

Achtergrond en behandeling van cognitieve stoornissen en hallucinaties bij de ziekte van Parkinson

T. van Laar

Van de patiënten met de ziekte van Parkinson ontwikkelt ongeveer 40% dementie. De incidentie van dementie bij de ziekte van Parkinson ligt daarmee 3-6 maal hoger dan in een controlepopulatie zonder de ziekte van Parkinson.

Het belangrijkste kenmerk van dementie bij de ziekte van Parkinson is het dysexecutieve syndroom, waarmee het zich duidelijk onderscheidt van dementie bij de ziekte van Alzheimer. Neurochemisch is er naast een verlies aan dopaminerge neuronen, ook een duidelijk verlies van cholinerge neuronen in de nucleus basalis van Meynert.

Het belangrijkste neuropathologische kenmerk van dementie bij de ziekte van Parkinson is de aanwezigheid van 'Lewy bodies', die zich vanuit de hersenstam uitbreiden naar de basale kernen en vervolgens naar respectievelijk de limbische en neocortex. Veel parkinsonpatiënten met dementie hebben echter behalve 'Lewy bodies' ook plaques en tangles, wat het beloop compliceert.

Indien hallucinaties optreden, kunnen deze met atypische antipsychotica zoals clozapine en quetiapine, behandeld worden. Recente data laten een gunstig effect zien van cholinesteraseremmers op de cognitie bij 40% van de behandelde parkinsonpatiënten met dementie. Deze middelen kunnen ook een gunstig effect hebben op hallucinaties.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:32-9)

Inleiding

Lange tijd is gedacht dat de ziekte van Parkinson ('Parkinson's disease': PD) een puur motorische aandoening was, die niet gepaard ging met cognitieve klachten en/of dementie. Het is echter de laatste jaren in toenemende mate duidelijk geworden dat cognitieve stoornissen zelfs vaak voorkomen bij parkinsonpatiënten en dat dementie veel vaker voorkomt dan aanvankelijk werd gedacht.

Het is ook duidelijk geworden, dat er in ieder geval voor een deel van de patiënten met de ziekte van Parkinson en dementie (PDD) duidelijke verbetering te bereiken is met gerichte behandeling. Regelmatige en gerichte screening van cognitieve functies bij parkinsonpatiënten is hiervoor noodzakelijk.

Voor de diagnose PDD moeten ten minste 1 jaar (maar bij de meeste patiënten veel langer) motorische symptomen aanwezig zijn, voordat deze gevolgd worden door cognitieve stoornissen en/of dementie.¹

Epidemiologie van cognitieve stoornissen

Bij het beoordelen van de epidemiologische gegevens rondom cognitieve stoornissen bij PD zijn er veel methodologische problemen. Vooral de definitie van dementie, de gebruikte schalen en de bestudeerde populatie geven aanleiding tot veel variatie in de cijfers. Cummings vond in een review uit 1988, waarvoor 27 studies werden geselecteerd, een totale PDD-prevalentie van 40%.² Mayeux et al. vonden daarbij een duidelijke afhankelijkheid van leeftijd. Dementie kwam niet voor onder de 50 jaar en steeg qua prevalentie tot 69% bij patiënten boven de 80 jaar.³ Studies naar de PDD-incidentie toonden allemaal een verhoging ten opzichte van controlepopulaties, variërend van 3-6 maal de incidentie bij de non-PD-populaties.^{4,5} De recentste studie van Aarsland en collegae liet zelfs een nog hogere incidentie zien.⁶ In deze studie met een uiteindelijke follow-up van 8 jaar (224 parkinsonpatiënten en 3.295 controles),

Auteur: dr. T. van Laar, neuroloog, polikliniek Bewegingsstoornissen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentieadres: polikliniek Bewegingsstoornissen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, tel: 050 361 24 00, e-mail: t.van.laar@neuro.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

was na 8 jaar 78% van de uiteindelijk nog resterende 87 parkinsonpatiënten dement, waarbij vooral de patiënten zonder tremor en met hallucinaties de grootste kans bleken te hebben op dementie (respectievelijk 72 en 75%).

Epidemiologie van hallucinaties

Een recente studie naar het voorkomen van hallucinaties toonde aan dat 39,8% van de 216 parkinsonpatiënten in de 3 maanden voorafgaande aan de studie hallucinaties had ervaren.⁷ Hiervan bestond 25,5% uit geringere variaties zoals de ervaring dat een persoon in dezelfde ruimte aanwezig was of het voorbij zien gaan van een dier, terwijl 22,2% bestond uit meer gevormde, langdurige, visuele hallucinaties. Slechts 9,7% had auditieve hallucinaties doorgemaakt.

Er werden 3 onafhankelijke risicofactoren gevonden in de groep met duidelijke gevormde visuele hallucinaties: ernstige cognitieve stoornissen, een langere ziekteduur en het voorkomen van excessieve slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness': EDS). Goetz et al. vonden in een prospectieve studie gedurende 4 jaar, een duidelijke toename van hallucinaties, van 33% aan het begin van de studie naar uiteindelijk 63% aan het einde van de studie.⁸ In deze studie bleek geen relatie te bestaan met de dosis van de dopaminerge medicatie, evenmin met de ernst van de dementie, die gemeten werd met de 'mini mental state examination' (MMSE). Dit laatste kan verklaard worden uit het feit dat de items van de MMSE nauwelijks in staat zijn cognitieve stoornissen bij PD te determineren.

Klinische beschrijving van cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson

Diverse onderzoeken hebben aangetoond dat parkinsonpatiënten reeds in het begin van hun ziekte, lichte cognitieve stoornissen kunnen vertonen. Deze stoornissen betreffen verminderde aandacht, afgenomen executief vermogen, geheugenstoornissen waarbij de herkenning goed blijft, en visuo-spatieële dysfunctie. Een belangrijk onderscheid met een beginnende AD is de vrijwel intacte taal functie, waarbij alleen de 'word fluency' is aangedaan.⁹

Executieve functies zijn functies die een sequentiële planning van gedrag mogelijk maken, zodat doelgerichte acties ontstaan. Bij parkinsonpatiënten met cognitieve stoornissen is het 'rommelige karakter' vaak een eerste teken van executieve dysfunctie. Parkinsonpatiënten vinden het ook moeilijk om snel te wisselen van plan/actie. De geheugenklachten en

de woordvindingsstoornissen zijn ook te herleiden tot een dysexecutief syndroom, doordat daarbij niet de verdwenen opslag van informatie in het geding is, zoals bij AD, maar een stoornis in het ophalen van de juiste informatie. Hierin speelt de dorsolaterale prefrontale cortex een centrale rol, die als een supervisor in de planning fungeert.¹⁰ De herkenning van materiaal is dan ook meestal intact.¹¹

Al deze vroegtijdig aanwezige cognitieve functiestoornissen zijn een voorbode van een zich later ontwikkelende dementie.¹² De klachten blijven echter vaak onopgemerkt, doordat er vaak onvoldoende aandacht aan wordt geschonken bij het neurologische onderzoek.

Hallucinaties bij de ziekte van Parkinson

Al lang voor de introductie van levodopa zijn publicaties verschenen over wanen en hallucinaties bij 5-10% van de parkinsonpatiënten.¹³ Hallucinaties kunnen dus ook zonder dopaminerge stimulatie ontstaan zoals bij onbehandelde dementie met 'Lewy bodies' (DLB)-patiënten. Reeds lang is bekend dat anticholinergica zoals atropine en scopolamine, hallucinogene ervaringen kunnen geven. Vooral muscarineantagonisten geven visuele hallucinaties, die sterk lijken op de beschrijvingen zoals bij DLB-patiënten.¹⁴ Het lijkt daarom zeer aannemelijk dat niet zozeer de dopaminerge stimulatie, maar vooral de afwezigheid van cholinerge activering van (onder andere) de cerebrale cortex, de bepalende factor is bij de genese van hallucinaties. Deze hypothese wordt ondersteund door de bevinding dat hallucinaties vaker voorkomen als de cholineacetyltransferase (CHAT)-activiteit ernstig is verlaagd in de pariëtale en temporale cortex.¹⁵

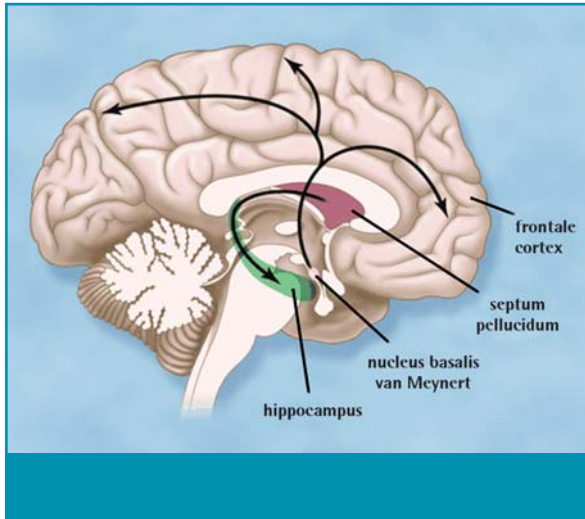
Slaapstoornissen en hallucinaties

Levendige dromen lijken vaak vooraf te gaan aan het ontstaan van hallucinaties. Een recente studie met een follow-upperiode van 6 jaar bij 89 parkinsonpatiënten met slaapstoornissen en hallucinaties, beschrijft een sterke associatie tussen het voorkomen van levendige dromen en het optreden van hallucinaties.¹⁶ Studies met polysomnografie (PSG) hebben eveneens relaties gevonden tussen levendige dromen, REM-slaap en hallucinaties.^{17,18}

Neurochemische veranderingen bij PDD

De dopaminerge hypothese

De afgelopen jaren is het inzicht gegroeid dat dopamine niet alleen betrokken is bij motoriek. Een relatie tussen



Figuur 1. Cholinerge projecties vanuit de nucleus basalis van Meynert.

dopaminerge tekorten en cognitieve stoornissen is onder andere duidelijk geworden uit de studies bij 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-patiënten, die een selectief dopaminerg tekort hebben. Deze patiënten toonden verminderde scores van executieve taken, visuospatiële taken en 'verbal fluency'.^{19,20} Een ander argument voor dopaminerge betrokkenheid bij het ontwikkelen van een dysexecutief syndroom, is de bevinding dat bij parkinsonpatiënten vooral een degeneratie van de mediaal gelegen neuronen in de substantia nigra wordt gezien, die naar de nucleus caudatus, en vervolgens naar de frontale cortex projecteren.²¹ Agid et al. vonden een daarbij passende verlaagde dopamineconcentratie in de neocorticale gebieden, die groter was bij PDD-patiënten versus de niet-gedementeerde parkinsonpatiënten.²²

De cholinerge hypothese

Reeds in de tachtiger jaren van de vorige eeuw werd bij DLB en PDD een groot verlies van cholinerge neuronen gevonden.²³ Deze degeneratie van cholinerge neuronen in de nucleus basalis van Meynert heeft gevolgen voor de cholinerge activering van de gehele cortex, daar de cholinerge neuronen projecteren naar de gehele cerebrale cortex (zie *Figuur 1*), in tegenstelling tot de dopaminerge projecties die zich voornamelijk beperken tot de frontale cortex.

In de studie van Perry bleek er een positieve correlatie te bestaan tussen de ernst van het cholinerge neuronenverlies en de ernst van de dementie.²⁴ In een andere studie werd aangetoond dat het grootste verlies aan cholinerge innervatie van de cortex bij PDD- en DLB-patiënten dat gemeten wordt met choline-acetyltransferase, optrad in de midfrontale cortex.²⁵

Neuropathologische bevindingen bij PDD

Er bestaat geen eenduidig neuropathologisch beeld van PDD. Gedeeltelijk heeft dit te maken met de selectiebias van de gepubliceerde groepen en voor een deel met de verschillende diagnostische criteria, waarbij de klinische beschrijving vaak jaren oud is, lang voordat de obductie plaatsvond. In een van de weinige prospectieve studies zijn 100 parkinsonpatiënten tot en met obductie gevolgd.²⁶ Van deze groep hadden 31 patiënten een goed gedocumenteerde dementie. Hiervan hadden 9 patiënten AD, 3 patiënten uitgebreide corticale LB's, 2 patiënten ernstige vasculaire pathologie, en waren de overige 17 patiënten niet classificeerbaar. Alle 100 patiënten toonden corticale LB's. De aanwezigheid van corticale LB's genereert dus niet automatisch de diagnose PDD of DLB. Indien de LB's zich alleen beperken tot de hersenstam dan ontstaat er echter geen dementie.²⁷ Naast de LB's blijkt zeer frequent AD-pathologie gevonden te worden bij PDD-patiënten. In een groot autopsiecohort van Jellinger et al. werd bij 200 parkinsonpatiënten, behalve LB's ook AD-pathologie gezien in 94%.²⁸

Wat is nu de betekenis van een LB? Is dit een soort afvalbakje, dat de omliggende neuronen juist beschermt tegen de toxische stapeling van eiwitten, of is er een rechtstreeks verband tussen neuronale celdood en LB's? Dit laatste lijkt minder waarschijnlijk als de gegevens van Braak et al. bekeken worden.²⁹ In hun materiaal van onder andere de substantia nigra, worden eerst Lewy-neuriten gezien, gevolgd door kleine LB's en pas daarna door grotere LB's waarna de celdood zich pas lijkt in te zetten (zie *Figuur 2*).

Hieruit kan de conclusie getrokken worden dat LB's juist bescherming lijken te bieden, totdat zij uiteindelijk als het ware overlopen en neuronale celdood veroorzaken. De corticale dichtheid van LB's is in ieder geval niet indicatief voor DLB of PDD.³⁰

Het stellen van de diagnose PDD

Voor het stellen van de diagnose PDD zijn twee voorwaarden noodzakelijk. Allereerst moet de diagnose PD gesteld worden, waarvoor het beste de criteria van de 'UK Brain Bank' gebruikt kunnen worden.³¹ Na het stellen van de diagnose PD moet de diagnose dementie gesteld worden, en aannemelijk worden gemaakt dat daarvoor geen andere oorzaken zoals depressie, metabole ontregeling, medicatie, vasculaire pathologie, 'normal pressure hydrocephalus' (NPH) of ruimte-innemende processen verantwoordelijk zijn. In de DSM-IV zijn criteria vastgelegd voor het stellen van de diagnose dementie bij PD.³² De kern-

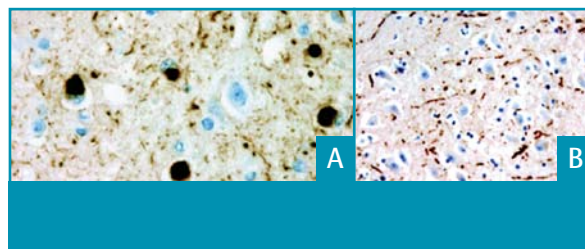
criteria uit de DSM-IV zijn erg summier, maar maken wel een duidelijke scheiding ten opzichte van AD, omdat de nadruk ligt op het dysexecutieve syndroom. Uiteraard kan een neuropsychologisch onderzoek bij een goede differentiatie behulpzaam zijn. De MMSE en de 'frontal assessment battery' (FAB) zijn beide gemakkelijke screeningsinstrumenten die in de spreekkamer kunnen worden afgenomen. De FAB geeft met 6 separate tests in 5-10 minuten een goed beeld van mogelijke fronto-executieve functiestoornissen.³³ De FAB toont goede correlaties met de scores op de Mattis-dementieschaal en de 'Wisconsin card sorting test', maar niet met de MMSE. Met de FAB kan bovendien een goed onderscheid gemaakt worden tussen een frontaal dysexecutief syndroom en gezonde controles. De FAB geeft dus de mogelijkheid om in 5-10 minuten een goede indruk van de frontaalkwabfuncties te krijgen, alhoewel formele afkappunten helaas ontbreken.

Behandeling van cognitieve stoornissen

Als de diagnose PDD gesteld is, kunnen cholinesteraseremmers toegepast worden om de cognitieve stoornissen mogelijk te verbeteren of te stabiliseren. Tot deze groep behoren rivastigmine, galantamine en donepezil, waarvan alleen de eerste twee in Nederland voorgeschreven kunnen worden. Aanvankelijk zijn deze middelen alleen onderzocht bij DLB-patiënten. Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 120 DLB-patiënten, die met 6-12 mg rivastigmine per dag werden behandeld gedurende 20 weken, liet zien dat van de actief behandelde groep 63% meer dan 30% verbeterde op de 'neuropsychiatric inventory' (NPI) versus 30% uit de placebogroep. Na 3 weken 'wash out' waren deze positieve effecten van de actief behandelde groep weer verdwenen.³⁴ De NPI bestaat uit 12 items, waarvan 10 gedragsitems, die elk een score krijgen voor frequentie en ernst, met maximaal 12 punten per item.

Inmiddels zijn er diverse open-labelstudies gepubliceerd die het positieve effect van rivastigmine ook bij parkinsonpatiënten met hallucinaties en wanen hebben laten zien.³⁵⁻³⁷ De motorische scores bleven gemiddeld onveranderd, waarbij sommige patiënten klaagden over een toename van de tremor. Het aantal uitvallers was gering, evenals het aantal uitvallers door gastro-intestinale bezwaren.

Recentelijk zijn de resultaten van deze pilotstudies bevestigd in een groot placebogecontroleerd onderzoek met rivastigmine bij 541 gerandomiseerde PDD-patiënten gedurende 6 maanden.³⁸ Na 6 maanden werd



Figuur 2. A. 'Lewy bodies' en B. Lewy-neuriten als voorstadium van 'Lewy bodies'.

een significant, maar klein verschil van 2,8 punten gevonden ten gunste van rivastigmine op de 'Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive subsection' (ADAS-Cog).

De ADAS-Cog is echter ontworpen om cognitieve pathologie bij AD-patiënten te scoren. De schaal bestaat uit 11 items die elk van 0-5 gescoord kunnen worden (0=afwezig en 5=zeer ernstig). Gezien het geschetste cognitieve profiel van PDD is het niet te verwachten dat met deze schaal grote verschillen gevonden zouden worden bij PDD-patiënten, tenzij er reeds obligate alzheimerpathologie aanwezig zou zijn. Rivastigmine was wel significant beter op alle secundaire eindpunten, te weten de NPI-10, kloktekenen, 'word fluency', de 'cognitive drug research' (CDR)-test (deze test scoort de attentie door meting van de reactietijden en de vigilantie), en met een testbatterij die de executieve functies testte. De secundaire eindpunten waren volledig gericht op het PDD-profiel. In totaal verbeterde de cognitieve profiel van 41% van de patiënten duidelijk, bleef 25% onveranderd en verslechterde 34% van de patiënten. De selectie van de juiste patiënten vormt dus nog een grote uitdaging bij de therapie met cholinesteraseremmers.

De belangrijkste bijwerkingen van rivastigmine waren misselijkheid (29 versus 11,2% bij placebo), braken (16,6 versus 1,7% bij placebo), en tremor (10,2 versus 3,9% bij placebo). Hallucinaties kwamen tweemaal zoveel voor in de placebogroep (9,5 versus 4,7% bij respectievelijk placebo en rivastigmine-groep), wat betekent dat rivastigmine ook een gunstig effect heeft op hallucinaties. De UPDRS-III-score verslechterde niet-significant met rivastigmine.

Van galantamine is nog maar 1 open-labelstudie bij 16 PDD-patiënten gepubliceerd.³⁹ Na een studieduur van 2 maanden was een duidelijke cognitieve verbetering zichtbaar bij 8 patiënten en een cognitieve achteruitgang bij 4 patiënten. Daarnaast verbeterden de hallucinaties bij 7 van de 9 patiënten. Opvallend is dat eenderde van de patiënten verslechterde.

Donepezil ten slotte is ook in een aantal kleine studies onderzocht bij PDD-patiënten. In een recent gepubli-

Tabel 1. Medicamenteuze therapie voor parkinsonpatiënten met hallucinaties.

Stap 1	afbouwen van amantadine afbouwen van selegiline afbouwen anticholinergica
Stap 2	toevoegen clozapine of quetiapine clozapine: start 6,25 mg a.n. dagelijks verhogen met 6,25 mg maximaal 2 dd 25-50 mg quetiapine: start 12,5 mg a.n. dagelijks verhogen met 12,5 mg maximaal 2 dd 50 mg
Stap 3	toevoegen cholinesteraseremmer rivastigmine: start 2 dd 1,5 mg met 2 maal 1,5 mg/2-4 weken verhogen maximaal 2 dd 6 mg galantamine: start 8 mg/dag met 8 mg/2-4 weken verhogen (poliklinisch à 4 weken) maximaal 24 mg/dag (1 dd doseren met retardpreparaat) donepezil: start 5 mg/dag na 1 maand, indien mogelijk, 10mg/dag
Stap 4	bij verdwijnen van hallucinaties proberen antipsychoticum af te bouwen

ceerde placebocontroleerde studie werden 16 patiënten (9 placebo, 7 donepezil met 2,5-10 mg/dag) gedurende gemiddeld 15,2 weken gevolgd.⁴⁰ De primaire uitkomstmaat was een samengestelde neuropsychologische test, waarin ook geheugen en executieve functies, alsmede visuo-spatieële functies voorkwamen. De donepezilgroep scoorde alleen op het geheugen significant beter. Ten gevolge van dosisverhoging waren er 4 uitvallers in de donepezilgroep. Er ontstonden gastro-intestinale bijwerkingen en bij 1 patiënt extrapiramidale bijwerkingen. In een andere open-labelstudie werden 11 PDD-patiënten behandeld met 10 mg donepezil gedurende 20 weken, waarna donepezil gedurende 6 weken werd gestopt, en daarna weer opnieuw werd gegeven gedurende ten minste 3 maanden. Eindpunten waren de MMSE, de NPI en de UPDRS III.⁴¹ Deze studie toonde een duidelijke verbetering van zowel cognitie als gedrag, wat onmiddellijk verslechterde na staken en weer verbeterde na herstarten. Er werd geen verslechtering van de UPDRS III tijdens de studie gezien.

Diagnostiek en behandeling van hallucinaties

Diagnostiek

Indien hallucinaties optreden bij een PD-patiënt,

zijn er een aantal differentiaaldiagnostische mogelijkheden. Een van de mogelijkheden is een delirium. Dit beeld omvat een (sub)acut ontstaan verlaagd bewustzijn, met aandachtsstoornissen en globale stoornissen van de cognitieve functies, toe- of afgenomen psychomotorische activiteit en waarnemingsstoornissen, die niet kunnen worden toegeschreven aan een reeds bestaande dementie. Het beeld kan fluctueren en tot de belangrijkste oorzaken horen een specifieke somatische aandoening, waaronder zeer frequent infecties van urinewegen en longen, intoxicaties of juist onthouding van geneesmiddelen of alcohol, al of niet in combinatie met een sensoredeprivatie.

Een andere veel voorkomende oorzaak van hallucinaties is het aanwezig zijn van cognitieve stoornissen, al of niet in combinatie met dopaminerge medicatie. Het optreden van hallucinaties is daarom altijd een reden om de patiënt cognitief goed in kaart te brengen.

Behandeling algemeen

Tot voor kort was het zeer gebruikelijk om de dopaminerge medicatie zoveel mogelijk te stoppen, waarbij niet alleen anticholinergica, amantadine en selegiline werden gestopt, maar ook dopamineagonisten en zelfs soms L-dopa. Dit is zeker effectief, maar gaat

vrijwel altijd ten koste van motorische verslechtering, wat dan uiteindelijk toch vaak weer leidt tot het voorzichtig verhogen van de dopaminerge medicatie, waardoor niet zelden de hallucinaties (en wanen) weer opvlammen. Met de huidige generatie atypische antipsychotica is het mogelijk om toch meer gedifferentieerd te behandelen, waarbij alleen de medicatie die het sterkst hallucinaties en wanen induceert, dient te worden gestopt waaronder anticholinergica, selegiline en amantadine. Als de hallucinaties dan nog niet verdwenen zijn, kan met een atypisch antipsychoticum gestart worden.

Behandeling met atypische antipsychotica

Het langst beschikbaar en het best onderzocht, is clozapine. In 1999 is een goed placebogecontroleerde en gerandomiseerde studie met clozapine gepubliceerd.⁴² Hierbij werden 60 patiënten gedurende 14 maanden gevolgd, met een gemiddelde dosis van 24,7 mg/dag. Het effect op hallucinaties en wanen was significant beter dan met placebo, en er was geen toename van extrapiramidale symptomen (EPS). Het nadeel is alleen dat er een continue controle op agranulocytose/granulocytopenie moet plaatsvinden (de eerste 18 weken eens per week en daarna eens per maand).

Twee gepubliceerde placebogecontroleerde studies lieten met olanzapine in doses van 2,5-15 mg/dag geen significant verschillend effect zien versus placebo. Bovendien werd een toename van EPS in de olanzapinegroep gezien.^{43,44}

Risperidone is een atypisch antipsychoticum met een hoge D2-affiniteit, waardoor er theoretisch een hoge kans op EPS is. Risperidone, vergeleken met clozapine in een dubbelblinde studie met 10 patiënten, was even effectief (risperidone tot 1,1 mg/dag), maar toonde een toename van EPS met risperidone.⁴⁵

Een vergelijkende gerandomiseerde open-labelstudie tussen quetiapine (gemiddelde dosis 91 mg) en clozapine (gemiddelde dosis 26 mg) met in elke arm 20 patiënten, toonde een vergelijkbaar effect, zonder toename van EPS.⁴⁶ Quetiapine is gemakkelijk te doseren met een start van 12,5 mg voor de nacht en kan daarna dagelijks, of om de dag, met 12,5 mg worden opgehoogd, totdat een goed effect of bijwerkingen optreden.

Concluderend is clozapine nog steeds de gouden standaard. Quetiapine kan als alternatief dienen, waarbij goede geblindeerde vergelijkende studies met clozapine helaas nog ontbreken.

Behandeling met cholinesteraseremmers

Indien behalve hallucinaties ook cognitieve stoornis-

sen aanwezig zijn, zodanig dat er sprake is van de diagnose PDD, zou gestart kunnen worden met een cholinesteraseremmer. Op dit moment is er alleen goed bewijs voor het gebruik van rivastigmine, waarbij overigens waarschijnlijk sprake is van een klasse-effect. Voor rivastigmine bestaat er echter nog geen formele indicatie bij PDD. Het gaat dus om off-labelprescriptie, wat overlegd moet worden met de verzekeraar van de betreffende patiënt. Een aanvraag voor uitbreiding van de huidige indicatie (AD) met PDD, is ingediend.

Vervolgens moet de patiënt adequaat getitreerd worden en moeten ten minste eens per 3 maanden de cognitieve status en de ernst van de hallucinaties in kaart worden gebracht. De grote vraag op dit moment is, welke maatstaven voor continuering van de therapie geformuleerd moeten worden. Als de patiënt niet verslechtert, is dat waarschijnlijk winst gezien het natuurlijke beloop. Zelfs als de patiënt wel verslechtert, is het de vraag of de therapie niet toch effectief is, omdat het natuurlijke beloop wellicht slechter zou zijn geweest.

Idealiter zou er ten minste een baselinescore van cognitieve variabelen gedurende 3-6 maanden moeten zijn, om het natuurlijke beloop in te kunnen schatten. De enige beschikbare stopstudie is verricht met donepezil, waarbij een onmiddellijke verslechtering werd gezien na stoppen.⁴¹ Waarschijnlijk betreft ook dit een klasse-effect. De veiligste route lijkt momenteel eenmaal gestarte cholinesteraseremmers te continueren, als er ten minste een stabilisatie van de cognitie dan wel een vertraging van achteruitgang wordt gezien, en er geen belemmerende bijwerkingen zijn. De stopregels voor cholinesteraseremmers bij AD kunnen niet zomaar gekopieerd worden, omdat PDD een wezenlijk ander ziektebeeld is dan AD.

Ten slotte rijst de vraag of er een plaats is voor cholinesteraseremmers als preventief middel tegen hallucinaties bij patiënten die nog niet voldoen aan de criteria voor PDD, ter vergroting van de mogelijkheden voor dopaminerge stimulatie. Vanuit de praktijk kan gezegd worden dat dit zeker het geval lijkt. Hiervoor is echter, ondanks de genoemde theoretische concepten, nog onvoldoende bewijs op dit moment.

In *Tabel 1*, staan de behandelmogelijkheden van hallucinaties bij PD samengevat.

Conclusie

Bovengenoemde data geven aan dat er een belangrijke omwenteling is gekomen in het denken over therapie bij parkinsonpatiënten. Meer dan ooit zal daarbij de cognitie moeten worden betrokken. Met de komst

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij parkinsonpatiënten met hallucinaties moet de cognitieve status altijd in kaart worden gebracht.
2. Elke neuroloog kan zelf, met behulp van een aantal eenvoudige schalen zoals de MMSE en de FAB, een indruk krijgen van de cognitieve status van zijn patiënt.
3. De kans op verbetering van de cognitie bij parkinsonpatiënten met dementie na behandeling met een cholinesteraseremmer, is ongeveer 40%.
4. Cholinesteraseremmers kunnen bij parkinsonpatiënten met hallucinaties als aanvulling dienen op (en soms zelfs dienen ter vervanging van) atypische antipsychotica.
5. De term dementie bij de ziekte van Parkinson suggereert teveel een gelijkenis met dementie bij de ziekte van Alzheimer, waarvan pas in het eindstadium sprake kan zijn. Het is beter om te spreken van cognitieve stoornissen bij de ziekte van Parkinson.

van cholinesteraseremmers is er voor PDD-patiënten nieuwe hoop. Behalve de reeds toegepaste dopamine-antagonistische benadering met atypische antipsychotica enerzijds, bestaat nu de mogelijkheid van cholinerge suppletie door cholinesteraseremmers anderzijds.

Veel onderzoek is echter nog nodig om vooraf te kunnen selecteren wie zal verbeteren door deze therapie en wie niet.

Referenties

1. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-37.
2. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease; clinical, pathologic and biochemical correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988;1:24-36.
3. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia; relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992;49:492-7.
4. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:226-32.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. The risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-6.
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease; an eight-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:386-92.
7. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
8. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Steiner AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:2078-82.
9. Lieberman AN. Point of View: Dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:151-8.
10. Fuster JM. Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends in Cogn Sci* 2004;8:143-45.
11. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997;244:2-8.
12. Piccirilli M, D'Alessandro P, Finali G, Piccinin G. Early frontal impairment as a predictor of dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:546-7.
13. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:595-601.
14. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111:1447-53.
15. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, Thompson P, Collerton D, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:69-79.
16. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005;64:81-6.
17. Boeve B, Silber M, Ferman T, Lucas J, Parisi J. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622-30.
18. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D,

- Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:281-8.
19. Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 1985;35:1506-9.
 20. Stern Y, Tetrad JW, Martin WR, Kutner SI, Langston JW. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 1990;40:261-4.
 21. Rinne JO, Rummokainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989;26:47-50.
 22. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275:321-8.
 23. Candy JM, Perry RH, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci* 1983; 59:277-89.
 24. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:413-21.
 25. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, et al. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:946-51.
 26. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-8.
 27. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54:1916-21.
 28. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:329-39.
 29. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-34.
 30. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol* 2001;102:355.
 31. 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 Psychiatry* 1992;55:181-4.
 32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington: American Psychological Association; 2000.
 33. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.
 34. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
 35. Van Laar T, De Vries JJ, Nakhosteen A, Leenders KL. Rivastigmine is effective and safe as anti-psychotic treatment in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001;7 Suppl:73.
 36. Reading PJ, Luce AK, Mc Keith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16:1171-95.
 37. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108:368-73.
 38. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
 39. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:937-41.
 40. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomised placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1-8.
 41. Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:988-93.
 42. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
 43. Breier A, Sutton V, Feldman P, Kadam D, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438.
 44. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55:789-94.
 45. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:364-9.
 46. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:153-6.

Ontvangen 23 maart 2005, geaccepteerd 17 oktober 2005.