

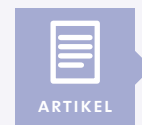
Psychiatrische problemen bij een motorische ziekte: psychose bij de ziekte van Huntington

E. VAN DER WEIJDE, A. SCHADÉ

SAMENVATTING De ziekte van Huntington heeft een klinische trias van motorische symptomen (choreatische bewegingen), psychiatrische symptomen en cognitieve achteruitgang. Over de psychiatrische symptomen zoals psychose, agitatie en angst is veel minder bekend dan over de motorische problemen. Wij zagen een 45-jarige patiënt met een psychotische stoornis en de ziekte van Huntington, die op straat geleefd had en paranoïde wanen had. Patiënt weigerde medicamenteuze behandeling en kon op een gespecialiseerde afdeling opgevangen worden. Uit ons literatuuronderzoek is gebleken dat bij psychoses in het kader van de ziekte van Huntington, het beste haloperidol voorgeschreven kan worden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 215-219

TREFWOORDEN haloperidol, psychose, ziekte van Huntington



De klinische trias van de ziekte van Huntington is motorische symptomen, cognitieve achteruitgang en psychiatrische (gedrags)stoornissen (Videnovic 2013).

De motorische symptomen bestaan uit onwillekeurige bewegingen, de chorea. Deze gaan vaak gepaard met hypokinesie, rigiditeit en uiteindelijk een veranderd looppatroon en moeite met praten en slikken. De cognitieve achteruitgang kenmerkt zich vooral in verslechtering van de executieve functies (Roos 2010).

Behalve van de motorische symptomen heeft 33-76% van de patiënten last van psychiatrische symptomen (Roos 2010). Prikkelbaar en agressief gedrag komen het meest voor en zijn vaak al voor de chorea manifest. Andere psychiatrische symptomen zijn veranderingen in de persoonlijkheid, impulsiviteit, psychoses, angst, manie, apathie en seksuele stoornissen (Videnovic 2013). De kans op suïcide is vijf tot tien keer zo hoog als in de normale populatie, vooral in het begin- en het eindstadium van de ziekte (Walker 2007). Psychoses gaan vaak gepaard met cognitieve achteruitgang in een later stadium. De psychiatrische verschijnselen zijn soms ook aanwezig voordat de ziekte van Huntington is gediagnosticeerd, maar ze worden niet altijd herkend (Walker 2007).

George Huntington beschreef dit beeld, toen nog Huntingtons chorea genoemd, voor het eerst in 1872. Pas in 1993 werd het HD-gen ontdekt. Dit bevindt zich op chromosoom 4p16.3 en is een cytosine-adenine-guanine(CAG)-repeat die leidt tot het huntingtine-eiwit (Roos 2010; Walker 2007). Bij 5-35 repeats ontstaat een *wild-type* huntingtine dat beschermt tegen apoptose, echter bij > 40 repeats (Huntington) vormt zich een mutante vorm die apoptose geeft, vooral in het striatum (Cattaneo 2005). Hierdoor ontstaan er een relatief teveel aan dopamine, met een verhoogde kans op psychose (Howes 2012). Het gen erft autosomaal dominant over, per overerving wordt de nucleotiderepeat langer en komt de ziekte steeds op jongere leeftijd tot uiting (Kremer e.a. 1994).

In Nederland is er een prevalentie van 1200-1500 patiënten en 6000-9000 risicodragers, met gelijke man-vrouwverhouding. De incidentie bedraagt 60 positief geteste patiënten per jaar. De ziekte openbaart zich rond het 30ste-50ste levensjaar en 10% van de patiënten heeft de juveniele vorm van de ziekte (van Duijn 2008; Maat-Kievit 2002). Gezien de gemiddelde ziekteduur van 17 jaar na het stellen van de diagnose (Maat-Kievit 2002) is het van belang dat er ook aandacht wordt besteed aan de psychiatrische problemen bij de ziekte van Huntington.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 45-jarige man, werd opgenomen in een algemeen ziekenhuis wegens een collaps van onbekende oorzaak. Hij was al 10 jaar bekend wegens de ziekte van Huntington. De ziekte kenmerkte zich bij deze patiënt door choreatische bewegingen van de rechter arm en in mindere mate van het hoofd. Verder maakte hij een achterdochtige indruk. Patiënt vertelde de afgelopen zes maanden op straat te hebben geleefd. Hij was zeer breedspakig en had last van achtervolgings- en vergiftigingswanen; hallucinaties werden ontkend. Hij had geen contact meer met vrienden of familie waardoor er geen heteroanamnese mogelijk was.

Patiënt bleek twee maanden voor opname opgenomen te zijn geweest in een gespecialiseerd verpleeghuis voor patiënten met de ziekte van Huntington. Hij was hier weggelopen omdat er een rechterlijke machtiging (een gedwongen opname) voor hem werd aangevraagd wegens het risico op zelfverwaarlozing.

Op de afdeling Neurologie was hij moeilijk te behandelen, omdat hij veel last had van paranoïde wanen, met name over medicatie. Daarbij was hij bang vergiftigd te zijn met arsenicum. Omdat vooral de paranoïde wanen op de afdeling een probleem waren, werd patiënt een antipsychoticum voorgeschreven.

DISCUSSIE

Behandel mogelijkheden psychotische symptomen bij de ziekte van Huntington

Er is weinig onderzoek gedaan naar de medicamenteuze behandeling van psychiatrische symptomen bij de ziekte van Huntington. Wij vonden in PubMed en UpToDate vooral gevalbeschrijvingen en weinig gerandomiseerde gecontroleerde trials. Met name haloperidol, quetiapine, risperidon en olanzapine werden beschreven.

Haloperidol is een dopamine(D₂)-receptorantagonist en kan bij de ziekte van Huntington een goed effect hebben op de chorea, agitatie en psychotische symptomen als hallucinaties en wanen (Bonelli 2006; Killoran 2012; Videnovic 2013). In principe is het voorschrijven van haloperidol gecontra-indiceerd bij laesies in de basale ganglia zoals bij de ziekte van Parkinson (*Farmacotherapeutisch Kompas*: www.fk.cvz.nl, haloperidol). Bij de ziekte van Huntington is er tevens een beschadiging van de basale kernen (Walker 2007); het is dus een interessante bevinding dat haloperidol juist een gunstig effect kan hebben op de chorea.

Quetiapine, tevens een D₂-receptorantagonist (www.fk.cvz.nl, quetiapine), heeft in een studie met vijf patiënten met de ziekte van Huntington een verbetering van de psychiatrische symptomen laten zien, voornamelijk van de agita-

AUTEURS

EMMA VAN DER WEIJDE, semiarts Vumc, Amsterdam; thans: ANIOS cardiothoracale chirurgie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

ANNEMIEK SCHADÉ, psychiater Vumc, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A. Schadé, VU medisch centrum, Psychiatrisch Consultatieve Dienst, afd. Ziekenhuispsychiatrie, Kamer ZH 3A63, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

E-mail: a.schade@vumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-8-2014.

tie, prikkelbaarheid en wanen (Alpay 2006). In een studie werd ook een positief effect gevonden op de chorea (Bonelli 2002), maar in een andere studie werd juist geen effect aangetoond (Alpay 2006).

Risperidon, een antipsychoticum met antiserotonerge (5-HT₂) en antidopaminerge activiteit, had voornamelijk een positief effect op de chorea (Dallocchio 1999; Duff 2008). In een retrospectieve studie van 29 patiënten werd ook een significante verbetering van de psychiatrische symptomen aangetoond (Duff 2008). Dit effect werd in andere, kleine studies voorzichtig bevestigd (Bonelli 2006; Madhusoodanan 1998).

Olanzapine geeft een receptorblokkade van onder andere de dopaminereceptoren (D₁-5). Verschillende kleine studies lieten een verbetering zien van agitatie-, prikkelbaarheids- en angstklachten (Bonelli 2006; Paleacu 2002; Squitieri 2001).

De rol van het extrapiramidale systeem bij de ziekte van Huntington

De basale kernen, bestaande uit nucleus caudatus, putamen en globus pallidus en aangrenzende gebieden (substantia nigra), vormen samen het extrapiramidale systeem. Dit systeem speelt een belangrijke rol bij de motoriek, houding en balans van het lichaam. Door middel van een feedbacksysteem van de kernen op elkaar, remmend of stimulerend, oefenen de kernen hun invloed uit op de motorische cortex (Gauthier 1982; Kuks 2012; Purves 2004).

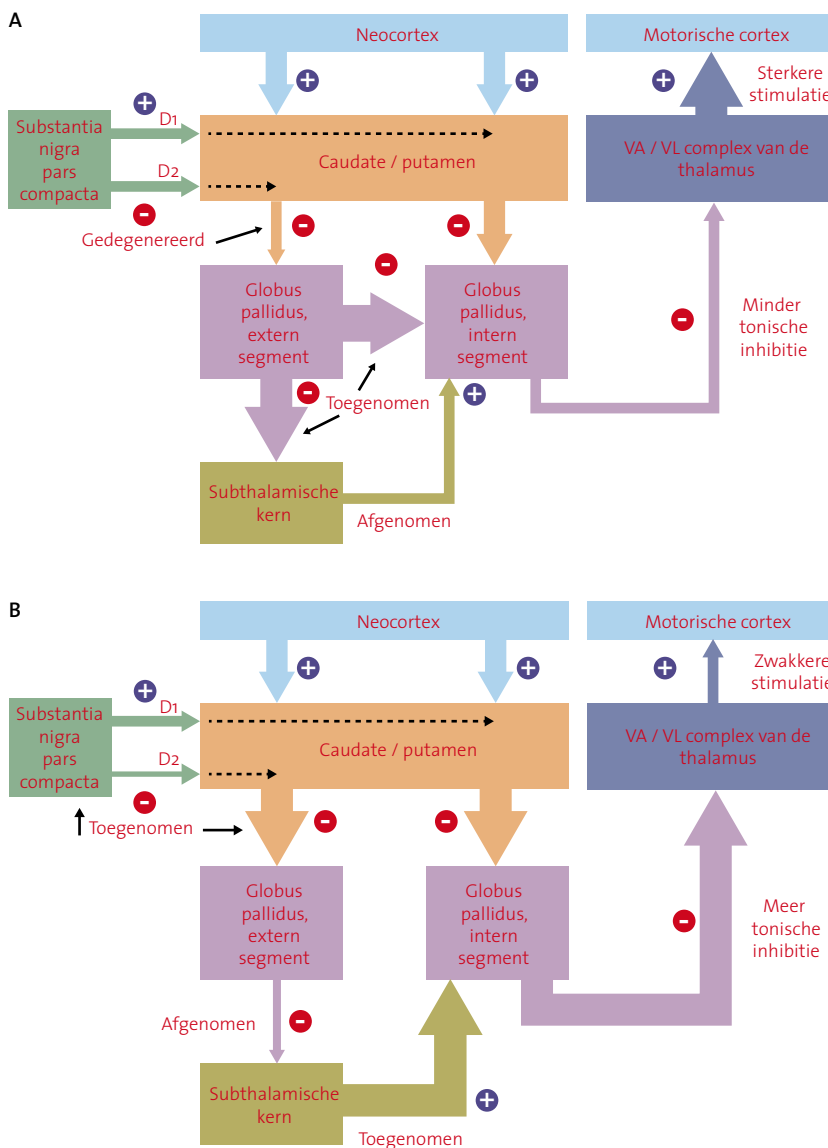
De nucleus caudatus en het putamen vormen samen het corpus striatum, de inputzone van de basale ganglia. De globus pallidus en substantia nigra vormen de outputzone (Gauthier 1982; Purves 2004).

De directe route die stimulatie geeft van de motorische neuronen, loopt via het striatum naar de globus pallidus internus, via de substantia nigra naar de thalamus. De indirecte route werkt tegenovergesteld, deze geeft een inhibitie op de motorische kernen, en loopt van het striatum naar de globus pallidus externus, naar de subthalamische kern, terug naar de globus pallidus internus en substantia nigra om ook te eindigen in de thalamus (Gauthier 1982). Bij de ziekte van Huntington is er sprake van een beschadiging van de cellen in het corpus striatum (Walker 2007), wat minder inhibitie geeft op de globus pallidus. Vervolgens is er een versterkte remming op de subthalamische

kern, die hierdoor minder sterk het interne deel van de globus pallidus en substantia nigra stimuleert. Daardoor wordt de thalamus minder sterk afgeremd en geeft een sterkere stimulerende prikkel af op de motorische cortex waardoor er ongecontroleerde bewegingen ontstaan, de chorea (Albin 1989; Gauthier 1982).

Het systeem verklaart ook het positieve effect van haloperidol op de chorea. Stimulatie van D2-receptoren hebben een inhiberende invloed op het striatum (Albin 1989; Gauthier 1982). Een D2-antagonist zoals haloperidol heft deze remmende werking op, zodat de resterende cellen van het striatum hun werking maximaal kunnen uitoefenen.

FIGUUR 1 De werking van het extrapiramidale systeem bij de ziekte van Huntington (A); werking van het extrapiramidale systeem bij haloperidolgebruik (B); + = stimulatie; - = remming; brede pijl = toename output; smalle pijl = verminderde output; VA = ventraal anterior; VL = ventraal lateraal (bewerkt naar Purves 2004)



Hierdoor geeft de thalamus een minder stimulerende prikkel af aan de motorische cortex en neemt de chorea af (zie **FIGUUR 1**).

VERVOLG GEVALSBESCHRIJVING

Hoewel er weinig wetenschappelijk bewijs was, werd patiënt in overleg met de ziekenhuisapotheker haloperidol voorgeschreven. Aanvankelijk gaf patiënt aan dat hij medicatie wilde slikken, maar hij weigerde de haloperidol gedurende de hele ziekenhuisopname. Omdat hij psychotisch bleef, geen ziekte-inzicht vertoonde en niet in staat bleek voor zichzelf te zorgen, werd er een rechterlijke machtiging voor patiënt aangevraagd. Deze machtiging werd toegekend en hij werd overgeplaatst naar een gespecialiseerde instelling. Patiënt kon daar rustig op de afdeling

aanwezig zijn zonder gevaar, daarom werd er geen dwangbehandeling gegeven ondanks dat hij na zes maanden nog steeds psychotisch was.

CONCLUSIE

De ziekte van Huntington geeft naast de motorische verschijnselen ook veel psychiatrische symptomen, die niet altijd als zodanig herkend worden en daardoor ook niet altijd adequaat behandeld worden. Er is weinig literatuur bekend over de behandeling van de psychiatrische symptomen, zoals psychoses. Uit ons literatuuronderzoek is gebleken dat bij psychoses in het kader van de ziekte van Huntington, het beste haloperidol voorgeschreven kan worden. Het heeft tevens een positieve werking op de choreatische bewegingen.

LITERATUUR

- Albin RL, Young AB, Penny JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-75.
- Alpay M, Koroshetz WJ. Quetiapin in the treatment of behavioural disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics* 2006; 47: 70-2.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain* (2de druk). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. pp 473-82.
- Bonelli RM, Niederwieser G. Quetiapine in Huntington's disease: a first case report. *J Neurol* 2002; 249: 1114-5.
- Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2701-20.
- Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 919-30.
- Dallochio C, Buffa C, Tinelli C, Mazzarello P. Effectiveness of risperidone in Huntington chorea patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 101-3.
- Duijn E van, Kingma EM, Timman R, Zitman FG, Tibben A, Roos RA, e.a. Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington's disease compared with mutation-negative first-degree relatives. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1804-10.
- Duff K, Beglinger LJ, O'Rourke ME, Nopoulos P, Paulson HL, Paulsen JS. Risperidon and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20: 1-3.
- Farmaceutisch kompas, preparaattekst van haloperidol. <http://fk.cvz.nl/preparaatteksten/h/haloperidol.asp>
- Farmaceutisch kompas, preparaattekst van olanzapine. <http://fk.cvz.nl/preparaatteksten/o/olanzapine.asp>
- Farmaceutisch kompas, preparaattekst van quetiapine. <http://fk.cvz.nl/preparaatteksten/q/quetiapine.asp>
- Gauthier S, Sourkes TL. Anatomical and biochemical basis of the extrapyramidal disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 595-9.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, e.a. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776-86.
- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, e.a. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-6.
- Killoran A, Biglan KM. Therapeutics in Huntington's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 137-49.
- Kuks JBM. Centrale regulatie van beweging. In: Kuks JBM, Snoek JW, red. *Klinische neurologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2012. p 71-5.
- Maat-Kievit A, Losekoot M, Zwinderman K e.a. Predictability of age at onset in Huntington disease in the Dutch population. *Medicine* 2002; 81: 251-9.
- Madhusoodanan S, Brenner R. Use of risperidone in psychosis associated with Huntington's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 347-9.

- Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 441-4.
- Purves D. Modulation of movement by the basal ganglia. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, e.a. red. *Neuroscience* (3de druk). Sunderland: Sinauer; 2004. p 417-33.
- Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 40.
- Squitieri F, Cannella M, Piorcellini A, et al. Shortterm effects of olanzapine in Huntington's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 69-72.
- Videnovic A. Treatment of Huntington disease. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 424-38.
- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 218-28.

SUMMARY

Psychiatric problems in a motor disorder: psychosis in Huntington's disease

E. VAN DER WEIJDE, A. SCHADÉ

Huntington's disease is characterised by a triad of motor symptoms (choreic movements), psychiatric symptoms and cognitive decline. Much less is known about the psychiatric symptoms such as psychosis and anxiety than about the motor symptoms. We discuss the case of a patient with Huntington's disease and psychosis and comment on the possible types of medication that should be used.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 215-219

KEY WORDS haloperidol, Huntington's disease, psychosis