



Neuropsychiatrische symptomen bij de ziekte van Parkinson: een gevalsbeschrijving

L. De Ketelaere^{1, 2}, F. Van Den Eede^{1, 2, 5}, S. De Waele^{3, 4}, I. De Volder^{2, 3}, D. Crosiers^{3, 4}

De ziekte van Parkinson (ZvP) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening met toenemende prevalentiecijfers vanaf 50-jarige leeftijd. De motorische bewegingssymptomen zijn de meest typerende klachten bij ZvP, maar er is ook een verzameling van niet-motorische stoornissen. Vanaf het prodromale stadium tot en met de late stadia kunnen deze aanwezig zijn. Een vroege herkenning van niet-motorische symptomen is essentieel en toont het belang van een open blik bij de behandelende arts en kennis van alle mogelijke symptomen. Aan de hand van een gevalsbeschrijving en een aanvullende literatuurstudie wordt er dieper ingegaan op de neuropsychiatrische symptomen (inclusief slaapstoornissen) bij ZvP.

Inleiding

De ziekte van Parkinson (ZvP) is de tweede meest voorkomende neurodegeneratieve stoornis na de ziekte van Alzheimer (ZvA) en treft ongeveer 2% tot 3% van de bevolking vanaf 65 jaar. Mannen worden 2 keer meer getroffen dan vrouwen (1).

ZvP is het gevolg van een degeneratie van zenuwcellen in het centrale zenuwstelsel. De ontwikkeling van alfa-synucleïne-immunopositieve Lewy-neurieten en Lewy-lichaampjes is essentieel voor een neuropathologische diagnose (2). De alfa-synucleïneaggregaten komen voor in de hersenstam en de olfactorische regio's, maar zijn bij ziekteprogressie ook terug te vinden in de limbische en de neocorticale hersenregio's (3-6). Wanneer de dopaminerge kernen in het mesencefalon aangetast worden, ontstaan de typische motorische symptomen (2). Bovendien is aan te tonen dat er aan de periode met motorische symptomen jaren van prodromale stadia voorafgaan. In deze prodromale stadia worden verschillende neurotransmittersystemen getroffen (2, 6, 7).

de aanwezigheid van maximaal 1 rode vlag die weg te strepen valt door de aanwezigheid van minimaal 1 ondersteunend criterium. De tweede mogelijkheid is de afwezigheid van absolute exclusiecriteria én de aanwezigheid van 2 rode vlaggen die weg te strepen vallen door de aanwezigheid van minimaal 2 ondersteunende criteria. Tot slot zijn meer dan 2 rode vlaggen nooit toegestaan (9).

Een correcte diagnose is belangrijk vanwege prognostische en therapeutische redenen. Een onderzoek bij patiënten die geneesmiddelen voor ZvP gebruikten, beschrijft dat de diagnose van parkinsonisme of klinische ZvP bij 74% respectievelijk 53% van de patiënten accuraat is (10). Andere onderzoeken bekrachtigen dat de validiteit van de klinische diagnose van ZvP (80,6%) niet toereikend is en de afgelopen 25 jaar niet significant is verbeterd. De oorzaak hiervoor is zowel een heterogene klinische presentatie als een minder gedefinieerde respons op een dopaminerge behandeling als de mogelijkheid van alternatieve diagnoses, zoals atypisch parkinsonisme gedurende de vroege stadia (10, 11). Aanvullend tot ander onderzoek toont aan dat

“De ziekte van Parkinson is de tweede meest voorkomende neurodegeneratieve stoornis na de ziekte van Alzheimer.”

De diagnose van ZvP wordt gesteld op basis van de anamnese, de klinische symptomen en een neurologisch onderzoek. Er is sprake van ZvP bij de aanwezigheid van het hypokinetisch-rigide syndroom, dat bestaat uit het kernsymptoom (bradykinesie) in combinatie met minstens 1 ander symptoom (rigiditeit en/of rusttremor). Een vastgestelde klinische diagnose van ZvP is bewezen bij de afwezigheid van absolute exclusiecriteria, de aanwezigheid van minimaal 2 ondersteunende criteria en het ontbreken van rode vlaggen (tabel 1) (8, 9). De waarschijnlijke klinische diagnose van ZvP kan bij 2 mogelijkheden gesteld worden. De eerste mogelijkheid is de afwezigheid van absolute exclusiecriteria én

extrapiramidale symptomen ook kunnen voorkomen bij gezonde ouderen (12).

Voor niet-motorische symptomen berust de diagnostiek vaak op screening en zelfrapportagelijsten. Aan de hand van deze klinimetrie voor verschillende (prodromale) symptomen en een conversieratio kon de 'International Parkinson and Movement Disorder Society' (MDS) een schaal ontwikkelen die het exacte risicopercentage voor ZvP berekent (13). De verdere uitwerking van geïntegreerde methoden om niet-motorische symptomen te meten zal in de toekomst helpen bij het identificeren en ontwikkelen van betere behandelstrategieën (14).

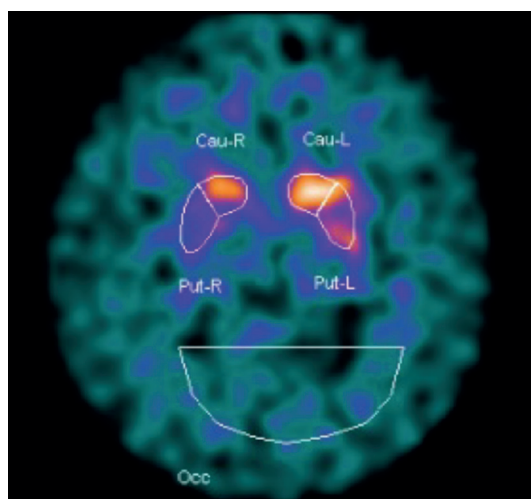


Fig. 1. Dopaminetransporterscan (DaT-scan) met verminderde traceropname (jodium-123-gelabeld joflupaan) ter hoogte van de nucleus caudatus rechts en van het putamen beiderzijds rechts meer uitgesproken dan links.

Cau-L: nucleus caudatus links, Cau-R: nucleus caudatus rechts, Occ: occipitaal, Put-L: putamen links, Put-R: putamen rechts.

Tabel 1 | Diagnostische criteria voor de ziekte van Parkinson (9).

Absolute voorwaarde: hypokinetisch-rigide syndroom - bradykinesie plus rigiditeit en/of rusttremor		
Vastgestelde klinische ziekte van Parkinson (90% specificiteit)	Waarschijnlijke klinische ziekte van Parkinson	
A. Afwezigheid van absolute exclusiecriteria B. Minstens 2 ondersteunende criteria C. Geen rode vlaggen	A. Afwezigheid van absolute exclusiecriteria EN aanwezigheid van max. 1 rode vlag weggestreept door minstens 1 ondersteund criterium B. Afwezigheid van absolute exclusiecriteria EN aanwezigheid van max. 2 rode vlaggen weggestreept door minstens 2 ondersteunende criteria	
Absolute exclusiecriteria	Rode vlaggen	Ondersteunende criteria
• Cerebellaire verschijnselen • Supranucleaire blikverlamming • Diagnose gedragsvariant fronto-temporale dementie • Parkinsonisme beperkt tot onderste ledematen alleen voor > 3 jaar • Behandeling met antidopaminerge of dopaminereducerende middelen • Afwezigheid van respons op levodopa • Sensorisch-corticaal verlies • Geen evidentie voor een dopaminerg tekort op functionele beeldvorming • Andere ziekte van Parkinson-geïnduceerde aandoening	• Snelle achteruitgang van gangpatroon • Afwezigheid van motorische achteruitgang in 5 jaar • Vroege bulbaire disfunctie • Ademhalingsdisfunctie • Ernstige autonome disfunctie op jonge leeftijd • Recidiverend vallen op jonge leeftijd ten gevolge van onbalans • Disproportionele anterocollis • Afwezigheid van gekende niet-motorische symptomen gedurende > 5 jaar • Piramidale symptomen • Bilaterale symmetrische presentatie	• Duidelijk en ernstig positief antwoord op dopaminerge therapie • Levodopa-geïnduceerde dyskinesie • Documentatie van rusttremor van een extremititeit • Positieve diagnostische test van ofwel reukverlies, ofwel cardiale sympathische denervatie op een scintigrafie

Om de risicopopulaties of prodromale stadia te kunnen opsporen is het onderzoek nu gefocust op risicofactoren en biomerkers (15, 16). Bovendien zijn er sensitieve testen in ontwikkeling om subtiele motorische abnormaliteiten, die men aantreft bij ongeveer 40% van de oudere populatie, op te sporen (17).

In dit artikel wordt de casus besproken van een patiënt die de klinische diagnose van ZvP kreeg. Hij had al jaren fluctuerende lichamelijke en psychische klachten, die herhaaldelijk gekaderd werden binnen zijn gekende psychiatrische stoornissen, persoonlijkheidskenmerken en bijwerkingen van ingenomen medicatie. Daarenboven werden ze gelinkt aan psychosociale factoren. De auteurs van dit artikel rapporteren en duiden welke van de niet-motorische symptomen van ZvP bij deze patiënt voorkomen om een tijdige herkenning en differentiatie mogelijk te maken. Ze zijn van mening dat het artikel kan bijdragen aan de kennis over en de destigmatisering van patiënten met comorbide psychische symptomen en neuropsychiatrische stoornissen.

Casus

Een 72-jarige mannelijke patiënt werd 11 jaar vóór de diagnose van ZvP op regelmatige basis gevolgd op de raadpleging psychiatrie vanwege stemmingswisselingen, een gegeneraliseerde angststoornis, een somatisch-symptoomstoornis (met betrekking tot gastroparese en arteriële hypertensie) en cluster C-persoonlijkheidskenmerken (subassertieve en afhankelijke kenmerken).

De patiënt werd 3 jaar vóór de diagnose verwezen voor cognitieve gedragstherapie (CGT) vanwege spanningsklachten, veralgemeende en somatische angsten. Er waren toen diverse somatische klachten, waaronder gastroparese, pyrosis, arteriële hypertensie, vertigo, intermitterende hoofdpijn en tinnitus. Men vermoedde een psychosomatische reactie op

een psychosociale stressor (ernstige ziekte van zijn kleinzoon). Bovendien was er een existentiële dimensie (angst voor de dood) aanwezig. De neurologische en cardiologische adviezen waren geruststellend en een MRI van de hersenen werd binnen de normale grenzen geprotocolleerd. Aangezien de patiënt herviel in zijn angststoornis, besloot men in samenspraak tot de heropstart van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) type sertraline. Later voegde men een lage dosis mirtazapine toe als augmentatiestrategie en ter bevordering van de slaap.

Op de vervolgraadpleging psychiatrie 1 jaar vóór de diagnose van ZvP klaagde hij voor het eerst van progressieve vermagering en afnemende wandelafstanden. In het verleden wandelde hij zonder problemen een lange bedevaarttocht. Daarnaast uitte hij een reeks andere klachten, zoals een inwendig koud gevoel, niet-pulsatief oorsuizen, gelokaliseerde hoofdpijn en visusstoornissen. Een algemeen inwendige oppuntstelling en diverse aanvullende onderzoeken (echocardiografie, duplexonderzoek van de halsvaten, ergospirometrie, thoraxfoto, PET-scintigrafie, laboratoriumonderzoeken en orthostatische en vestibulaire testen) toonden geen onderliggend ziekteproces of organiciteit aan. Bovendien ontwikkelde de patiënt depressieve symptomen die voldeden aan de criteria van een depressieve stoornis van matige ernst volgens de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition' (DSM-5). De 'Beck Depression Inventory, second edition' (BDI-II-NL-R) bedroeg bovendien 21, hetgeen indicatief is voor een lichte tot matige depressieve stoornis. In samenspraak met de patiënt werd de dosis mirtazapine verhoogd.

Exact 1 jaar later vermeldde de patiënt tijdens de vervolgraadpleging psychiatrie hyposmie, constipatie en nachtelijke onrust gedurende de slaap. Bovendien was er sprake van concentratiestoornissen zonder andere cognitieve problemen, hallucinaties of waanbeelden. Gezien de aanwezigheid van enkele klassieke symptomen (rigiditeit van de spieren, lichte

tremor en licht voorovergebogen gang) verwees men de patiënt naar de raadpleging bewegingsstoornissen van de dienst neurologie met de vraag tot advies en diagnostiek. Het klinische neurologische onderzoek wees op hypomimie, samen met discrete bradykinesie bij de 'finger and foot tapping'-test linkszijdig en discrete tandradrigiditeit in het linkse bovenste lidmaat bij de uitvoering van het maneuver van Froment. Bijkomend stelde men een lichte intentietremor vast in het linkse bovenste lidmaat, maar geen rust- of posturale tremor. De posturale houdingsreflexen waren bewaard. Tijdens het stappen vertoonde de patiënt een voorovergebogen houding, verminderde bilaterale synkinesieën en een licht schuifelende gang. Hij vertoonde samen-gevat een linkszijdig gelateraliseerd hypokinetisch-rigide syndroom zonder rusttremor. Hierop volgde een dopaminetransporterscan (DaT-scan), die een verminderde traceropname (jodium-123-gelabeld joflupaan) aantoonde ter hoogte van de nucleus caudatus rechts en het putamen beiderzijds, rechts meer uitgesproken dan links (fig. 1). Een nieuwe MRI van de hersenen toonde enkel globale cerebrale atrofie conform de leeftijd en specifieke T2-hyperintense witte stofletsels. Tot besluit werden het klinische neurologische onderzoek en de aanvullende technische onderzoeken compatibel bevonden met de klinische diagnose van ZvP. Men startte levodopa op, waardoor de posturale verandering deels werd gecorrigeerd met een aanvullende verbetering van de subjectieve evenwichtsklachten. De depressieve stemming en de angstklachten verbeterden eveneens. Gelet op de klinische verbetering van zowel de motorische als de niet-motorische symptomen onder een farmacologische behandeling met levodopa werd de diagnose van ZvP ondersteund.

Twee jaar na de diagnose en multidisciplinaire follow-up (neurologie en psychiatrie) voelde de patiënt zich globaal beter. In het derde jaar traden er echter toenemende ernstige functionele bijwerkingen op. De patiënt moest gebruikmaken van een wandelstok als loophulpmiddel omdat hij steeds

meer voorovergebogen begon te stappen. Stappen lukte minder goed dan fietsen en hij moest stoppen met autorijden. De patiënt rapporteerde geen valincidenten, maar helde tijdens het zitten naar rechts. Verder kon men een toename van de hypokinetisch-rigide symptomen waarnemen. Ook de andere motorische symptomen, zoals hypomimie, hypofonie, bradykinesie en rigiditeit bilateraal, namen toe. Tot slot waren er door de belangrijke functionele beperkingen een hoge lijdensdruk en een sterk verminderde levenskwaliteit aanwezig.

Methode

Met behulp van PubMed werd er gezocht naar artikelen die de bestaande kennis over niet-motorische symptomen bij ZvP beschreven. Er werd gezocht naar Engels- en Nederlandstalige literatuur uit de periode van 1994 tot januari 2021 met de MeSH-term 'parkinson disease'. De zoekstrategie werd verfijnd door het toevoegen van de volgende trefwoorden: 'non-motor symptoms' en 'non-motor features'. Slaap- en waakstoornissen en neuropsychiatrische symptomen werden afzonderlijk opgezocht door het toevoegen van de volgende MeSH-termen: 'sleep wake disorders', 'mood disorder', 'bipolar and related disorder', 'anxiety disorders', 'apathy', 'fatigue', 'psychotic disorder', 'neurocognitive disorder' en 'disruptive, impulse control, and conduct disorders'. Aanvullend werden er artikelen opgezocht met als trefwoorden 'treatment' en 'diagnosis' en werd er gebruikgemaakt van de referenties in de geselecteerde artikelen.

Bespreking

Algemene beschouwing van niet-motorische symptomen

James Parkinson beschreef in zijn werk 'An essay on the shaking palsy' (1817) als eerste zowel motorische als niet-motorische symptomen (18).

Niet-motorische symptomen, zoals neuropsychiatrische, komen voor naast de kenmerkende motorische hoofdsymptomen. Ze kunnen de ziekte voorafgaan en/of in de late stadia invaliderend zijn. Retrospectieve studies toonden aan dat ze jaren tot decennia vóór de klinische diagnose aanwezig kunnen zijn en de grote determinant vormen voor de levenskwaliteit (8). Het aantal niet-motorische symptomen neemt toe naargelang het verloop van de aandoening en heeft een grote impact op de progressie naar algemeen onvermogen, hospitalisatie of het wonen in een woonzorgcentrum (8, 19).

Het is belangrijk om tijdig de verscheidenheid aan niet-motorische symptomen te onderkennen en te behandelen. Een longitudinale studie toonde namelijk aan dat 83% van de patiënten met ZvP over een ziekte duur van 20 jaar dementiële klachten begon te vertonen en 74% hallucinaties. Symptomatische orthostatische hypotensie kwam voor bij 48% van de populatie, 40% had constipatie en 71% ontwikkelde urinaire incontinentie. Het progressieve onvermogen uitte zich in verslikking (48%), freezing (81%) en lichamelijke instabiliteit (87%), waarbij 35% fracturen opliep bij een val (20). Anderzijds

bij voldoende en kwalitatieve slaap. 20% van de aanmeldklachten in de eerstelijnszorg is het gevolg van geuite vermoeidheidsklachten (22). Ook bij ZvP beïnvloedt vermoeidheid 50% van de patiënten en wordt dit reeds geobserveerd in de prodromale stadia. De ernst ervan bij patiënten met ZvP wordt niet geassocieerd met het ziektestadium of de ernst van de motorische symptomen (19).

In de verdere bespreking wordt er dieper ingegaan op de neuropsychiatrische symptomen. Deze komen bij ZvP voor in zowel de prodromale als de latere ziektestadia en kunnen samen met de motorische component fluctueren.

Neuropsychiatrische symptomen

Slaap- en waakstoornissen

Slaap- en waakstoornissen komen voor bij 74% tot 98% van de patiënten met ZvP en manifesteren zich typisch als eerste prodromale symptomen (23). Slaapfragmentatie, een verlengde inslaaptijd, periodieke beenbewegingen en acathisie worden

“Neuropsychiatrische symptomen komen bij de ziekte van Parkinson voor in zowel de prodromale als de latere ziektestadia en kunnen samen met de motorische component fluctueren.”

geeft de PRIAMO-studie aan dat 98,6% van de patiënten niet-motorische symptomen ervaart bij eenjarige follow-up. De meest gerapporteerde symptomen waren vermoeidheid (58%), angst (56%), pijn (38%), insomnia (37%), urinaire aandrang en nocturie (35%), alsook moeilijkheden bij het behouden van de concentratie (31%) (21). Vermoeidheid is een systeemmanifestatie met belangrijke onderliggende psychologische factoren en is het gevolg van diverse oorzaken. Vermoeidheid persisteert zelfs

geïnduceerd door zowel de ZvP zelf als bijwerkingen van medicatie (24, 25). De terugkeer van motorische symptomen tijdens een nachtelijke medicatie-off-periode verergert de slaapstoornissen. Een medicatie-off-periode is geassocieerd aan een lage dopamineplasmaconcentratie (26). Een veranderde dopaminerge plasmaconcentratie gedurende de dag kan zich uiten in hypersomnie en slaapaanvallen (27). Er is bovendien een correlatie tussen de mate van slaperigheid en de ziekte-ernst

(24). Daarnaast zijn slaapaanvallen gekende bijwerkingen van dopaminereceptoragonisten en in mindere mate van levodopa en catechol-O-methyltransferaseremmers (COMT-remmers) (23). Tot slot hebben 33,1%, 75,7% en 90,9% van de patiënten met ‘rapid eye movement sleep behavior disorder’ (RBD) na respectievelijk 5, 10 en 14 jaar een diagnose van ZvP, Lewy body-dementie, multiële systeematrofie (MSA) of ‘mild cognitive impairment’ (MCI). Het duurt gemiddeld 7,5 jaar tot het fenotype van een alfa-synucleïnepathologie tot uiting komt (16). Gezien de diagnostische nood aan een polysomnografie (PSG) kan deze screening voor RBD niet op populatieniveau uitgerold worden (8, 28).

Stemmingsstoornissen

Depressieve stemmingsstoornis

Depressieve symptomen zijn vanaf het prodromale stadium relatief veel aanwezig bij patiënten met ZvP (29, 30). De prevalentiecijfers (13-22%) zijn moeilijk te bepalen omdat de symptomen kunnen overlappen of niet voldoen aan de DSM-5-criteria voor een dysthyme of depressieve stemmingsstoornis (31). De depressieve symptomen zijn algemeen milder bij patiënten met ZvP, maar bevatten een toegenomen mate van apathie en anhedonie (19). De aanwezigheid van een depressieve stemmingsstoornis kan een prodroom, een onafhankelijke vooraf bestaande comorbiditeit, een psychische reactie op de ervaren symptomen of een combinatie van de voorgaande zijn (32). Bij het doormaken van een depressieve stemmingsstoornis tijdens de levensloop stijgt de kans (relatief risico (RR): 2,2) om ZvP te ontwikkelen (33).

Functionele beeldvorming voor stemmingsstoornissen bij ZvP toont een aantasting aan van zowel de nigrostratiale als de extra-nigrostratiale banen (30). Het endogeen depressieve fenotype is gerelateerd aan een verlies van zowel dopaminerge, noradrenerge als serotonerge systemen. De evidentie

dat de noradrenerge functie sterker verstoord is bij ZvP, bewijst waarom antidepressiva die de noradrenerge heropname beïnvloeden doeltreffender zijn dan andere antidepressiva (34-36). Naast CGT zijn dopamineagonisten, selectieve serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en SSRI's allemaal werkzaam gebleken in het behandelen van een comorbide depressieve stoornis bij ZvP (37, 38). Tot slot is elektroconvulsiotherapie (ECT) bij farmacologische resistentie een te overwegen behandelmethode (39).

Hypomane en manische episodes

Hypomane en manische exacerbaties bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bipolaire stemmingsstoornis zijn gekend bij ZvP (40). Net zoals bij patiënten met een depressieve stoornis geeft een bipolaire stoornis een toegenomen risico (odds ratio (OR): 3,21) op het ontwikkelen van ZvP (41, 42). Recent onderzoek toonde echter geen onderliggende genetische associatie aan tussen ZvP en bipolaire stemmingsstoornissen (43). Verder kunnen ook dopaminerge behandelingsstrategieën aanleiding geven tot hypomane en manische episodes (11,1% respectievelijk 5,6%) en wordt ‘subthalamic nucleus deep brain stimulation’ (STN-DBS) genoemd als een risicofactor (44, 45). In de behandeling van hypomane en manische episodes worden lage dosissen clozapine en quetiapine beschreven als doeltreffend (46).

Angststoornissen

De prevalentie van angststoornissen bij ZvP varieert tussen 3,6% en 40% en daalt met een toenemende leeftijd. Angststoornissen kunnen al in de prodromale stadia aanwezig zijn en de incidentie is positief geassocieerd met de ziekte-ernst, maar niet met de ziekteduur van de ZvP. Van alle angststoornissen worden gegeneraliseerde angststoornissen, paniekstoornissen en sociale fobieën het meest gerapporteerd (47). Verder komt in 5,6% tot 14% van de gevallen een angststoornis samen voor met een depressieve

stemmingsstoornis (48). Bovendien is er bij ZvP een wederzijdse invloed tussen motoriek en angststoornissen. Tijdens de off-periode verandert de motoriek en ervaren de patiënten toegenomen stijfheid en tremor. De graad van ongerustheid en de anticipatie-angst stijgen mee naarmate de medicatie-off-periode dichterbij komt (19). Valangst kan bijvoorbeeld leiden tot een verminderde mobilisatie, hetgeen het valrisico verder in de hand werkt (49). Studies met functionele beeldvorming tonen aan dat er een omgekeerde correlatie bestaat tussen de dopaminerge densiteit in de nucleus caudatus en het putamen met de ernst van de angstsymptomen (30). De behandeling van angststoornissen berust op vroegtijdige farmacologische interventies, waarbij het gebruik van SSRI's en SNRI's de gouden standaard is (44).

Apathie

Apathie kenmerkt zich door een gebrek aan emotie, motivatie, enthousiasme of belangstelling en komt voor bij 45% tot 60% van de patiënten met ZvP. Het wordt tevens vaak gezien in combinatie met een depressieve stoornis en/of dementie, maar het kan ook afzonderlijk van beide voorkomen (44, 50, 51). In de prodromale stadia is te zien dat patiënten met ZvP minder reizen, wat wijst op een beginnende verminderde initiatiefname (52). Bovendien bekijkt men patiënten vaak als beginnend dementerend vanwege een verminderde respons en een subjectieve uiting van vermoeidheid (53). Het is niet duidelijk of apathie gelinkt kan worden aan enige vorm van frontotemporale atrofie (19). Tot slot werden rivastigmine en methylfenidaat gerapporteerd als doeltreffende behandelopties voor apathie bij ZvP (44).

Psychotische stoornissen

Psychotische symptomen (40-50%) zijn een typisch laat fenomeen, maar kunnen zich manifesteren over de volledige ziekteduur. De meest kenmerkende symptomen zijn visuele en auditieve hallucinaties (13,6% respectievelijk 6,8%) (19, 54). 'Passagère' (men

ziet lichtflitsen of iets dat snel verdwijnt) en 'sense of presence' (men heeft het gevoel dat er iemand naast of achter zich staat) zijn de meest beschreven visuele hallucinaties. Ze zijn van korte duur en de patiënt heeft een intact ziekte-inzicht tijdens de vroege stadia. De anosognosie neemt echter toe naarmate de ziekte voortschrijdt en kondigt dikwijls cognitieve achteruitgang aan. Ontrouw, achtervolgings- en jaloersheidswaan komen minder vaak voor, in tegenstelling tot hallucinaties. Eerder zag men bijwerkingen van dopaminestimulerende therapievormen als verklaring voor psychotische stoornissen bij ZvP. Recenter onderzoek toont echter aan dat ook fouten in de visuele verwerking, slaapstoornissen en pathologische en neurochemische veranderingen gelinkt kunnen worden aan psychotische stoornissen (55). Bovendien kunnen anticholinerge substanties ook psychotische klachten induceren. Het verlies van acetylcholine door corticale degeneratie in de late stadia verhoogt de vatbaarheid voor een psychose (19). Tot slot gebruikt men klassieke en atypische antipsychotica ter behandeling hiervan, wat een rol voor dopamine en 5-hydroxytryptamine (5-HT) suggereert in de pathofysiologie. Het voorkeursmiddel clozapine lijkt het enige werkzame antipsychoticum in de behandeling, met een minimale toename van motorische symptomen. Vanwege hun gebruiksgemak worden quetiapine en olanzapine in de kliniek echter vaker toegediend. Ook ECT is een doeltreffende behandelmethode in het reduceren van psychotische stoornissen (44).

Cognitieve stoornissen

Cognitieve stoornissen kunnen vanaf het moment van de diagnose aanwezig zijn en evolueren bij 24% tot 31% van de patiënten met ZvP naar dementie (56). Dementie of cognitieve achteruitgang worden gewoonlijk beschouwd als een component van een laat stadium. Bovendien lopen personen met dominante bradykinesie en rigiditeit een hoger risico op cognitieve stoornissen dan de tremordominante (19). De executieve functies zijn het meest

gestoord door een frontale hypofunctionaliteit ten gevolge van dopaminerge depletie in de nigrostriale banen. De executieve disfunctie leidt zo tot problemen bij de controle van aandacht en cognitieve flexibiliteit. Ook het aanleren van nieuwe vaardigheden geeft vaak problemen. Verder zijn er een verminderde woordvloeiendheid en woordvindingsproblemen gekende klachten van verminderde cognitieve flexibiliteit en traagheid. Vervolgens treden er in een later stadium visuospatieële stoornissen op en geven deze problemen met het ruimtelijke inzicht en de oriëntatie in de ruimte. Tot slot kunnen de sociale cognities en de 'theory of mind' (ToM) gestoord zijn en geven deze op hun beurt problemen in de sociale interactie (57). Een neuropsychologisch onderzoek is noodzakelijk om cognitieve klachten te objectiveren (19).

Impulscontrolestoornissen

Een impulscontrolestoornis (ICS) kenmerkt zich door het niet kunnen weerstaan van een actie op basis van een impuls, een behoefte of een verleiding die schadelijk is voor de persoon zelf en voor anderen. ICS is het nauwst verwant aan het gebruik van dopaminereceptoragonisten. Naast compulsief gokken, kopen, seksueel gedrag en eten worden repetitief doelloos gedrag en het dopamine-disregulatiesyndroom (DDS) beschreven als impulsief-compulsieve gedragingen. Een patiënt met DDS gebruikt op compulsieve wijze zijn medicatie overmatig en het syndroom wordt voornamelijk geassocieerd met kortwerkende, sterkere dopaminerge medicijnen, zoals levodopa (58, 59).

Risicofactoren voor ICS zijn onder meer het mannelijke geslacht, een jongere leeftijd, een jongere leeftijd bij de diagnose en een voorgeschiedenis van ICS. Daarnaast geeft een persoonlijke of een familiegeschiedenis van middelenmisbruik, een bipolaire stoornis of gokproblemen naast een impulsieve, spanningsbehoefte persoonlijkheden ook een verhoogde incidentie (58, 59).

ICS kan behandeld worden met CGT, een dosisreductie van de dopaminereceptoragonist en STN-DBS. STN-DBS kan ook ICD uitlokken, maar veel minder vaak dan dat het ICD kan verhelpen. De aanwezigheid van STN-DBS maakt de afbouw van medicatie namelijk mogelijk. Het toevoegen van psychofarmaca aan het behandelingschema is omstreden, tenzij andere neuropsychiatrische stoornissen een uitlokkende factor voor ICD zijn. Tot slot is het, gezien het gebrek aan behandelingsopties en de mogelijk ernstige gevolgen, belangrijk dat de patiënten aandachtig gemonitord en geëduceerd worden voor ICD als onderdeel van de routinematige klinische zorg (60).

Besluit en aanbevelingen

De meeste motorische symptomen worden over het algemeen jaren voorafgegaan door niet-motorische symptomen. Neuropsychiatrische symptomen zoals slaap- en waakstoornissen, stemmings- en angststoornissen, apathie, psychotische, cognitieve en impulscontrolestoornissen (ICS) worden allemaal als niet-motorische symptomen beschreven tijdens de prodromale stadia. De neuropsychiatrische symptomen verschillen van de klassieke psychiatrische aandoeningen op basis van hun onderliggende pathofysiologie, atypische klinische presentatie en behandelingen. Ook uit de besproken casus valt op te maken dat de patiënt al jaren vóór het stellen van de diagnose prodromale symptomen vermeldde. De tijd tot de diagnose vanaf de eerste uitgebreide diagnostische screening na gerapporteerde niet-motorische symptomen (gastroparese, verminderde inspanningscapaciteit, 'rapid eye movement sleep behavior disorder' (RBD), enz.) bedroeg 4 jaar, maar mogelijk vormden de voorafgaande psychische klachten (angst- en stemmingsstoornissen) de eerste prodromen.

Ondanks de ontgonnen neuroanatomische en fysiologische kennis van niet-motorische symptomen is er over de neuropsychiatrische diagnostische

criteria en de evidentie van de behandelopties tot op heden te weinig geweten. Dit zou in de komende decennia een belangrijk topic voor verder wetenschappelijk onderzoek moeten worden.

Tot slot toont de besproken casus aan dat het belangrijk is om op basis van een anamnestic vermoeden van niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson (ZvP) een grondig klinisch neurologisch onderzoek te verrichten. Niet-motorische neuropsychiatrische symptomen moeten niet onmiddellijk gekaderd worden binnen de eerder gekende psychiatrische stoornissen, persoonlijkheidskenmerken of bijwerkingen van ingenomen medicatie. Een gerichte verwijzing bij een vermoeden van een prodromaal stadium en een multidisciplinaire benadering van alle symptomen bij ZvP zorgen ervoor dat men een gepaste therapie kan opstarten. Het behandelen van niet-motorische symptomen is essentieel en zorgt ervoor dat men samen met de patiënt een hogere levenskwaliteit kan nastreven. Het is dan ook een aanbeveling dat elke arts zich, ongeacht zijn specialisatie, bereid toont tot het aanwenden van deze brede neuropsychiatrische blik.

Mededelingen

Belangenconflict

De auteurs vermelden geen belangenconflict.

Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Patiënttoestemming

Een geschreven geïnformeerde toestemming werd

verkregen van de patiënt ter publicatie van deze gevalsbespreking.

Affiliaties

- ¹ Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen.
- ² Universitaire ziekenhuisdienst psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, campus Edegem.
- ³ Universitaire ziekenhuisdienst neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, campus Edegem.
- ⁴ Instituut Born Bunge en Translationele Neurowetenschappen (TNW), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen.
- ⁵ Correspondentieadres: prof. dr. F. Van Den Eede, universitaire ziekenhuisdienst psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Drie Eikenstraat 655, 2650 Edegem; e-mail: filip.van.den.eede@uza.be

Literatuur

1. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-1022 (doi: 10.1093/aje/kwg068).
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211 (doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
3. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 187-204.
4. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150-1157.
5. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1244-1251 (doi: 10.1002/mds.25952).
6. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's

- disease. *Brain* 2013; 136: 2419-2431 (doi: 10.1093/brain/awt192).
7. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 79-84 (doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2009.08.007).
 8. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* 2017; 3: 17013 (doi: 10.1038/nrdp.2017.13).
 9. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591-1601.
 10. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75-86.
 11. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 86: 566-576 (doi: 10.1212/WNL.0000000000002350).
 12. Simonet C, Noyce A. Mild parkinsonian signs: the interface between aging and Parkinson's disease. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2021; 20 (doi: 10.47795/KHGP5988).
 13. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34: 1464-1470.
 14. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
 15. Chen-Plotkin AS. Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Neuron* 2014; 84: 594-607.
 16. Salat D, Noyce AJ, Schrag A, Tolosa E. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2016; 15: 637-648.
 17. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2015; 5: 681-697.
 18. Hurwitz B. The status of 'nonmotor' features of the malady in an essay on the shaking palsy (1817). *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 3-12.
 19. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 435-450.
 20. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844 (doi: 10.1002/mds.21956).
 21. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641-1649 (doi: 10.1002/mds.22643).
 22. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978-988.
 23. Oerlemans WGH, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med* 2002; 3: 147-149 (doi: 10.1016/S1389-9457(01)00127-7).
 24. Louter M, van der Marck MA, Pevernagie DAA, Munneke M, Bloem BR, Overeem S. Sleep matters in Parkinson's disease: use of a priority list to assess the presence of sleep disturbances. *Eur J Neurol* 2013; 20: 259-265 (doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03836.x).
 25. Hu MT. REM sleep behavior disorder (RBD). *Neurobiol Dis* 2020; 143: 104996.
 26. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670-1683.
 27. Schapira AH. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000; 355: 1332-1333 (doi: 10.1016/S0140-6736(00)02118-8).
 28. Dommershuijsen LJ, Darweesh SKL, Luik AI, et al. Ethical considerations in screening for rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Mov Disord* 2020; 35: 1939-1944 (doi: 10.1002/mds.28262).
 29. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 622-634.
 30. Wen MC, Chan LL, Tan LCS, Tan EK. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1001-1019.
 31. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-189.
 32. Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord* 2012; 139: 103-112.
 33. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 86: 186-192.
 34. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-892 (doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3).
 35. Brown RG, Landau S, Hindle JV, et al. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 803-809 (doi: 10.1136/jnnp.2010.213652).
 36. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144-148 (doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2008.04.038).
 37. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease - an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34: 180-198.
 38. Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone GM. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 642-651 (doi: 10.1002/gps.4834).
 39. Takamiya A, Seki M, Kudo S, et al. Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2021; 36: 50-58.
 40. Cannas A, Spissu A, Floris GL, et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002; 23: S67-S68 (doi: 10.1007/s100720200073).

41. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of developing Parkinson disease in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 192-198 (doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3446).
42. Novaretti TMS, Novaretti N, Tumas V. Bipolar disorder, a precursor of Parkinson's disease? *Dement Neuropsychol* 2016; 10: 361-364 (doi: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004018).
43. Bandres-Ciga S, Blauwendraat C, Singleton AB. Assessment of genetic association between Parkinson disease and bipolar disorder. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1034-1035.
44. Buoli M, Caldiroli A, Altamura AC. Psychiatric conditions in Parkinson disease: a comparison with classical psychiatric disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016; 29: 72-91 (doi: 10.1177/0891988715606233).
45. Maier F, Merkl J, Ellereit AL, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 421-427 (doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.001).
46. Kim E, Zwill AS, McAllister TW, Glosser DS, Stern M, Hurtig H. Treatment of organic bipolar mood disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 181-184 (doi: 10.1176/jnp.6.2.181).
47. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 2010; 25: 838-845 (doi: 10.1002/mds.22833).
48. Stefanova E, Ziropadja L, Petrović M, Stojković T, Kostić V. Screening for anxiety symptoms in Parkinson disease: a cross-sectional study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2013; 26: 34-40 (doi: 10.1177/0891988713476368).
49. Witt I, Ganjavi H, Macdonald P. Relationship between freezing of gait and anxiety in Parkinson's disease patients: a systemic literature review. *Parkinsons Dis* 2019; 6836082 (doi: 10.1155/2019/6836082).
50. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 23-30 (doi: 10.1176/jnp.7.1.23).
51. Magnard R, Vachez Y, Carcenac C, et al. What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in parkinson's disease? *Transl Psychiatry* 2016; 6: e753.
52. Darweesh SKL, Verlinden VJA, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* 2017; 140: 429-441 (doi: 10.1093/brain/aww291).
53. Weiss HD, Pontone GM. 'Pseudo-syndromes' associated with Parkinson disease, dementia, apathy, anxiety, and depression. *Neurol Clin Pract* 2019; 9: 354-359.
54. McAuley JH, Gregory S. Prevalence and clinical course of olfactory hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2012; 2: 199-205 (doi: 10.3233/JPD-2012-012086).
55. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging* 2008; 25: 665-682.
56. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005; 58: 773-776 (doi: 10.1002/ana.20635).
57. Getz SJ, Levin B. Cognitive and neuropsychiatric features of early Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2017; 32: 769-785.
58. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 121-127 (doi: 10.1002/mds.26016).
59. Weintraub D, Claassen DO. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 133: 679-717.
60. Samuel M, Rodriguez-Oroz M, Antonini A, et al. Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: controversies and future approaches. *Mov Disord* 2015; 30: 150-159.

ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease: a case report

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease with increasing incidence rates after the age of 50. PD is typically known as a movement disorder, but is often preceded by non-motor symptoms. From the prodromal stage to the late stages, non-motor symptoms may be present. Early recognition of non-motor symptoms is essential and demonstrates the importance of an open-minded treating physician and a good knowledge of all possible symptoms. In this case report and short review of the literature, the neuropsychiatric symptoms (including sleep disorders) in PD are discussed.