

Dilemma's bij de behandeling van psychiatrische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

A.F.G. LEENTJENS, O.A. VAN DEN HEUVEL

ACHTERGROND Psychiatrische klachten komen vaak voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson en verminderen de kwaliteit van leven.

DOEL Geven van een overzicht van de prevalentie en behandel mogelijkheden van psychiatrische symptomen bij de ziekte van Parkinson en de dilemma's die daarbij kunnen voorkomen.

METHODE Literatuuroverzicht.

RESULTATEN Psychiatrische klachten, waaronder depressie, angst, apathie, hallucinaties, wanen, impulscontrolestoornissen, slaapproblemen en cognitieve stoornissen, komen vaak voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson en hebben een belangrijke invloed op het niveau van functioneren en de kwaliteit van leven. Bij de behandeling van deze klachten moeten afwegingen gemaakt worden over aanpassing van de neurologische behandeling en/of het starten of aanpassen van psychotherapeutische of psychofarmacologische behandeling. Hoewel verschillende klachten op zichzelf vaak goed behandelbaar zijn, moet rekening gehouden worden met ongewenste neveneffecten op andere symptoomdomeinen.

CONCLUSIE Adequate behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij de ziekte van Parkinson is complex en vergt, zeker als er sprake is van een meer gevorderd ziektestadium, intensieve multidisciplinaire samenwerking.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 138-142

TREFWOORDEN behandeling, psychiatrische symptomen, ziekte van Parkinson



ARTIKEL



De ziekte van Parkinson (ZvP) is een multidimensionale ziekte met een breed spectrum aan neurologische, neuropsychiatrische en autonome symptomen. Volgens de diagnostische criteria van de Queens Square Brain Bank zijn motorische symptomen, zoals tremor, hypokinesie, rigiditeit en/of posturale instabiliteit, obligaat voor de diagnose (Hughes e.a. 1992). Daarnaast kunnen zogenaamde 'niet-motorische' symptomen voorkomen of zelfs voorafgaan aan de ziekte. Onder de niet-motorische symptomen worden zowel autonome verschijnselen als psychiatrische symptomen verstaan (Barone e.a. 2009). Tot deze psychiatrische symptomen horen onder andere

depressie, angst, apathie, (vooral visuele) hallucinaties, wanen, impulscontrolestoornissen, slaapproblemen, cognitieve disfunctie en dementie.

Het brede scala aan symptomen wordt begrijpelijk aan de hand van de pathofysiologie van deze ziekte. Braak e.a. (2003) beschrijven een stageringssysteem voor deze pathofysiologie, gebaseerd op de aanwezigheid van intraneuronale alfa-synucleïne-inclusielichaampjes, beter bekend als lewy-lichaampjes (Braak e.a. 2003). Verschillende neuroanatomische circuits en neurotransmittersystemen blijken sequentieel aangetast te worden. De pathofysiologie begint in de tractus olfactorius en de

lagere delen van de hersenstam, waaronder ook de serotonerge raphekernen. Vervolgens breidt de aandoening zich uit naar het mesencephalon, waaronder ook de cholinerge dorsale kern van de N. vagus en de noradrenerge locus coeruleus. In het derde stadium wordt de dopaminerge substantia nigra aangetast, met de bekende motorische symptomen als gevolg. Ten slotte breidt de aandoening zich uit naar de basale voorhersenen en de cerebrale cortex. De diversiteit van de aangedane hersenregio's en het feit dat meerdere hersendelen al zijn aangetast voordat de substantia nigra betrokken is bij het proces, verklaart de diversiteit van symptomen en ook het feit dat sommige symptomen, zoals verlies van reukvermogen en depressie en angststoornissen, vooraf kunnen gaan aan motorische symptomen.

Diagnostiek en behandeling van psychiatrische symptomen

De betrokkenheid van diverse hersensystemen en de diversiteit van symptomen heeft gevolgen voor de diagnostiek en behandeling van zowel motorische als niet-motorische symptomen. Neuropsychiatrische symptomen worden vaak niet herkend doordat symptomen overlappen met de motorische en/of autonome symptomen van de ZvP.

Bovendien kunnen de meeste medicamenten bij de ZvP psychiatrische bijwerkingen hebben (zie verderop). Indien men een relatie vermoedt tussen psychiatrische klachten en parkinsonmedicatie, bijvoorbeeld wanneer klachten ontstonden of verergerden na het starten of verhogen van parkinsonmedicatie, kan men in samenspraak met de neuroloog overwegen deze medicatie aan te passen.

De psychofarmacologische behandeling van psychiatrische symptomen wordt bemoeilijkt door mogelijke bijwerkingen van medicatie op andere terreinen dan die van het symptoom waarvoor de medicatie bedoeld is. Antidepressiva en antipsychotica kunnen extrapiramidale, autonome en cognitieve symptomen verergeren; benzodiazepinen kunnen de houdingsinstabiliteit verergeren; bij gebruik van niet-selectieve monoamineoxidase (MAO-) remmers, zoals selegeline, is gebruik van serotonerg werkende antidepressiva gecontra-indiceerd.

In het navolgende bespreken wij in het kort de problemen die zich voordoen bij de behandeling van de meest voorkomende neuropsychiatrische symptomen bij de ZvP. Hierbij wordt niet ingegaan op de speciale situatie van behandeling met diepe hersenstimulatie.

ANGST EN DEPRESSIE

Depressieve klachten komen voor bij 35% van alle patiënten met de ZvP: 17% voldoet aan de criteria voor een depressieve stoornis, en 13% aan die voor dysthymie

AUTEURS

ALBERT F.G. LEENTJENS, psychiater, afd. Psychiatrie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

ODILE A. VAN DEN HEUVEL, psychiater, afd. Psychiatrie, VU medisch centrum, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A.F.G. Leentjens, Maastricht Universitair Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.
Email: a.leentjens@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-3-2014.

(Reijnders e.a. 2008). Angstklachten komen frequenter voor dan depressieve klachten en 34% van alle patiënten met ZvP heeft een omschreven angststoornis volgens de DSM-IV (Leentjens e.a. 2011). Persistierende angststoornissen, zoals de gegeneraliseerde angststoornis en de sociale fobie, zijn meer prevalent dan episodische of situatieve angststoornissen zoals de paniekstoornis of specifieke fobie. In eerste instantie is het belangrijk om te verifiëren of de dopaminerge therapie afdoende is. Er zijn aanwijzingen dat levodopa en dopamineagonisten stemmingsverbeterend kunnen werken; daarnaast kan levodopa soms ook depressogeen werken (Barone e.a. 2010; Leentjens e.a. 2009; Negre-Page e.a. 2010). Soms zijn depressieve klachten en angstklachten gerelateerd aan het uitgewerkt raken van de dosis levodopa (het zogenaamde *wearing-off* fenomeen).

Verscheidene antidepressiva zijn in dubbelblind gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek effectief gebleken bij de behandeling van depressieve klachten bij patiënten met ZvP: de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) citalopram en paroxetine, de serotonine-noradrenalineheropnameremmer (SNRI) venlafaxine en de tricyclische antidepressiva (TCA's) nortriptyline en desipramine (Devos e.a. 2008; Menza e.a. 2009; Richard e.a. 2012). Elektroconvulsie therapie (ECT) kan overwogen worden bij therapieresistente depressie, hoewel hierover slechts gevalbeschrijvingen en -series gepubliceerd zijn. ECT heeft geen negatief, en mogelijk zelfs een positief, effect op de motorische symptomen (Leentjens e.a. 1998).

Naast enkele niet-gerandomiseerde pilotstudies geeft één gerandomiseerd onderzoek steun aan de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie als behandeling van depressieve klachten bij patiënten met de ZvP (Dobkins e.a. 2011). Deze behandelmethodes hebben vanwege de afwezigheid van bijwerkingen op de motorische symptomen

evidente voordelen, maar wordt nog weinig toegepast. Er zijn vooralsnog geen behandelstudies van angstklachten bij parkinsonpatiënten gepubliceerd.

APATHIE

Apathie, gedefinieerd volgens de voorgestelde diagnostische criteria, komt voor bij 17% van alle patiënten en heeft een uitgesproken invloed op de kwaliteit van leven van zowel de patiënt als de mantelzorger (Robert e.a. 2009). Onderzoek naar medicamenteuze behandeling van klachten van apathie bij de ZvP is nauwelijks voorhanden. Er zijn aanwijzingen dat stimulerende medicatie, waaronder dopamineagonisten en dopamineheropnameremmers, zoals methylfenidaat, mogelijk effectief is (Chatterjee & Fahn 2002; Leentjens e.a. 2009). Cholinesteraseremmers en antidepressiva zijn waarschijnlijk niet effectief (Grace e.a. 2009; Levin 2007; Weintraub e.a. 2010). Niet-medicamenteuze behandeling, waaronder activering, is bij de ZvP niet onderzocht, terwijl dit bij patiënten met de ziekte van Alzheimer waarschijnlijk de effectiefste behandeling is.

IMPULSCONTROLESTOORNISSEN EN DWANGMATIG

MEDICATIEGEBRUIK

De prevalentie van impulscontrolestoornissen (ICS) bij patiënten met de ZvP die behandeld worden met dopamineagonisten of levodopa ligt rond de 14% (Weintraub e.a. 2010). Voorbeelden van ICS zijn hyperseksualiteit, pathologisch gokken, compulsief koopgedrag, compulsief eten en/of overmatig internetgebruik (Wolters e.a. 2008). Deze stoornissen komen met name in de vroege fase van de ziekte voor. Gerelateerd aan ICS zijn het dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) en *punding*. DDS wordt gekarakteriseerd door de dwangmatige neiging meer dopaminerge medicatie te nemen dan nodig is voor het onderdrukken van de motorische symptomen, met ernstige dyskinesieën, hypomane symptomen en agressieve impulsdoorbraken tot gevolg (Van den Heuvel 2013). Punding kan worden omschreven als 'excessief hobbyisme', waarbij het handelen een zinloos stereotypisch of ritualistisch karakter krijgt (Van den Heuvel e.a. 2011).

Bij de behandeling van ICS is het afbouwen van de dopamineagonist, indien de patiënt deze gebruikt, of het omzetten hiervan naar levodopa altijd de eerste stap. Een dergelijk omzetten of verlagen van dopaminerge medicatie gaat helaas vaak gepaard met verslechtering van de motoriek en stemming of ernstige verstoring van de motivatie of energiehuishouding. Ook is gedragsmatig ingrijpen belangrijk, bijvoorbeeld door met hulp van de partner of mantelzorger de toegang tot geld (in geval van compulsief kopen of pathologisch gokken), of medicatie (in geval van DDS) te beperken. Tevens is het belangrijk om een eventueel aanwezige stemmings- of angststoornis te behandelen.

HALLUCINATIES

Psychotische fenomenen bij patiënten met de ZvP kunnen variëren van 'levendige dromen', illusies, 'gevoel van aanwezigheid van anderen', tot visuele hallucinaties of hallucinaties in andere modaliteiten (Fenelon e.a. 2000). Tot 60% van patiënten lijdt uiteindelijk aan hallucinaties. Hallucinaties worden gefaciliteerd door parkinsonmedicatie, met name door dopamineagonisten, maar ze zijn zeker niet uitsluitend het gevolg van de medicatie. Dit omdat deze symptomen ook al beschreven zijn in het pre-levodopatijsperk (Fenelon e.a. 2000).

Evaluatie met eventueel aanpassing van de parkinsonmedicatie is een eerste stap in de behandeling. Wat betreft medicamenteuze behandeling is er het meeste bewijs voor lage dosering clozapine (Friedman 2013). Indien de patiënt de leukocytencontroles geen bezwaar vindt, heeft dit middel de voorkeur. Onvoldoende bewijs is er voor behandeling met quetiapine of olanzapine, maar deze mogelijkheden kunnen als alternatief overwogen worden. Bij olanzapine is beschreven dat de motorische symptomen kunnen toenemen. Als laatste optie kan rivastigmine overwogen worden (Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2010).

COGNITIEVE KLACHTEN EN DEMENTIE

Mentale traagheid en verminderde mentale flexibiliteit zijn bij vrijwel alle patiënten met de ZvP aanwezig en horen bij het subcorticale neurocognitieve profiel dat kenmerkend is voor de aandoening (Janvin e.a. 2003). Ongeveer 50% van alle patiënten lijdt aan een cognitieve stoornis in ten minste één cognitief domein (Caviness e.a. 2007). Longitudinale onderzoeken laten zien dat de cumulatieve incidentie van dementie bij patiënten met de ZvP oploopt tot meer dan 80% na 20 jaar (Hely e.a. 2008). Staken van een anticholinergicum kan tot verbetering van de cognitieve klachten leiden. Een recente review laat zien dat rivastigmine en donepezil effectief zijn in de behandeling van parkinsondementie en verbetering geven op een aantal cognitieve maten en gedragsmaten (van Laar e.a. 2011). Met galantamine is minder onderzoek gedaan en zijn de uitkomsten niet eensluidend (van Laar e.a. 2011).

Dilemma's bij de behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij parkinson

Psychiatrische klachten komen vaak voor bij patiënten met de ZvP en hebben een belangrijke invloed op het niveau van functioneren en de kwaliteit van leven. Bij de behandeling hiervan moeten afwegingen gemaakt worden over aanpassing van de neurologische behandeling en/of het starten of aanpassen van psychotherapeutische of psychofarmacologische behandeling. Hoewel verschillende klachten op zichzelf goed behandelbaar zijn, moet

men rekening houden met ongewenste neveneffecten op andere symptoomdomeinen.

Bij progressie van de ziekte wordt de speelruimte kleiner en is optimale behandeling van alle symptoomdomeinen vaak niet meer mogelijk. In een dergelijke situatie zullen behandelaars samen met de patiënt moeten zoeken naar het beste compromis. Dit kan bijvoorbeeld betekenen dat een bepaald niveau van hallucinaties geaccepteerd moet worden, omdat intensievere behandeling van dit symptoom leidt tot sedatie en toename van cognitieve stoornissen. Ook kan men besluiten een dopamineagonist te staken vanwege ics, waarbij een minder optimaal niveau van

motorisch functioneren geaccepteerd moet worden.

Dergelijke afwegingen maken een intensieve samenwerking met de patiënt, de neuroloog en andere betrokken specialisten noodzakelijk. Niet voor niets hecht de multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson veel waarde aan dergelijke interdisciplinaire samenwerking (Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2010).

CONCLUSIE

De behandeling van psychiatrische symptomen bij de ZvP is complex en vergt, zeker in meer gevorderde ziektestadia, intensieve multidisciplinaire samenwerking.

LITERATUUR

- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, e.a. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-9.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre A, Massey D, Rascol O, e.a. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573-80.
- Braak H, Del Treci K, Rub U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, e.a. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1272-7.
- Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2002; 14: 461-2.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, thomas P, e.a. Comparison of desipramine and citalopram treatment for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008; 23: 850-7.
- Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, e.a. Cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Am J Psychiat* 2011; 168: 1066-74.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-45.
- Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol* 2013; 27: 469-77.
- Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2009; 80: 18-23.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-44.
- Heuvel OA van den, van der Werf YD, Groenewegen HJ, Foncke EM, Berendse HW. Impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson en de relatie tot andere stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 211-22.
- Heuvel OA van den. Risk prediction and treatment monitoring are crucial for prevention and management of compulsive dopamine use in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2014; 85: 244.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 181-4.
- Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 126-31.
- Laar T van, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Therapeut* 2011; 17: 428-41.
- Leentjens AFG, Van den Broek WW, Vreeling FW, Honig A. Electroconvulsie therapie (ECT) als behandelingsmogelijkheid voor motorische symptomen van M.Parkinson. *Acta Neuropsychiat* 1998; 10: 2-6.
- Leentjens AFG, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JGG. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Therapeut* 2009; 31: 89-98.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *Mov Disord* 2011; 26: 484-92.
- Levin O. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurosci Behavior Physiol* 2007; 37: 419-24.

- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, e.a. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-92.
- Negre-Pages L, Grandjean H, lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lepine JP, e.a. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord* 2010; 25: 157-66.
- Reijnders JSAM, Ehrh U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-9.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, e.a. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229-36.
- Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein SE, e.a. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Europ Psychiat* 2009; 66: 531-5.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, e.a. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-95.
- Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, e.a. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 448-55.
- Wolters EC, Van der Werf YD, Van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 5): 48-56.

SUMMARY

Dilemmas in the treatment of psychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease.

A.F.G. LEENTJENS, O.A. VAN DEN HEUVEL

- BACKGROUND** Psychiatric symptoms are common in Parkinson's disease (PD) and may complicate treatment.
- AIM** To review the prevalence and treatment options of psychiatric symptoms in PD patients and discuss the dilemmas that may arise.
- METHOD** Literature review.
- RESULTS** Psychiatric complaints, including depression, anxiety, apathy, impulse control disorders, hallucinations, delusions, sleep disturbances, and cognitive symptoms, frequently occur in PD patients. These symptoms have a great influence on the general functioning and quality of life of the patient. When treating these symptoms, adjusting neurological treatment and starting or adjusting psychotherapeutic or psychopharmacological treatment may be necessary. Even if individual symptoms can often be treated adequately, unwanted side effects in other symptom domains have to be taken into consideration.
- CONCLUSION** Adequate treatment of neuropsychiatric symptoms in PD patients is complex, and requires close multidisciplinary collaboration, especially in more advanced disease stages.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 136-142

KEY WORDS Parkinson's disease, psychiatric symptoms, treatment