

# Depressie na chronische subthalamicusstimulatie bij de ziekte van Parkinson

een klinisch-pathologische casus

T R E F W O O R D E N

ZIEKTE VAN PARKINSON; CHRONISCHE SUBTHALAMICUSSTIMULATIE; DEPRESSIE.

door A.T. Portman, K.L. Leenders, T. van Laar, M.J. Staal, H.L. Journée en W.F.A. den Dunnen

## Samenvatting

Een Parkinsonpatiënt, die in het verleden een depressie doormaakte, ontwikkelde 5 maanden na implantatie van een bilaterale subthalamicusstimulator een ernstige depressie. Hij overleed aan de gevolgen van een pneumonie. Post mortem onderzoek toonde aan dat de rechter elektrode tot in de substantia nigra reikte.

Stemmingsstoornissen na subthalamicusstimulatie komen in de postoperatieve fase regelmatig voor en kunnen ook direct door de stimulatie worden geïnduceerd. Depressie wordt mogelijk veroorzaakt door stimulatie in de substantia nigra. Deze casus demonstreert dat ook chronische stimulatie van de substantia nigra tot depressie kan leiden.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;2:108-111)

## Inleiding

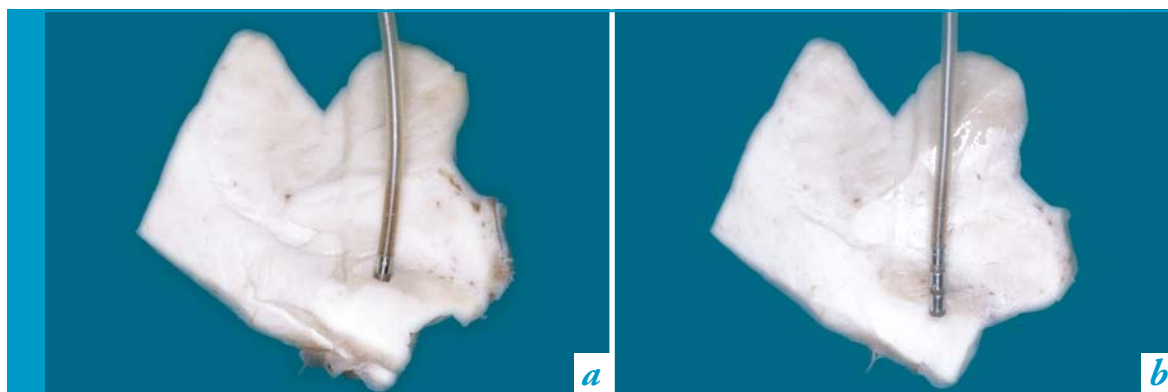
Bij de behandeling van de ziekte van Parkinson bestaat er voor een geselecteerde patiëntenpopulatie de mogelijkheid tot functionele stereotactische chirurgie. Dubbelzijdige stimulatie ('Deep Brain Stimulation', DBS) van de nucleus subthalamicus (STN) leidt tot een forse reductie van vrijwel alle motorische Parkinsonsymptomen en van door levodopa geïnduceerde dyskinesieën en 'on-off' fluctuaties. In de postoperatieve periode ontstaan bij sommige patiënten verwardheid en stemmingsstoornissen, die vrijwel altijd reversibel blijken.

## Ziektegeschiedenis

De patiënt is een 56-jarige man die sinds 11 jaar leed aan de ziekte van Parkinson. Deze debuteerde met een rusttremor en een dystonie van zijn linkerbeen. Op 41-jarige leeftijd maakte patiënt een ernstige

depressie door, t.g.v. onverwerkte rouw en identiteitsproblemen, waarvoor hij intensieve socio- en psychotherapie onderging. De motorische Parkinsonsymptomen konden de eerste jaren goed worden behandeld met amantadine, levodopa, een orale dopamineagonist en later met een continue subcutane infusie van apomorfine. Inmiddels was verzorging in een verpleeghuis noodzakelijk geworden. Vanwege persisterende responsfluctuaties, waarbij pijnlijke dystonieën van nek- en beenspieren overheersten, werd hij in 1999 voor een stereotactische ingreep verwezen. Patiënt maakte een opgewekte indruk, was bradyfreen en bradykinetisch en bewoog zich voort in een rolstoel. Er waren ernstige gegeneraliseerde dystonie en milde choreatiforme dyskinesieën aan armen en schouders aanwezig. Patiënt bleek levodopa-responsief te zijn wat leidde tot een verbetering van de motorische score op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) van 30%. In de 'on'-fase bleef er desondanks een forse handicap (Hoehn & Yahr stadium 4) bestaan. Een MRI van de hersenen liet geen afwijkingen zien. Het neuropsychologisch onderzoek toonde een verminderde inprenting en een vertraagd psychomotorisch tempo. Er waren geen aanwijzingen voor stemmingsstoornissen of dementie. Er werd besloten om bij deze patiënt een bilaterale STN-DBS te verrichten. Onder locale anesthesie werd in het gebied van de STN beiderzijds een quadripolaire DBS-elektrode (Medtronic, type 3389) gepositioneerd. Bij peroperatieve proefstimulatie werd bij stimulatie van de meest proximale contactpunten beiderzijds een maximale vermindering van dystonie en rigiditeit aan de ledematen bereikt. Bij een tweede ingreep, 6 dagen later, werden de neurostimulatoren (Itrel II, Medtronic) subclaviculair en subcutaan geïmplanteerd en verbonden met de STN-elektroden. De volgende dag werd met de peroperatief bepaalde stimulatie-instellingen dezelfde reductie van de dystonieën van de extremiteiten bereikt. De medicatie werd, onveranderd, gecontinueerd.

Een week later ontwikkelde patiënt een toename van de dystonie aan beide benen en gelaatsmusculatuur. Verhoging van de totale hoeveelheid levodopa (tot 1700 mg/dag) en apomorfine-injecties (s.c., 2-3 dd 3 mg) verbeterden aanvankelijk deze symptomen, maar uiteindelijk bleek het noodzakelijk om de stimulatieparameters te wijzigen. Stimulatie van de twee



**Figuur 1.** Anatomische positie rechter quadripolaire elektrode. Panel a: Detail van een coronale doorsnede genomen op het niveau 4 mm achter het midden van de lijn commissura anterior-commissura posterior (AC-PC). Het meest proximale contactpunt van de elektrode bevindt zich anterior tegen de STN en boven de SN. Panel b: Detail van een coronale doorsnede genomen op het niveau 5 mm achter het midden van de lijn AC-PC. De twee middelste contactpunten bevinden zich in de SN. Het meest distale contactpunt (niet zichtbaar in de figuur) bevindt zich in de pedunculus cerebri.

middelste contactpunten beiderzijds verminderde de dystonieën aanzienlijk. Geleidelijk aan kon patiënt delen van de dag gemobiliseerd worden en werd hij uit het ziekenhuis ontslagen. Tijdens poliklinische revisie, 2 maanden later, was patiënt opgewekt en deels gemobiliseerd. Hij functioneerde 'goed' in het verpleeghuis. Bij onderzoek werd een verdere reductie van de dystonie en een vermindering van bradykinesie en rigiditeit gevonden.

Bij klinische evaluatie volgens protocol, 6 maanden na operatie, bleek patiënt echter onverwachts aanzienlijk verslechterd te zijn. Hij was bedlegerig, gedehydrateerd, incontinent, cachectisch en toonde ernstig psychotisch gedrag. Navraag in het verpleeghuis leerde dat hij 2 weken geleden plotseling regelmatig medicatie en voedsel had geweigerd. Tevens zou hij 'doodswensen' hebben geuit, waarvoor een psychiater in consult werd gevraagd. Na opname in onze kliniek werd gestart met intraveneuze vochttoeslag en sondevoeding, waarin zijn medicatie werd opgelost. Bij controle van de neurostimulatoren bleken de stimulatieparameters onveranderd. Er waren geen aanwijzingen voor een disjunctie van de stimulatoren. Injecties met apomorfine s.c verbeterden de conditie niet. Overige wijzigingen van de dopaminerge medicatie en van stimulatieparameters gaven eveneens geen verbetering van het ernstige klinische beeld. Er werd besloten tot een palliatief beleid. Kort daarop is patiënt ten gevolge van een aspiratie pneumonie overleden.

*Post mortem bevindingen:* er werd een bronchopneumonie in alle longvelden vastgesteld. Bij onderzoek van de hersenen bleek er sprake van verlies

van dopaminerge neuronen in de substantia nigra (SN). Er werden beiderzijds Lewy bodies gevonden in de SN en in de locus coeruleus, alsmede in mindere mate in de frontale cortex. Na fixatie met 4% formaline werden de exacte intracerebrale posities van de twee elektroden bepaald. Anatomische reconstructie toonde aan dat een deel van de elektrode zich aan beide kanten in de STN bevond. De middelste 2 contactpunten van de rechterelektrode bevonden zich in de SN (Figuur 1 a,b, op pagina 109).

### Beschouwing en conclusies

Chronische bilaterale STN-DBS is over het algemeen een succesvolle behandeling van motorische symptomen van de ziekte van Parkinson.<sup>1,2</sup> Vaak is er postoperatief een verbetering van 'off' symptomatologie (bradykinesie, rigiditeit, tremor) te zien van 40-60%. Tevens is het mogelijk om in de postoperatieve periode de dopaminerge medicatie geleidelijk aan te verminderen.<sup>3,4</sup> Psychiatrische complicaties ten gevolge van STN-DBS komen regelmatig voor.<sup>3-6</sup> Het betreft vooral verwardheid of een milde (vrijwel altijd depressieve) stemmingsstoornis. Bij de meeste patiënten zijn deze echter van tijdelijke aard en behoeven dan ook geen behandeling. Eén van de verklaringen hiervoor kan zijn het ontbreken van het psychotrope effect van levodopa, dat postoperatief vaak wordt gereduceerd of gestaakt.<sup>7</sup> Recent is een Parkinsonpatiënte beschreven, bij wie tijdens stimulatie van het meest distale contactpunt van een elektrode een ernstige depressie kon worden opgewekt.<sup>8</sup> Bij beeldvorming van de hersenen bleek dit contactpunt zich in de SN te bevinden. Deze depressie

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Voor een geselecteerde populatie Parkinsonpatiënten met farmacotherapeutisch onbehandelbare responsfluctuaties, waaronder met name "off" symptomatologie, is bilaterale STN-DBS een goede behandelingsoptie.
- 2 Voorzichtigheid is geboden bij Parkinsonpatiënten met stemmingsstoornissen, zelfs als die ten tijde van de operatie niet actueel zijn.

bleek reversibel na stoppen van de stimulatie. Bij onze patiënt is sprake van een ernstige irreversibele depressie onder 'chronische' stimulatiecondities. Bij hem bevonden de middelste 2 contactpunten van de rechter elektrode zich in de SN.

Een verklaring voor het directe stimulatie-geïnduceerde depressieve effect van STN-DBS zou kunnen zijn dat verstoring van integratie optreedt in associatief-cognitieve en limbische basale ganglia 'loops'.<sup>9</sup> Het is niet onmogelijk dat ook chronische stimulatie van mesencefale of diëncefale kernstructuren (SN, of het 'limbische' deel van de STN) verantwoordelijk is voor het ontstaan van een ernstige depressie. Het lijkt onwaarschijnlijk, dat de depressie in de hier beschreven patiënt een recidief was van de eerder waargenomen depressie in de voorgeschiedenis, gezien het lange interval tussen beide episoden, ofschoon een constitutionele achtergrond bij deze patiënt mogelijk toch een rol heeft gespeeld. Het blijft voorsnog onduidelijk waarom deze depressie pas 5 maanden na operatie en dan subacut is ontstaan.

### Referenties

1. Krack P, Poepping M, Weinert D, Schrader B, Deuschl G. Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 2):II122-II134.
2. Lang AE. Surgery for Parkinson disease: A critical evaluation of the state of the art. *Arch Neurol* 2000; 57(8):1118-1125.
3. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1105-1111.
4. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001; 56(4):548-551.
5. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57(4):461-465.
6. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez-Palmero M et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(12, Suppl 6):S45-S51.
7. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Caputo E, Van Blercom

N, Fraix V et al. Acute psychic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 2000; 15 ( Suppl 3):52

8. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* 1999; 340(19):1476-1480.

9. Krack P, Ardouin C, Funkiewiez A, Caputo E, Benazzouz A. What is the influence of STN stimulation on the limbic loop? In: K. Kultas-Ilinsky, and L.A. Ilinsky, I. Basal ganglia and thalamus in health and movement disorders. A Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2001.

### Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. A.T. Portman, AGIO Neurologie**

Academisch Ziekenhuis Groningen

Afdeling V4 Neurologie

Postbus 30001

9700 RB Groningen

Tel.: 050-3612433

Fax: 050-3611707

a.t.portman@neuro.azg.nl

**Prof. Dr. K.L. Leenders, neuroloog**

**Dr. T. van Laar, neuroloog**

Academisch Ziekenhuis Groningen

Afdeling Neurologie

Postbus 30001

9700 RB Groningen

**Dr. M.J. Staal, neurochirurg**

**Dr. Ir. H.L. Journée, arts, klinisch fysicus**

Afdeling Neurochirurgie

Academisch Ziekenhuis Groningen

Postbus 30001

9700 RB Groningen

**Dr. W.F.A. den Dunnen, AGIO**

**pathologie**

Academisch Ziekenhuis Groningen

Postbus 30001

9700 RB Groningen