

# De man die er geen genoeg van kreeg; dopaminedysregulatiesyndroom bij de ziekte van Parkinson

W.M. HOL, R. VAN DER ZWAARD, A. HOVESTADT, H.J.G.M. VAN  
MEGEN

**SAMENVATTING** Zowel de ziekte van Parkinson als de behandeling daarvan kan gepaard gaan met psychiatrische symptomen. Bij een patiënt met de ziekte van Parkinson, die naast diepe hersenstimulatie een te hoge dosering dopamineagonisten gebruikte, ontstond een manifom beeld. Dit staat bekend als het dopaminedysregulatiesyndroom. We bespreken de symptomen, de mogelijke verklaring van het ontstaan en de gevolgen voor de klinische praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 259-263]

**TREFWOORDEN** dopaminedysregulatie, verslaving, ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson gaat bij 60% van de patiënten gepaard met psychiatrische symptomen (Schrag 2004). Deze kunnen veelal verklaard worden door een ontregeling van het dopaminerge systeem en zijn dan inherent aan de ziekte. Ook behandeling met dopaminerge medicatie of diepe breinstimulatie (*deep brain stimulation*) kan psychiatrische symptomen veroorzaken.

Wij zagen bij een patiënt met de ziekte van Parkinson een manifom beeld, dat waarschijnlijk werd veroorzaakt door een dopamineverslaving. Deze complicatie wordt het dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) genoemd. We gaan in op de rol van dopamine in de verstoring van het 'belonings-systeem' bij de ziekte van Parkinson.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 43-jarige man werd wegens ernstige zelfverwaarlozing opgenomen op de open opnameafdeling van onze psychiatrische instelling. Hij was sedert zijn 23ste bekend wegens de ziekte van Par-

kinson. De diagnose werd destijds gesteld op grond van asymmetrische hypokinesie, rigiditeit en rusttremor en werd bevestigd middels een positronemissietomografie (PET)-scan. Gezien de ervaren hinder was reeds vroeg begonnen met behandeling met levodopa, later aangevuld met dopamineagonisten. Vanwege ernstige responsfluctuaties werd patiënt op zijn 38ste behandeld met diepe breinstimulatie (DBS) van de nucleus subthalamicus beiderzijds. Destijds waren er geen cognitieve stoornissen of aanwijzingen voor verslavingsproblematiek. Hij had goed baat bij de DBS, maar na circa 4 jaar verscheen hij niet meer op controleafspraken. De medicatie bij opname bestond uit de D<sub>2</sub>-dopamineagonist ropinirol 10 mg 4 dd (volgens de huidige richtlijnen is 24 mg de maximale dosering), clonazepam 4 mg 4 dd vanwege bewegingsonrust en tramadol 50 mg 4 dd wegens rugklachten.

Patiënt vertelde geen klachten te hebben. Hij begreep niet waardoor hij het thuis niet meer redde met het huishouden en de financiën. Hij

voelde zich niet somber. Hij had al jaren niet meer dan vier uur slaap per dag nodig. Toch voelde hij zich niet moe, maar veeleer gejaagd en ‘bruisend van energie’: hij kon makkelijker ‘draven’, dan rustig lopen. Dit ervoer hij niet als een probleem.

Patiënt kwam uit een groot gezin. Behalve patiënt had ook één van zijn broers al op jonge leeftijd de ziekte van Parkinson. Zijn moeder had een bipolaire stoornis. Hij was een rustige leerling en werd na de middelbare school als militair uitgezonden met een vredesmissie (in Libanon). Hij trouwde op zijn 25ste, maar 3 jaar voor opname had zijn vrouw, voor hem geheel onverwacht, de relatie verbroken. Voordat hij op zijn 35ste arbeidsongeschikt werd verklaard, had hij diverse banen. Hierna hield hij zich bezig met verschillende criminele activiteiten, waaronder de teelt van cannabis. Hij ontkende zelf middelen gebruikt te hebben.

Bij psychiatrisch onderzoek zagen wij een goed verzorgde man, met onrustige psychomotoriek, zonder duidelijke acathisie. Hij sprak dysartrisch. Hij was joviaal in contact, met weinig zelfkritiek. Contactgroei was beperkt. Er waren geen waarnemingsstoornissen. Het denken was wijdlopig, zonder groothedsideeën. De stemming was opgewekt, met een oninvoelbaar, weinig modulerend affect. Er waren geen aanwijzingen voor een gestoorde impulsbeheersing.

Bij lichamelijk onderzoek werden, behalve dysartrie en de reeds gemelde bewegingsonrust, geen afwijkingen gevonden en er was geen tremor, rigiditeit of hypokinesie. Uitslagen van laboratoriumonderzoek waren normaal.

Op de afdeling viel zijn uitgelaten stemming op, die grensde aan ontremming, en een verminderde slaapbehoefte. Het vermoeden van executieve functiestoornissen werd bevestigd middels screening met de *Frontal Assessment Battery* (FAB): hij scoorde 11 van de 18 punten.

Patiënt stemde met grote terughoudendheid in met het plan om de medicatie te verlagen. Vermindering van ropinirol met 5 mg leidde tot opmerkelijke verslechtering van zijn motorisch functioneren: hij struikelde en kreeg meer pijn.

Ook vermindering met 2,5 mg leidde tot ernstige (subjectieve) klachten. Hij vertelde al een jaar gestopt te zijn met gebruik van levodopa, maar van zijn apotheek werd vernomen dat hij zes maanden voor opname nog 360 stuks levodopa 125 mg had gekregen. Hij stemde in met verwijzing naar de verslavingszorg.

Bij ontslag werd als waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld: stemmingsstoornis door een middel, met maniforme kenmerken en afhankelijkheid van diverse middelen. Er was waarschijnlijk tevens sprake van een cognitieve stoornis. Het huidige medicatiegebruik maakte nader onderzoek hiernaar echter niet mogelijk. Differentiaal-diagnostisch werd gedacht aan een persoonlijkheidsverandering door de ziekte van Parkinson (ontremde type). Mogelijk waren de persoonlijkheidstreken uit het B-cluster pre-existent. Er was echter geen adequate heteroanamnese mogelijk, aangezien patiënt met de meeste familieleden gebrouilleerd was geraakt. Dit bemoeilijkte ook nadere diagnostiek naar een eventuele aandachts-tekortstoornis.

## METHODE

Relevante artikelen werden gezocht middels Medline, in de publicatieperiode vanaf 1966 tot februari 2009 met als zoektermen ‘Parkinson,’ en ‘dopamine dysregulation syndrome’ in de titel of het abstract.

## BESPREKING

**Behandeling ziekte van Parkinson** De ziekte van Parkinson is een hypokinetisch rigide syndroom met (vaak) een rusttremor. De ziekte treedt doorgaans op na het 50ste levensjaar en wordt veroorzaakt door degeneratie van dopaminerge neuronen in de substantia nigra. Behandeling is gericht op het herstel van de dopaminerge signaaloverdracht in het striatum. Dit wordt bereikt door de voorraad dopamine te verhogen met *dopamine replacement therapy* (DRT) middels levodopa, of door de dopaminerecepto-

ren te stimuleren middels dopamineagonisten. De behandeling met levodopa heeft een goed effect op de motorische verschijnselen. Nadelen zijn echter de matige resorptie en de korte halfwaardetijd. Fluctuaties in de dopaminespiegel leiden tot het invaliderende *on-off*fenomeen: hyperkinesie versus rigiditeit (Wolters e.a. 2008). Dit maakt een *steady state* in dopaminerge stimulatie wenselijk.

*Psychiatrische symptomen bij de ziekte van Parkinson* Dopaminepletie in corticale-subcorticale circuits (waaronder het limbische systeem) verklaart het optreden van emotionele en psychiatrische symptomen, met name angststoornissen, depressie en apathie (Giovannoni e.a. 2000; Torta & Castelli 2008).

De later optredende neuropsychiatrische complicaties worden doorgaans veroorzaakt door de antiparkinsonbehandeling en bestaan uit levendige dromen, visuele hallucinaties, wanen, manische psychose, delier en hyperseksualiteit. Een andere complicatie is het dopaminedysregulatiesyndroom.

### Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS)

*Incidentie en klinisch beeld* Sommige patiënten met de ziekte van Parkinson (4-10%) gebruiken meer medicatie dan voorgeschreven. Alertheid is vooral geboden bij mannen, met een begin van de ziekte van Parkinson op jonge leeftijd (Giovannoni e.a. 2000) of een verleden van alcoholmisbruik of druggebruik. Een affectieve stoornis in het verleden wordt ook als risicofactor genoemd (Evans e.a. 2005; Pezzella e.a. 2005). Daarnaast is er een relatie met *novelty seeking*-persoonlijkheidstrekken (Evans e.a. 2006).

DDS gaat vaak gepaard met invaliderende dyskinesieën die door de patiënt niet als zodanig beleefd worden. Er ontstaan stemmingsstoornissen zoals prikkelbaarheid, hypomanie, soms tot manische psychose, en gedragsveranderingen (Berk e.a. 2007). Er kan sprake zijn van complexe, doelloze stereotypieën (*punding*), hyperseksuali-

teit, pathologisch gokken, obsessief winkelen en andere stoornissen in de impulsbeheersing, vaak met een gestoorde zelfkritiek (Evans & Lees 2004; Giovannoni e.a. 2000; Merims & Giladi 2008); zie tabel 1. Veel symptomen komen overeen met die bij gebruik van cocaïne en van amfetamine. Dit suggereert een gezamenlijk werkingsmechanisme (Giovannoni e.a. 2000; Lawrence e.a. 2003). Kenmerkend voor DDS is de onttrekkingsdysforie, die leidt tot een pathologische, maladaptieve afhankelijkheid van medicatie (Bearn e.a. 2004; Evans e.a. 2005).

TABEL 1 Criteria voor dopaminedysregulatiesyndroom\*

Ziekte van Parkinson met bewezen respons op levodopa
Behoeft de dosering van DRT te verhogen boven de gebruikelijke dosering om de symptomen bij ziekte van Parkinson te verminderen
Patroon van disadaptief gebruik van DRT
En
Stemmingsstoornis (depressie, angst, hypomanie, euforie)
Of
Gedragsstoornis (pathologisch gokken, obsessief winkelen, hyperseksualiteit, agressie, sociaal isolement)
Of
Verandering van de perceptie van de 'on state', doelloos rondlopen, stereotypieën

\* Tabel ontleend aan Pezella e.a. 2005.

DRT = dopamine replacement therapy.

*DDS en verslaving* De verslavende werking van dopaminerge medicatie kan verklaard worden door veranderingen in de dopaminerge neurotransmissie in het ventrale striatum (Merims & Giladi 2008). Dit gebied, het 'natuurlijke beloningssysteem', is bij lichte en vroege ziekte van Parkinson nog relatief intact. Gebruik van dopaminerge medicatie, vooral van dopamine(D<sub>2</sub>)-agonisten, leidt hier dan tot relatieve overdosering. Dit heeft een negatieve invloed op het vermogen om te leren door negatieve feedback (Giovannoni e.a. 2000; Lawrence e.a. 2003; Weintraub 2008). Sensitatie leidt tot een progressieve toename in behoefte aan medicatie (*wanting*), ondanks de tolerantie voor het plezierige effect

(liking) van het middel. Overstimulatie door excessieve behoefte aan het middel verstoort op het niveau van de prefrontale cortex de besluitvorming, gericht op stabiele levensdoelen en prioriteiten. Dit uit zich in impulsief-compulsief gedrag (Evans & Lees 2004; Evans e.a. 2006; Lawrence e.a. 2003; Weintraub 2008).

**Behandeling van DDS** Primair ligt de behandeling in handen van de neuroloog, maar intensieve samenwerking met de psychiater zal veelal vereist zijn gezien de psychiatrische manifestaties van DDS, maar ook vanwege de motivationele technieken die nodig zijn om een verslavingsbehandeling succesvol te doen zijn.

Vermindering van dopaminerge behandeling is het eerste focus. Fluctuaties in deze behandeling dienen hierbij vermeden te worden, vanwege de snel optredende ernstige bewegingsstoornissen. Continue subcutane infusie met apomorfine of duodenale infusie met levodopa kan nodig zijn. Hypomanie of psychose kan behandeld worden met een lage dosis van een atypisch antipsychoticum. Daarbij heeft clozapine de voorkeur, gezien het gunstige bijwerkingenprofiel (geen parkinsonisme). Bij een depressie kan een antidepressivum geïndiceerd zijn.

Een volgende stap in de behandeling kan DBS zijn (Witjas e.a. 2005). Deze is werkzaam doordat sensitisatie van het dopaminerge systeem reversibel is. DBS kan ook een direct positief effect hebben op de onttrekkingsdysforie (Ardouin e.a. 2006). Echter, ook bij DBS worden stemmingsontregelingen beschreven. Bovendien kunnen sommige patiënten ook met DBS niet zonder dopaminerge medicatie, die dan gebruikt wordt als psychotroop middel (Pezzella e.a. 2005). Bij onze patiënt bleef de rol van de DBS in het psychiatrische beeld onduidelijk.

Nader onderzoek zou moeten uitwijzen of de risicopopulatie voor het krijgen van DDS overeenkomsten vertoont met de patiëntengroep bij wie gekozen wordt voor DBS.

## CONCLUSIE

Zowel de ziekte van Parkinson als de behandeling ervan kan gepaard gaan met psychiatrische symptomen. Overmatig gebruik van medicatie die erop gericht is de dopaminerge signaaloverdracht te bevorderen kan leiden tot het dopaminedysregulatiesyndroom. Deze complicatie, gekenmerkt door diverse psychiatrische symptomen, vergt nauwe samenwerking tussen neuroloog en psychiater of verslavingsarts.

## LITERATUUR

- Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., e.a. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Movement Disorders*, 21, 1941-1946.
- Bearn, J., Evans, A., Kelleher, M., e.a. (2004). Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*, 76, 305-310.
- Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant'anna, M., e.a. (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116 (Suppl. 434), 41-49.
- Evans, A.H., & Lees, A.J. (2004). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 19, 397-405.
- Evans, A.H., Lawrence, A.D., & Potts, J. (2005). Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1570-1574.
- Evans, A.H., Pavese, N.P., Lawrence, A.D., e.a. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Annals of Neurology*, 59, 852-858.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J.D., Turner, K., e.a. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 423-428.
- Lawrence, A.D., Evans, A.H., & Lees, A.J. (2003). Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *The Lancet Neurology*, 2, 595-604.
- Merims, D., & Giladi, N. (2008). Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioural changes in Parkinson's disease. *Parkinson and Related disorders*, 14, 273-280.

- Pezzella, F.R., Colosimo, C., Vanacore, N., e.a. (2005). Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20, 77-80.
- Schrag, A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease – an update. *Journal of Neurology*, 251, 795-804.
- Torta, D.M.E., & Castelli, L. (2008). Reward pathways in Parkinson's disease: Clinical and theoretical implications. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62, 203-213.
- Witjas, T., Baunez, C., Henry, J.M., e.a. (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 20, 1052-1054.
- Weintraub, D. (2008). Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64 (Suppl), S93-S100.
- Wolters, E., Lees, A.J., Volkman, J., e.a. (2008). Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectrums*, 13 (4 Suppl. 7), 1-14.

## AUTEURS

W.M. HOL is als arts in opleiding tot psychiater werkzaam bij Meerkanten GGz te Ermelo.

R. VAN DER ZWAARD is als psychiater werkzaam bij Meerkanten GGz te Ermelo.

A. HOVESTADT is als neuroloog werkzaam bij Meander Medisch Centrum te Amersfoort.

H.J.G.M. VAN MEGEN is als psychiater en A-opleider werkzaam bij Meerkanten GGz te Ermelo.

Correspondentieadres: W.M. Hol, Meerkanten GGz Flevo-Veluwe, Postbus 1000, 3580 BA Ermelo.

E-mail: mhol@meerkanten.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-9-2009.

## SUMMARY

Dopamine dysregulation syndrome in a patient with Parkinson's disease; a case report – W.M. Hol, R. van der Zwaard, A. Hovestadt, H.J.G.M. van Megen – Both Parkinson's disease and its treatment can be associated with psychiatric symptoms. We illustrate this link by focusing on a patient suffering from Parkinson's who received not only deep brain stimulation but also excessive amounts of dopaminergic drugs, a combination that resulted in hypomania which is also known as dopamine dysregulation syndrome. We discuss the symptoms, possible aetiological pathways and the implications for clinical practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 259-263]

KEY WORDS addiction, dopamine dysregulation, Parkinson disease