vermindering van symptomen gerelateerd aan milde tot matige Alzheimer zonder negatieve gevolgen. Het is ten eerste aanbevolen dat zorginstellingen en andere zorgorganisaties worden geïnformeerd over deze behandelmethoden, waarbij verzorgingstehuizen zich moeten inzetten om de criteria voor toegang tot muziektherapie te versoepelen. Dit vergroot de toegankelijkheid en het profijt voor een bredere groep. Aangezien muziektherapie niet-invasief en relatief kosteneffectief is en het kan bijdragen aan de vermindering van medicijngebruik, resulteert deze methode in uitsluitend positieve uitkomsten. Het bevorderen van bewustzijn omtrent de gunstige effecten van muziektherapie via voorlichtingsactiviteiten en lezingen is essentieel en de maatschappij zou zich moeten inspannen voor een grotere integratie van non-farmaceutische behandelmethoden in de ouderenzorg, met specifieke aandacht voor de groep mensen met Alzheimer.

5.2.2 Limitaties en vervolgonderzoek

Een aantal studies die gebruikt zijn in het huidige onderzoek hebben niet specifiek gekeken of muziektherapie een alternatief is voor medicatie, maar of het een aanvulling kon zijn. Deze onderzoeken zijn toch meegenomen in de resultaten, omdat muziektherapie als complementaire methode alsnog het medicijngebruik van patiënten vermindert. In vervolgonderzoek zouden de inclusiecriteria kritischer opgesteld kunnen worden, waardoor er enkel studies gebruikt worden die onderzoeken of muziektherapie een effectief alternatief is.

Daarnaast richtten de onderzoeken meegenomen in deze studie zich voornamelijk op de invloed van muziektherapie op mensen met milde tot matige vormen van Alzheimer. Het effect op mensen met ernstige Alzheimer is niet onderzocht. Mensen met ernstige vormen van Alzheimer vertonen vergevorderde cognitieve achteruitgang, waardoor het onduidelijk is of muziektherapie ook bij deze groep aanzienlijke positieve effecten heeft, of dat medicatie bij deze mensen wellicht effectiever is. In vervolgonderzoek kan er gekeken worden of muziektherapie ook een significant positief effect heeft op de symptomen van mensen met ernstige Alzheimer.

Bovendien onderzoeken slechts vijf van de zestien meegenomen studies de effecten van muziektherapie na afloop van de therapie. Om te kunnen bepalen of het gevonden effect een systematisch, langdurig effect is, zal vervolgonderzoek zich hierop moeten richten. Deze resultaten zullen inzicht geven in de invloed van muziektherapie op lange termijn en op basis van deze resultaten kunnen gepaste procedures opgesteld worden, om zo de meest effectieve behandeling te kunnen bewerkstelligen.

Als laatste kan er in vervolgonderzoek meer gefocust worden op het vinden van de meest effectieve vorm van therapie (actief, receptief, individueel, groep) per symptoom. De studies in huidig onderzoek hebben dit niet bekeken. De verschillen in effectiviteit per therapeutische vorm kunnen onderzocht worden door Alzheimerpatiënten met dezelfde symptomen in te delen in groepen met diverse vormen van therapie. De verschillen in voor- en na-therapie resultaten van één groep worden vergeleken met de verschillen in een andere groep. Deze kennis kan gebruikt worden bij het opstellen van passende behandelplannen.

5.3 Conclusie

Alzheimer is een van de snelst groeiende aandoeningen, waarbij individuen veel zorgbehoeften hebben. Medicamenteuze behandelingen vertonen echter vaak bijwerkingen, zoals slaperigheid en sufheid, wat het risico op vallen vergroot, een van de voornaamste doodsoorzaken bij Alzheimerpatiënten. Het doel van dit onderzoek was het onderzoeken of muziektherapie een effectief alternatief kan zijn voor medicatie bij behandeling van Alzheimer-symptomen, met als doel het verminderen van medicijngebruik en daarmee het minimaliseren van ongewenste bijwerkingen. Deze studie is een literatuurstudie, waarin via vier hypothesen de onderzoeksvraag werd beantwoord, door middel van zestien wetenschappelijke artikelen.

De bevindingen toonden aan dat muziektherapie inderdaad positieve effecten had op diverse symptomen, waarbij het medicatiegebruik kon aanvullen of zelfs vervangen. Deze resultaten geven aanleiding tot de overweging om muziektherapie te implementeren in behandelplannen voor individuen met Alzheimer. Deze verworven kennis zou kunnen dienen als opstap voor een bredere toepassing van non-farmaceutische behandelmethoden, zoals muziektherapie. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op het onderzoeken van de impact van muziektherapie op individuen met ernstige Alzheimer, de langdurige effecten na afloop van de therapie, de invloed van diverse vormen van muziektherapie op verschillende symptomen en de effecten van het combineren van muziektherapie met andere non-farmaceutische behandelingen.

6. Literatuurlijst

- Apotheek.nl. (2023.) Geraadpleegd van <https://www.apotheek.nl/zorg-van-de-apotheker/gestart-met-uw-medicijnen-wat-nu/medicijnen-en-valongelukken#wat-kan-de-apotheker-voor-u-doen?>
- Arroyo-Anlló, E. M., Dauphin, S., Fargeau, M. N., Ingrand, P., & Gil, R. (2019). Music and emotion in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 11, 1-11.
- Atri, A. (2019). Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Seminars in Neurology*, 39(2), 227-240. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678581>
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. 377(9770), 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
- Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Köhler, S., Bron, E. E., Verhey, F. R. J., de Deyn, P. P., ... Aalten, P. (2020). The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 735-744. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.012>
- Baquero, M., & Martín, N. (2015). Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 3(8), 682-693. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i8.682>
- Bassiony, M. M., & Lyketsos, C. G. (2003). Delusions and Hallucinations in Alzheimer's Disease: Review of the Brain Decade. *Psychosomatics*, 44(5), 388-401. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.5.388>
- Botto, R., Callai, N., Cermelli, A., Causarano, L., & Rainero, I. (2022). Anxiety and depression in Alzheimer's disease: A systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurological Sciences*, 43(7), 4107-4124. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06068-x>
- Chandler, C. (2015). *Psychobiology*. Wiley-Blackwell
- Jack Jr, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Vemuri, P., ... & Petersen, R. C. (2015). Different definitions of neurodegeneration produce similar amyloid/neurodegeneration biomarker group findings. *Brain*, 138(12), 3747-3759. <https://doi.org/10.1093/brain/awv283>
- Cooke, M., Moyle, W., Shum, D., Harrison, S., & Murfield, J. (2010). A randomized controlled trial exploring the effect of music on quality of life and depression in older people with dementia. *Journal of health psychology*, 15(5), 765-776. <https://doi.org/10.1177/1359105310368188>

- Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D., ... Zhong, K. (2014) Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International psychogeriatrics*, 27(1), 7-17. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001963>
- de la Rubia Ortí, J. E., García-Pardo, M. P., Iranzo, C. C., Madrigal, J. J. C., Castillo, S. S., Rochina, M. J., & Gascó, V. J. P. (2018). Does music therapy improve anxiety and depression in alzheimer's patients?. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(1), 33-36. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0346>
- Drapeau, J., Gosselin, N., Gagnon, L., Peretz, I., & Lorrain, D. (2009). Emotional Recognition from Face, Voice, and Music in Dementia of the Alzheimer Type: Implications for music therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169(1), 342-345. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04768.x>
- Dutton, D. G., & Karakanta, C. (2013). Depression as a risk marker for aggression: A critical review. *Aggression and Violent Behavior*. 18(2), 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2012.12.002>
- Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., ... & Kaye, A. D. (2021). Benzodiazepines: uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology international*, 13(4), 594-607. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>
- Factsheet Cijfers en feiten over dementie. (2021). Alzheimer Nederland. Geraadpleegd van <https://www.alzheimer-nederland.nl/factsheet-cijfers-en-feiten-over-dementie>
- Fields, R. D. (2008). White Matter Matters. *Scientific American*, 298(3), 54-61. <https://www.jstor.org/stable/10.2307/26000517>
- Fiksdal, A., Hanlin, L., Kuras, Y., Gianferante, D., Chen, X., Thoma, M. V., & Rohleder, N. (2019). Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.035>
- Fontana, I. C., Kumar, A., & Nordberg, A. (2023). The role of astrocytic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 19(5), 278–288. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00792-4>
- Gallego, M. G., & García, J. G. (2017). Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurología (English Edition)*, 32(5), 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.12.001>
- Gilmartin, J. F. M., Väättäinen, S., Törmälehto, S., Bell, J. S., Lönnroos, E., Salo, L., ... & ALSOVA Study Group. (2015). Depressive symptoms are associated with analgesic

- use in people with Alzheimer's disease: Kuopio ALSOVA study. *PloS one*, 10(2), e0117926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117926>
- Giovagnoli, A. R., Manfredi, V., Parente, A., Schifano, L., Oliveri, S., & Avanzini, G. (2017). Cognitive training in Alzheimer's disease: a controlled randomized study. *Neurological Sciences*, 38, 1485-1493. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3003-9>
- Giovagnoli, A. R., Manfredi, V., Schifano, L., Paterlini, C., Parente, A., & Tagliavini, F. (2018). Combining drug and music therapy in patients with moderate Alzheimer's disease: a randomized study. *Neurological Sciences*, 39, 1021-1028. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3316-3>
- Gold, C., Erkkilä, J., Bonde, L. O., Trondalen, G., Maratos, A., & Crawford, M.J. (2011). Music Therapy or Music Medicine? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(5), 304. <https://doi.org/10.1159/000323166>
- Guétin, S., Portet, F., Picot, M. C., Pommié, C., Messaoudi, M., Djabelkir, L., Olsen, A. L., Cano, M. M., Lecourt, E., & Touchon, J. (2009). Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia: Randomised, Controlled Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(1), 36-46. <https://doi.org/10.1159/000229024>
- Gulwani, K. (2022). An Application of Music Therapy for Nursing Home Residents with Dementia. University of California, Los Angeles. <https://escholarship.org/content/qt0vb4g58s/qt0vb4g58s.pdf>
- Hill-Wilkes, N., Renales, F., Seibenhener, S., & Jefferson, L. L. (2023). Examining the Effects of Music Therapy on Decreasing Agitation in Alzheimer's Disease. *Journal of Holistic Nursing*. <https://doi.org/10.1177/08980101231198717>
- Hui-Chi, L., Hsiu-Hung, W., Fan-Hao, C., & Kuei-Min, C. (2015). The Effect of Music Therapy on Cognitive Functioning Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 16(1), 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.004>
- Janata, P. (2012). Effects of widespread and frequent personalized music programming on agitation and depression in assisted living facility residents with Alzheimer-type dementia. *Music and Medicine*, 4(1), 8-15. <https://doi.org/10.47513/mmd.v4i1.394>
- Klotter, J. (2001). Music & Alzheimer's. *Townsend letter for doctors and patients*, (214), 16-16. <https://link.gale.com/apps/doc/A72297149/AONE?u=anon~fc689729&sid=googleScholar&xid=cb88da32>
- Knight, R., Khondoker, M., Magill, N., Stewart, R., & Landau, S. (2018). A systematic

- review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 45(3-4), 131-151. <http://dx.doi.org/10.1159%2F000486546>
- Kumar, A. M., Tims, F., Cruess, D. G., & Mintzer, M. J. (1999). Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. *Alternative therapies in health and medicine*, 5(6), 49. <https://www.proquest.com/openview/221c9f83716bd86670f1232e3b586087/1?pq-origsite=gscholar&cbl=32528>
- Lee, S., Mankhong, S., & Kang, J.-H. (2019). Extracellular Vesicle as a Source of Alzheimer's Biomarkers: Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1728. <https://doi.org/10.3390/ijms20071728>
- Liang, J., Li, J., Jia, R., Wang, Y., Wu, R., Zhang, H., ... & Xu, Y. (2018). Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clinical Interventions in Aging*, 2061-2073. <https://doi.org/10.2147/CIA.S184968>
- Lombardo, S., & Maskos, U. (2015). Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*, 96(B), 255-262. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.018>
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>
- Matziorinis, A. M., & Koelsh, S. (2022). The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. *Annals of the New York Academy of Science*, 1561(1), 11-17. <https://doi.org/10.1111/nyas.14864>
- Muziek helpt mensen met dementie. (2014). Geraadpleegd van <https://www.zorgvoorbeter.nl/thema-s/dementie/zorg-en-begeleiding/muziek>
- Nobis, L., Husain, M. (2018). Apathy in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>
- Patterson, C. (2018). World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. *Alzheimer's Disease International: the global voice on dementia*. Geraadpleegd van <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
- Radboud UMC. (2016). Hoe geluksstof serotonine ook angst zaait in het brein. Geraadpleegd van <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2016/hoegeluksstof-serotonine-ook-angst-zaait-in-het-brein#:~:text=Op%20korte%20termijn%20leiden%20de,werkt%20is%20nog%20niet%20bekend.>

- Ray, K. D., & Mittelman, M. S. (2017). Music therapy: A nonpharmacological approach to the care of agitation and depressive symptoms for nursing home residents with dementia. *Dementia*, 16(6), 689-710. <https://doi.org/10.1177/1471301215613779>
- Robert, P. H., Mulin, E., Malléa, P., & David, R. (2010). REVIEW: Apathy Diagnosis, Assessment, and Treatment in Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(5), 263-271. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00132.x>
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Structure & Function*, 224(9), 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Roth, T. (2007). A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia. *Journal of clinical psychiatry*, 68(5), 13.
- Salvadó, G., Ossenkoppele, R., Ashton, N. J., Beach, T. G., Serrano, G. E., Reiman, E. M., Zetterberg, H., Mattsson-Carlgren, N., Janelidze, S., Blennow, K., & Hansson, O. (2023). Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.15252/emmm.202217123>
- Sánchez, A., Maseda, A., Marante-Moar, M. P., De Labra, C., Lorenzo-López, L., & Millán-Calenti, J. C. (2016). Comparing the effects of multisensory stimulation and individualized music sessions on elderly people with severe dementia: a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's disease*, 52(1), 303-315. <https://doi.org/10.3233/JAD-151150>
- Särkämö, T., Tervaniemi, M., & Huottilainen, M. (2013). Music perception and cognition: development, neural basis, and rehabilitative use of music. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(4), 441-451. <https://doi.org/10.1002/wcs.1237>
- Satoh, M., Yuba, T., Tabei, K. I., Okubo, Y., Kida, H., Sakuma, H., & Tomimoto, H. (2015). Music therapy using singing training improves psychomotor speed in patients with Alzheimer's disease: a neuropsychological and fMRI study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5(3), 296-308. <http://dx.doi.org/10.1159%2F000436960>
- Shiltz, D. L., Lineweaver, T. T., Brimmer, T., Cairns, A. C., Halcomb, D. S., Juett, J., ... & Plewes, J. (2018). Music first. *GeroPsych*, 31(1). <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000180>
- Stegemann, T., Geretsegger, M., Quoc, E. P., Riedl, H., & Smetana, M. (2019). Music Therapy and Other Music-Based Interventions in Pediatric Health Care: An Overview. *Medicines*, 6(1), 25. <https://doi.org/10.3390/medicines6010025>

- Sung, H.C., Lee, W. L., Li, T. L., & Watson, R. (2012). A group music intervention using percussion instruments with familiar music to reduce anxiety and agitation of institutionalized older adults with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27, 621-627. <https://doi.org/10.1002/gps.2761>
- Swann, A. C. (2003). Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 26-35. <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/12729/>
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Tsuno, N., & Homma, A. (2014). What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(11), 1667-1676. <https://doi.org/10.1586/ern.09.106>
- Vallen bij ouderen: wat zijn de gevolgen?. (2021). Ergotherapie. Geraadpleegd van <https://ergotherapie.nl/vallen-bij-ouderen-wat-zijn-de-gevolgen/#:~:text=Soms%20moet%20dit%20via%20een,lange%20tijd%20niet%20naar%20huis>.
- Verkade, P. J., Van Meijel, B., Brink, C., Schmitz, P., & Peijnenburg, R. (2007). Geagiteerd gedrag van dementerende ouderen. *Onderzoek & Praktijk*, 3, 38-41. https://www.researchgate.net/profile/Berno-Meijel/publication/46691024_Geagiteerd_gedrag_van_dementerende_ouderen/links/00b49527027d5cdc5f000000/Geagiteerd-gedrag-van-dementerende-ouderen.pdf
- Vitek, G. E., Decourt, B., & Sabbagh, M. N. (2023). Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2178414>
- Yang, K., & Mohammed, E. A. (2021). A review of artificial intelligence technologies for early prediction of Alzheimer's disease. Geraadpleegd van <https://arxiv.org/pdf/2101.01781>
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Yong, T. K., YoungSoon, Y., & Min-Seong, K. (2017). Anxiety in dementia. *Dement Neurocognitive Disorders*. 16(2): 33–39. <https://doi.org/10.12779/dnd.2017.16.2.33>
- Zhang, S. (2020). The positive influence of music on the human brain. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 10(1), 95-104. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2020.101005>

Zhou, C., Ma, H., Qi, X., Xu, C., & Liang, Z. (2023). The effect of music therapy on delirium in patients receiving mechanical ventilatory support in the Intensive Care Unit: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 102(24).

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000033956>

Zorginstituut Nederland. (2023). Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>