

# Impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson en de relatie tot andere stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum

O.A. VAN DEN HEUVEL, Y.D. VAN DER WERF, H.J. GROENEWEGEN,  
E.M.J. FONCKE, H.W. BERENDSE

**ACHTERGROND** De ziekte van Parkinson gaat niet alleen gepaard met de klassieke motorische trias van bradykinesie, rigiditeit en tremor, maar wordt tevens gekenmerkt door het frequent optreden van diverse niet-motorische symptomen, waaronder de impulscontrolestoornissen (pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsief kopen, eetbuistoornis, punding en dopamineafhankelijkheid).

**DOEL** Vergroten van kennis over de klinische presentatie, risicofactoren, behandeling en onderliggende pathofysiologische mechanismen van de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson.

**METHODE** Literatuuroverzicht.

**RESULTATEN** De impulscontrolestoornissen vormen een belangrijke groep van neuropsychiatrische stoornissen die bij 5-10% van de patiënten met de ziekte van Parkinson op enig moment in het ziektebeloop voorkomen, meestal in relatie tot het gebruik van dopaminerge medicatie, en kunnen een grote sociale, relationele en/of financiële impact hebben.

**CONCLUSIE** Vroegtijdige herkenning van impulscontrolestoornissen is van groot belang en een goede samenwerking tussen de neuroloog en de psychiater is essentieel bij de diagnostiek en behandeling. Pathofysiologisch bestaat een zekere mate van fenomenologische overlap met andere stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum, waartoe de obsessieve-compulsieve spectrumstoornissen en de verslavingsstoornissen behoren. Het betreft hier een verstoring van de balans tussen de directe en indirecte paden van de frontostriatale circuits.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)4, 211-222]

**TREFWOORDEN** frontostriatale circuits, impulscontrolestoornissen, ziekte van Parkinson

Impulscontrolestoornissen zijn veelvoorkomende neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De symptomen worden vaak niet gerapporteerd door de patiënt en bovendien onvoldoende herkend door de behandelaar. Impulsieve en compulsieve gedragingen zoals die gezien worden bij de ziekte van Parkin-

son vertonen zekere overlap met andere neuropsychiatrische stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum, zoals de obsessieve-compulsieve stoornis en verschillende verslavingsstoornissen.

Aan de hand van een casus schetsen wij eerst kort de impact van deze problematiek op het leven

van de patiënt en diens omgeving. Vervolgens plaatsen wij de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson binnen het bredere kader van niet-motorische symptomen van de ziekte. Na een beschrijving van de risicofactoren en behandel-mogelijkheden van de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson, gaan we in op het pathofysiologisch correlaat en de betrokkenheid van de frontostriatale circuits binnen het impulsieve-compulsieve spectrum.

## CASUS

Sinds anderhalf jaar was patiënt A, een 62-jarige gehuwde man met idiopathische ziekte van Parkinson, bekend op de polikliniek voor bewegingstoornissen van het VU Medisch Centrum. Aangezien de motorische verschijnselen van de ziekte in eerste instantie nog weinig functionele beperkingen gaven, was medicamenteuze behandeling aanvankelijk uitgesteld. In verband met een verergering van de stijfheid en tremor werd recent gestart met de dopamineagonist ropinirol. Enkele weken na het starten van deze behandeling belde de echtgenote van patiënt verontrust naar de polikliniek voor tussentijds advies, omdat de situatie thuis uit de hand liep. Hoewel zij haar man kende als een van nature joviale en energieke man, leken nu alle remmen los. In eerste instantie merkte echtgenote voornamelijk een enorme werklust, hetgeen zich uitte in onstuitbare klusactiviteiten in de schuur. Lastiger te hanteren was een forse toename van de behoefte aan seks, welke niet overeenkwam met die van echtgenote. Dit leidde tot irritatie en boosheid bij patiënt, die vervolgens zijn heil zocht op internet en bij sekslijnen. De druppel die de emmer deed overlopen, was de ontvangst van bankafschriften waarop zichtbaar was dat zij voor het eerst in 30 jaar rood stonden door hoge telefoon- en internetkosten en de impulsieve aanschaf van kostbaar gereedschap.

De echtgenote besloot daarom contact op te nemen met de polikliniek. Bij gezamenlijke beoordeling door neuroloog en psychiater was geen sprake van een verhoogde stemming, agitatie,

denkstoornissen of veranderd slaappatroon, waardoor het bestaan van een hypomane of manische ontregeling onwaarschijnlijk leek. Er werd geconcludeerd dat er sprake was van hyperseksualiteit en compulsief kopen in het kader van impulscontrolestoornissen als reactie op de behandeling met een dopamineagonist. De dosering van de ropinirol werd verlaagd, waarna de symptomen in korte tijd verminderden.

## NEUROPSYCHIATRISCHE ASPECTEN BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

De laatste jaren ontstaat toenemend het bewustzijn dat de ziekte van Parkinson, gekenmerkt door bradykinesie, rigiditeit en tremor als gevolg van degeneratie van dopaminerge neuronen, niet alleen gepaard gaat met motorische, maar ook met een grote verscheidenheid aan niet-motorische symptomen (Chaudhuri & Schapira 2009; Rodriquez-Oroz e.a. 2009; Park & Stacy 2009). Deze niet-motorische symptomen komen frequent voor en vormen een zeker zo'n grote, zij het niet grotere, lijdenslast voor de patiënt en zijn/haar dierbaren als de motorische symptomen.

Onder de niet-motorische symptomen vallen:

- autonome dysregulaties zoals obstipatie, urine-incontinentie, erectiestoornissen en orthostatiese hypotensie;
- cognitieve stoornissen (in eerste instantie vooral vertraagde informatieverwerking en executieve functiestoornissen, vaak zich later verder ontwikkelend tot een parkinsondementie);
- sensorische stoornissen zoals verlies van reukvermogen en pijn;
- slaapstoornissen, waaronder gefragmenteerde slaap en aan remslaap gerelateerde gedragsstoornissen;
- neuropsychiatrische stoornissen zoals apathie, depressie, angststoornissen, psychose en impulscontrolestoornissen (tabel 1).

TABEL 1 Niet-motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson

Autonome dysregulaties	orthostatische hypotensie, urine-incontinentie, obstipatie, seksuele disfunctie
Sensorische functiestoornissen	afname van reukvermogen
Cognitieve stoornissen	executieve disfuncties, parkinsondementie
Slaapstoornissen	o.a. gefragmenteerde slaap, aan remslaap gerelateerde gedragsstoornissen
Neuropsychiatrische stoornissen	depressie, angststoornissen, psychose, delier, impulscontrolestoornissen

Daarnaast is er vaak sprake van psychologische problemen als gevolg van de diagnose en het onzekere vooruitzicht van een chronische progressieve neurodegeneratieve stoornis die gepaard gaat met functieverlies, arbeidsongeschiktheid, afhankelijkheid en rolveranderingen. Veel van de niet-motorische symptomen ontstaan al vroeg in het ziektebeloop en gaan soms zelfs jaren vooraf aan het ontstaan van de motorische symptomen (Park & Stacy 2009; Ponsen e.a. 2004; Postuma e.a. 2009).

Volgens de recentere neuropathologische inzichten in de ziekte van Parkinson breiden de pathologische veranderingen zich vanuit de medulla oblongata, opstijgend via de hersenstam, in het ziektebeloop geleidelijk uit tot over de gehele neocortex (Braak e.a. 2003). In dit licht is te begrijpen dat niet alleen motorische symptomen ontstaan die gerelateerd zijn aan de degeneratie van het nigrostriatale dopaminerge systeem, maar ook vele niet-motorische disfuncties door betrokkenheid van verschillende centrale en perifere neuronale systemen. Zo is er, onder andere, ook sprake van degeneratie van serotonerge, noradrenerge en cholinerge systemen (Bohnen e.a. 2003; Fornai e.a. 2007; Fox e.a. 2009; Jenkinson e.a. 2009; Remy e.a. 2005).

In een bekend artikel van Braak en Braak (2000) wordt gedemonstreerd dat de veranderingen in het cytoskelet van neuronen niet beperkt blijven tot het motorische systeem, maar dat het limbische systeem ook sterk gevoelig is voor dit progressieve degeneratieve proces.

Een ander deel van de niet-motorische verschijnselen wordt mede veroorzaakt door de effecten van de medicamenteuze, met name dopaminerge behandeling. Zo kunnen dopamineagonisten en levodopa, middels activering van het mesolimbische systeem, impulscontrolestoornis-

sen uitlokken (Fenu e.a. 2009; Voon e.a. 2009) en kunnen effecten van medicatie op het autonome systeem resulteren in orthostatische hypotensie, obstipatie en blaasfunctiestoornissen (Bouhaddi e.a. 2004; Brusa e.a. 2007).

In de praktijk worden de niet-motorische symptomen vaak niet genoemd door patiënt of onvoldoende herkend door de arts. Herkenning is echter van groot belang, mede gezien de grote invloed op de kwaliteit van leven en de hoge kosten die voortvloeien uit de hiermee gepaard gaande additionele polikliniekbezoeken en ziekenhuisopnames. Voor het detecteren van neuropsychiatrische symptomen kan gebruikgemaakt worden van de gebruikelijke screenings- en meetinstrumenten, waarna op indicatie een psychiatrisch onderzoek verricht kan worden door een psychiater met expertise op dit gebied.

Behandeling van de neuropsychiatrische stoornissen kan de kwaliteit van leven van de patiënt en zijn/haar steunsysteem significant verbeteren. Goede afstemming tussen de neuroloog en de psychiater over diagnostiek en beleid is hierbij van groot belang, gezien de grote mate van interactie tussen psychofarmaca en motorische symptomen enerzijds en tussen dopaminerge medicatie en neuropsychiatrische symptomen anderzijds.

## IMPULSCONTROLESTOORNISSEN BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

**Epidemiologie** Impulscontrolestoornissen zijn repetitieve gedragingen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum en worden ook wel omschreven als gedragsmatige verslavingen. Binnen de *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV)* wordt de impulscon-

trolestoornis omschreven als het onvermogen een bepaalde impuls, drang of neiging te weerstaan een bepaalde handeling uit te voeren die in potentie schadelijk is voor de persoon zelf of de omgeving (APA 1994).

De meest voorkomende impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson zijn pathologisch gokken, compulsief kopen, hyperseksualiteit, eetbuistoornis (ook wel *binge eating* genoemd), compulsief internetgebruik, dopamineafhankelijkheidsyndroom en *punding* (tabel 2) (Evans e.a. 2009; Fenu e.a. 2009; Lim e.a. 2008; Stamey & Jankovic 2008; Van den Heuvel e.a. 2010; Voon e.a. 2009; Weintraub 2008; Wolters e.a. 2008; Wu e.a. 2009). In tegenstelling tot de neuropsychiatrische stoornissen depressie en angst ontstaan de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson meestal pas gedurende de behandeling van de ziekte, meestal in reactie op dopaminerge medicatie.

Bij ongeveer 15% van de patiënten met de ziekte van Parkinson herkent men op enig moment gedurende het ziektebeloop één of meer impulscontrolestoornissen (Evans e.a. 2009, Fenu e.a. 2009; Stamey & Jankovic 2008, Weintraub e.a. 2006). Gezien de nog relatieve onbekendheid met het verschijnsel komen deze stoornissen in de praktijk waarschijnlijk nog veel vaker voor. In een recente studie onder ruim 3000 patiënten met de ziekte van Parkinson bleek bij 13,6% sprake te zijn van een impulscontrolestoornis. Daarbij was het voorkomen sterk afhankelijk van de gebruikte medicatie: 17,7% bij een combinatie van een dopamineagonist met levodopa, 14% bij een dopamineagonist alleen en 7,2% bij levodopa alleen (Weintraub e.a. 2010).

Hyperseksualiteit, compulsief kopen, pathologisch gokken en eetbuistoornis worden meestal beschreven in de vroege fase van dopaminerge suppletie en voornamelijk in reactie op dopamineagonisten, terwijl *punding* en dopamineafhankelijkheidsyndroom veelal later in het ziektebeloop worden gezien wanneer patiënten over het algemeen reeds op monotherapie levodopa zijn ingesteld (Antonini & Cilia 2009; Wolters e.a. 2008).

TABEL 2 Impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson

Pathologisch gokken
Compulsief kopen
Hyperseksualiteit
Eetbuistoornis ( <i>binge eating</i> )
Compulsief internetgebruik
Dopamineafhankelijkheidsyndroom
<i>Punding</i>

*Symptomen* Pathologisch gokken is de meest onderzochte impulscontrolestoornis bij de ziekte van Parkinson en komt bij 2-9% van de patiënten voor, in tegenstelling tot 1,6% bij de algemene populatie (Evans e.a. 2009).

Hyperseksualiteit is de eerst beschreven impulscontrolestoornis bij de ziekte van Parkinson (Bowers e.a. 1971; Quinn e.a. 1983). Al decennia geleden werd een verband beschreven tussen toegenomen, vaak genormaliseerde, seksuele activiteit na dopaminerge behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson die juist ten gevolge van de ziekte een afname in seksuele functies rapporteerden (Bowers e.a. 1971). Echter, hyperseksualiteit gaat zeker niet altijd samen met een toegenomen verbetering van motorische en sensibele seksuele functies; er kan sprake zijn van een toegenomen libido in aanwezigheid van impotentie. Hyperseksualiteit kan zich uiten in een toegenomen seksuele behoefte en overvragen van de partner, veelvuldig masturberen, frequent gebruik van sekslijnen en pornografische internetsites, en in zeldzame gevallen ook in parafilieën, zoals zoöfilie. Hyperseksualiteit is beschreven bij parkinsonpatiënten die behandeld worden met een dopamineagonist, levodopa, de combinatie van een dopamineagonist en levodopa, selegiline, en na diepe hersenstimulatie van de nucleus subthalamicus (Cannas e.a. 2007; Evans e.a. 2009; Miller e.a. 1986; Shapiro e.a. 2006).

*Punding* is een bijzondere vorm van repetitief gedrag, die oppervlakkig gezien lijkt op compulsief gedrag bij patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis (Evans e.a. 2004; Friedman 1994; Lawrence e.a. 2007). Het wordt gekenmerkt door overmatige fascinatie voor specifieke onder-

werpen, waarbij onproductieve repetitieve gedragingen onverstaanbaar en bij herhaling worden uitgevoerd. Dit fenomeen is voor het eerst beschreven bij patiënten met een cocaïneverslaving (Schirring 1981) en lijkt op motorische stereotypieën die beschreven zijn bij knaagdieren die in een experimentele setting worden blootgesteld aan psychostimulantia. Vaak bestaat er een zekere relatie tot onderwerpen waar patiënten altijd al interesse in hadden, zoals specifieke hobby's. Voorbeelden van punding zijn het verzamelen van voorwerpen, het herhaaldelijk in en uit elkaar schroeven van apparaten, en het eindeloos sorteren of verplaatsen van voorwerpen. Qua ernst van de klachten bestaat een continuüm van overdreven hobbyisme tot zeer ernstig verstoringstereotiep ritualistisch gedrag. In geval van ernstige vormen kunnen patiënten door dit gedrag vergeten te eten, te drinken en te slapen en hun normale dagelijkse activiteiten en verplichtingen verwaarlozen.

Bij het dopamineafhankelijkheidsyndroom, ook wel het dopaminedysregulatiesyndroom genoemd, is er sprake van meer dan voorgeschreven en gedurende het beloop toenemend excessief gebruik van dopaminerge medicatie, met name levodopa (O'Sullivan e.a. 2009). Als gevolg van deze dopamineverslaving ontstaan vaak ernstige dyskinesieën. Ook wordt het fenomeen 'walkabout' vaak beschreven; dit is motorische rusteloosheid voortkomend uit acathisie. Het dopaminedysregulatiesyndroom gaat tevens regelmatig gepaard met agressieve impulsdoorbraken, zelfbeschadigend gedrag en hypomanie.

**Risicofactoren** Naast het gebruik van dopaminerge medicatie zijn de risicofactoren een jonge leeftijd bij ontstaan van de ziekte, impulsiviteit in de persoonlijkheidsstructuur, een familiegeschiedenis of voorgeschiedenis van impulscontrolestoornissen en/of verslavingen, en het gebruik van dopaminerge medicatie (Evans e.a. 2009; Fenu e.a. 2009; Lim e.a. 2008; Voon e.a. 2006, 2009; Voon & Fox 2007; Weintraub e.a. 2006), waarbij de dopamineagonisten een groter risico vormen dan levodopa. Punding en dopamine-

afhankelijkheidsyndroom worden daarentegen vooral beschreven bij patiënten met een verder gevorderd ziektebeloop en langdurig gebruik van levodopa.

**Diagnostiek en behandeling** Zoals beschreven in de casus kunnen de impulscontrolestoornissen een zeer grote impact hebben op het sociale, relationele en financiële leven van de patiënt. De symptomen veroorzaken vaak schaamte, hetgeen het rapporteren aan de behandelaar kan belemmeren. Ook worden de klachten door de patiënt en diens familieleden meestal niet in verband gebracht met de ziekte en/of de gestarte medicatie en is er meestal sprake van een sluipend ontstaan. Om de genoemde redenen is het van belang actief te vragen naar impulscontroleproblemen gedurende de behandeling. Ook kan gebruikgemaakt worden van een screeningsinstrument dat hiervoor recent is ontwikkeld, de *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease* (QUIP; Weintraub e.a. 2009), welke ook in het Nederlands is vertaald. Tijdige herkenning van de symptomen is van belang om ernstige financiële en sociale consequenties van de impulscontrolestoornissen te voorkomen, omdat aanpassing van de medicamenteuze behandeling snel kan bijdragen aan normalisering van het gedrag.

Indien de motorische symptomen het toelaten, is dosisverlaging van de dopamineagonist een goede eerste strategie. Wanneer dit onvoldoende effect heeft of leidt tot significante verslechtering van de motorische symptomen, dan is de omschakeling naar een andere dopamineagonist of levodopa geïndiceerd. Ook tijdens behandeling met levodopa worden impulscontrolestoornissen echter vaak gezien. Behandelopties in deze laatste situatie zijn geen van alle *evidence-based*, gezien het gebrek aan dubbelblinde placebogecontroleerde behandelstudies, maar gunstige effecten zijn beschreven van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Hollander e.a. 2000; Kim e.a. 2002; Koran e.a. 2002) en de opiaatantagonist naltrexon (Grant e.a. 2008).

Verder is het bij patiënten met een verhoogd risico op impulscontrolestoornissen verstandig terughoudend te zijn met *rescue*-levodopagiften en intermitterende injecties apomorfine. Deze interventies worden regelmatig toegepast bij het optreden van motorische complicaties bij de ziekte van Parkinson zoals het uitgewerkt raken van de laatste dosering medicatie waardoor een toename aan motorische klachten ontstaat voorafgaand aan de nieuwe gift (ook wel *wearing-off*verschijnselen genoemd) en sterke wisselingen in motorische functies over de dag (ook wel *on-off*fluctuaties genoemd).

Voor de behandeling van het dopamineafhankelijkheidsyndroom is een goede samenwerking tussen de betrokken disciplines (huisarts, neuroloog, psychiater, apotheek en familie) van groot belang. Vaak is het nodig een patiënt enige tijd klinisch op te nemen. De plaats van diepe hersenstimulatie in de behandeling van de impulscontrolestoornissen is tweeslachtig. Enerzijds hebben patiënten met impulscontroleproblematiek in de voorgeschiedenis een verhoogde kans op impulsief zelfbeschadigend gedrag na diepe hersenstimulatie (Smeding e.a. 2006, 2007). Anderzijds kan de verminderde behoefte aan dopaminesuppletie na diepe hersenstimulatie ertoe leiden dat de dosering dopaminerge medicatie zo sterk verminderd kan worden dat het risico op het dopamineafhankelijkheidsyndroom en andere impulscontrolestoornissen daardoor afneemt (Ardouin e.a. 2006; Bandini e.a. 2007).

#### *Relatie tot andere stoornissen in het impulsieve-compulsieve spectrum*

Voor een goed begrip van de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson is het interessant om deze te zien binnen het impulsieve-compulsieve spectrum, waarbij de verslaving aan het impulsieve einde en de obsessieve-compulsieve stoornis aan het compulsieve einde van het spectrum staan (Hollander & Wong 1995; Van den Heuvel e.a. 2010). Er bestaat een complexe relatie tussen impulsiviteit en compulsiviteit, waarbij

het inconsistent gebruik van de twee termen binnen de verschillende vakgebieden (neurologie, verslavingsliteratuur en psychiatrie) een helder inzicht en samenvatting van de bestaande literatuur langs het impulsieve-compulsieve spectrum bemoeilijkt.

Repetitieve gedragingen zijn relatief veelvoorkomende neuropsychiatrische symptomen en kunnen onderverdeeld worden in impulsieve en compulsieve symptomen. De impulscontrolestoornissen die in de DSM-IV worden beschreven, zijn pathologisch gokken, compulsief kopen, kleptomanie, pyromanie, compulsief seksueel gedrag, trichotillomanie en eetbuistoornis. De impulscontrolestoornissen in de DSM-IV hebben alle in meer of mindere mate een relatie tot genot en kortetermijnbeloning. Binnen deze psychiatrische nomenclatuur zien we dus ook een verwarrend gebruik van de termen 'impulsief' en 'compulsief'. De hypothese bestaat dat initieel impulsief gedrag gedurende het beloop van de stoornis steeds meer compulsief van aard wordt. Onder compulsief gedrag wordt verstaan het repetitief uitvoeren van doelbewuste gedragingen, vaak op een stereotiepe wijze. Een compulsie wordt vaak voorafgegaan door een subjectief gevoel dat de handeling 'moet' worden uitgevoerd en is vaak, maar zeker niet altijd, de reactie op een dwanggedachte (obsessie).

De klassieke neuropsychiatrische stoornis waarbij de obsessies en compulsies als kernsymptomen zijn beschreven, is de obsessieve-compulsieve stoornis. Er zijn echter veel andere stoornissen die een zekere overlap laten zien met de obsessieve-compulsieve stoornis door het bestaan van repetitieve gedragingen, zoals het syndroom van Gilles de la Tourette, hypochondrie, dysmorfofobie, trichotillomanie en de eerder genoemde impulscontrolestoornissen. Hollander en Wong (1995) introduceerden daarom de term 'obsessieve-compulsieve spectrumstoornissen'; deze stoornissen staan ergens halverwege de affectieve stoornissen en de verslavingen.

In de volgende paragrafen zullen we bespreken hoe een disbalans tussen de verschillende frontostriatale circuits kan bijdragen aan het ont-

staan van de impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson en aanverwant repetitief gedrag binnen het impulsieve-compulsieve spectrum.

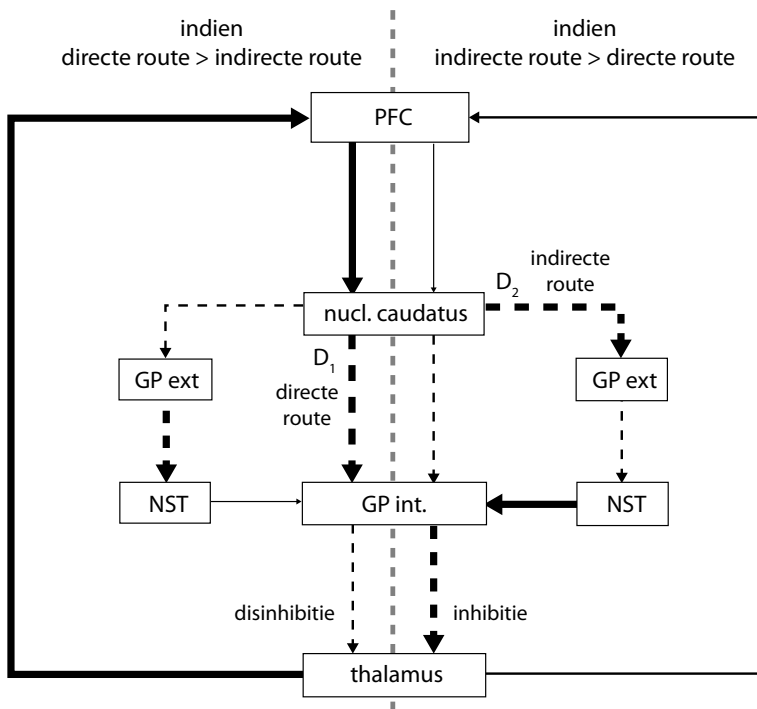
Frontostriatale circuits

De basale ganglia spelen een centrale rol in de regulatie van normaal doelbewust gedrag via de zogenaamde parallelle striato-thalamo-corticale circuits, ook wel frontostriatale circuits genoemd (Alexander e.a. 1986). Binnen de frontostriatale circuits functioneert de prefrontale cortex als input- en als outputgebied, waarbij de basale ganglia, via de thalamus, een modulerende rol spelen. De prefrontale cortex is globaal te verdelen in een ventromediale (orbitofrontale en mediale) prefrontale cortex, direct verbonden met onder meer de amygdala en de hippocampus en betrokken bij emotio-

neel-motivationale processen, en een dorsolaterale prefrontale cortex, voornamelijk betrokken bij hogere cognitieve functies (Groenewegen & Uylings 2000).

Binnen ieder van de parallelle frontostriatale circuits is er onder fysiologische omstandigheden een balans tussen twee antagonistische routes, de directe en de indirecte route. De balans tussen de directe en indirecte cortico-striato-thalamo-corticale verbindingen komt tot stand via exciterende glutamaterge en de inhiberende gamma-aminoboterzuur(GABA)-erge projecties en is van grote invloed op de uiteindelijke output van de circuits en voor het al dan niet soepele verloop van bewegingen en cognitieve processen. Deze processen staan onder sterke invloed van het dopaminerge systeem, dat een differentieel effect heeft op de directe en indirecte routes via respectievelijk  $D_1$ - en  $D_2$ -dopaminerge receptoren (zie figuur 1).

FIGUUR 1 De directe en indirecte routes binnen de frontostriatale circuits; de directe route zorgt voor een zichzelf bekrachtigend positief feedbackmechanisme en draagt bij aan het initiëren en continueren van gedrag, terwijl de indirecte route middels een mechanisme van negatieve feedback verantwoordelijk is voor het remmen van gedrag en schakelen tussen gedrag; doorgetrokken lijnen staan voor excitatoire projecties, onderbroken lijnen voor inhiberende projecties;  $D_1$  = dopamine 1-receptoren;  $D_2$  = dopamine 2-receptoren; GP ext = extern gedeelte globus pallidus; GP int = intern gedeelte globus pallidus; nucl. caudatus = nucleus caudatus; NST = nucleus subthalamicus; PFC = prefrontale cortex



Kort gezegd, resulteert activatie van de 'directe route' in disinhibitie van de thalamus en daardoor een positief feedbackmechanisme, nodig voor het initiëren en in stand houden van gedrag. Activatie van de 'indirecte route' daarentegen zorgt voor inhibitie van de thalamus en daardoor negatieve feedback op het circuit, hetgeen van belang is voor het afremmen van gedrag en het schakelen tussen gedragingen. In normale toestand zorgt een goede afstemming tussen de directe en indirecte routes van zowel het ventrale als dorsale frontostriatale circuit voor een juiste balans tussen remming en ontremming.

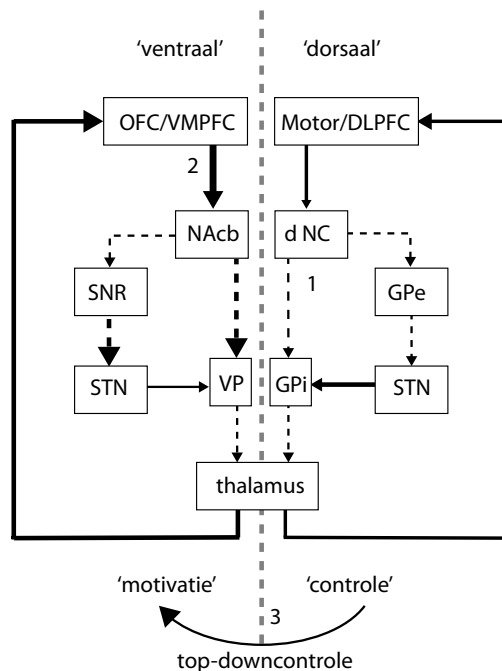
Verstoring van deze balans geeft logischerwijs een neuropsychologische verstoring, die onder meer tot uiting kan komen in afgenomen responsinhibitie of cognitieve rigiditeit. Een afgenomen cognitieve flexibiliteit is een bekende executieve functiestoornis bij de ziekte van Parkinson

(Koerts e.a. 2009). Ook lijkt een verstoring van deze balans onderliggend te zijn aan de executieve disfuncties die gezien worden bij de stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum, zoals de obsessieve-compulsieve stoornis en verslaving (Van den Heuvel e.a. 2010).

### Neuroanatomische hypothese

De duidelijke relatie tussen het optreden van impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson en het gebruik van dopaminerge medicatie is te begrijpen aan de hand van de rol van dopamine binnen het frontostriatale systeem. De dopaminerge degeneratie begint dorsaal en bereikt pas in een later stadium de meer ventrale en mediale delen van het striatum (Jellinger 1999). De dorsale dopaminerge depletie is onderliggend aan de motorische symptomen en de hogere orde cogni-

FIGUUR 2 Neuroanatomische hypothese voor impulscontrolestoornissen bij de ziekte van Parkinson; doorgetrokken lijnen staan voor excitatoire projecties, onderbroken lijnen voor inhibitorische projecties; 1 = normalisatie van initiële dorsale dopaminerge depletie d.m.v. dopamineagonist, resulterend in herstel dorsale circuit; 2 = disinhibitie van ventrale circuit t.g.v. 'overdosering'; 3 = afgenomen top-downcontrole vanuit dorsale circuit op gedisinhibeerd ventraal circuit. OFC = orbitofrontale cortex; VMPFC = ventromediale cortex; NAcb = nucleus accumbens; d NC = dorsale deel nucleus caudatus; SNR = substantia nigra reticularis; STN = nucleus subthalamicus; VP = ventraal pallidum; GPe = externe deel globus pallidus; GPi = interne deel globus pallidus.





tieve, executieve disfuncties. Wanneer ter suppletie van het dorsale dopaminerge systeem een dopamineagonist of levodopa wordt gegeven, hetgeen leidt tot vermindering van de motorische symptomen, zal deze dopaminesuppletie resulteren in een zekere overdosering op het ventrale systeem. Deze resulteert in een ventrale disinhibitie (Cools 2008; Cools e.a. 2006). Het ventrale systeem is van belang voor de aansturing van emotioneel-motivationeel gedrag. Neuropsychologisch onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat dopaminerge suppletie resulteert in een verbetering van cognitieve functies die gebruik maken van het dorsale systeem (zoals werkgeheugen en *set switching*), terwijl dezelfde dopaminerge suppletie resulteert in een verslechterde uitvoering van 'ventrale' cognitieve taken (zoals *reversal learning* en goktaken) (Cools e.a. 2001). De disbalans tussen een genormaliseerd, voorheen hypoactief, dorsaal circuit en een overgestimuleerd ventraal circuit, resulteert in een verminderde *top-down*-controle vanuit het dorsale circuit op een gedisinhibeerd ventraal circuit (figuur 2). Het is op basis van deze hypothese ook te begrijpen dat verlaging van de dopaminerge medicatie zal resulteren in een afname van de impulscontrolestoornis ten koste van de behandeling van de motore symptomen.

## CONCLUSIE

Impulscontrolestoornissen zijn relatief frequent voorkomende neuropsychiatrische stoornissen bij de ziekte van Parkinson en ontstaan meestal in reactie op de dopaminerge behandeling. Gezien de ernst van de klachten en de mogelijke sociale, relationele en financiële gevolgen van deze gedragsstoornissen is het van belang de symptomen hiervan snel te herkennen. Meestal is verlaging van de dosering van de medicatie voldoende om de klachten te laten verdwijnen of significant te verminderen. Echter, soms is het nodig om te schakelen van een dopamineagonist naar levodopa of andere medicamenteuze en non-

medicamenteuze interventies te proberen. Essentieel bij de behandeling van deze neuropsychiatrische stoornissen is een goede samenwerking tussen psychiater en neuroloog. Om meer inzicht te krijgen in de processen die ten grondslag liggen aan deze stoornissen, is het van belang gebruik te maken van een multidisciplinaire benadering, waarbij kennis vanuit de neurologie, het verslavingsonderzoek, de psychiatrie en de functionele neuroanatomie wordt gecombineerd.

## LITERATUUR

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4de druk. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
- Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Safety* 2009; 32: 475-88.
- Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, e.a. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006; 21: 1941-6.
- Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 369-71.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancic LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, e.a. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8.
- Bowers MB, van Woert WM, Davis L. Sexual behavior during L-Dopa treatment for Parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1691-3.
- Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriot MT, Rumbach L, e.a. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci* 2004; 116: 30-8.
- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 147 (Suppl 2): II3-II10.

- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Brusa L, Petta F, Pisani A, Moschella V, Iani C, Stanzione P, e.a. Acute vs chronic effects of L-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1455-9.
- Cannas A, Solla P, Floris GL, Serra G, Tacconi P, Marrosu MG. Aberrant sexual behaviours in Parkinson's disease during dopaminergic treatment. *J Neurol* 2007; 254: 110-2.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464-74.
- Cools R. Role of dopamine in the motivational and cognitive control of behavior. *Neuroscientist* 2008; 14: 381-95.
- Cools R, Altamirano L, D'Esposito MD. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1663-73.
- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 2001; 11: 1136-43.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, e.a. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.
- Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1561-70.
- Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol* 2009; 20: 363-79.
- Fornai F, di Poggio AB, Pellegrini A, Ruggieri S, Paparelli A. Noradrenaline in Parkinson's disease: from disease progression to current therapeutics. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2330-4.
- Fox SH, Chuang R, Brotchi JM. Serotonin and Parkinson's disease: on movement, mood, and madness. *Mov Disord* 2009; 24: 1255-66.
- Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 350-1.
- Grant JE, Kim SW, Hartman BK. A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 783-9.
- Groenewegen HJ, Uylings HB. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progr Brain Res* 2000; 126: 3-28.
- Heuvel OA van den, van der Werf YD, Verhoef KMW, de Wit S, Berendse HW, Wolters ECh, e.a. Frontal-striatal abnormalities underlying behaviours in the compulsive-impulsive spectrum. *J Neurol Sci* 2010; 289: 55-9.
- Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, Begaz T, Wong CM, Cartwright C. A randomized double-blind fluvoxamine/placbo crossover trial in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 813-7.
- Hollander E, Wong CM. Body dysmorphic disorder, pathological gambling, and sexual compulsions. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl): 7-12.
- Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease: is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29.
- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, e.a. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009; 24: 319-28.
- Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC, Zaninelli R. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 501-7.
- Koerts J, Leenders KL, Brouwer WH. Cognitive dysfunction in nondemented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex* 2009; 45: 922-9.
- Koran, LM, Bullock KD, Hartston HJ, Elliott MA, D'Andrea V. Citalopram treatment of compulsive shopping: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 704-8.
- Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MR, e.a. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov Disord* 2007; 22: 2399-45.
- Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 85-107.
- Miller BL, Cummings JL, McIntyre H, Ebers G, Grode M. Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 867-73.
- O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 157-70.
- Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009; 256 (suppl): 293-8.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-81.
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-300.

- Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-8.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's Disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-22.
- Rodrigues-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, e.a. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-113.
- Schioring E. Psychopathology induced by 'speed drugs'. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 14 (Suppl): 109-22.
- Shapiro MA, Chang YL, Munson SK, Okun MS, Fernandez HH. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline in Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 392-5.
- Smeding HM, Goudriaan AE, Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 517-9.
- Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haaststra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, e.a. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson's disease: a controlled study. *Neurology* 2006; 66: 1830-6.
- Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Neurologist* 2008; 14: 89-99.
- Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, e.a. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1140-9.
- Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1089-96.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, e.a. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-7.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, e.a. Association of dopaminergic agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-73.
- Weintraub D. Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64: S93-100.
- Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, e.a. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1461-7.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, e.a. Impuls control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 589-95.
- Wolters ECh, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulse-compulsive spectrum. *J Neurol* 2008; 255 (Suppl): 48-56.
- Wu K, Politits M, Piccini P. Parkinson's disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J* 2009; 85: 590-6.

## AUTEURS

O.A. VAN DEN HEUVEL is psychiater, afdeling Psychiatrie, Psychiatrisch Consultatieve Dienst en afdeling Anatomie en Neurowetenschappen, VU Medisch Centrum, Amsterdam en Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Y.D. VAN DER WERF is bioloog/psycholoog, afdeling Anatomie en Neurowetenschappen, VU Medisch Centrum en Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit, Amsterdam, en Netherlands Institute for Neurosciences, KNAW, Amsterdam.

H.J. GROENEWEGEN is hoogleraar Anatomie en Embryologie, afdeling Anatomie en Neurowetenschappen, VU Medisch Centrum, Amsterdam, en Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit, Amsterdam.

E.M.J. FONCKE is neuroloog, Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit, Amsterdam, en afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

H.W. BERENDSE is neuroloog, Neuroscience Campus Amsterdam, Vrije Universiteit, Amsterdam en afdeling Neurologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. O.A. van den Heuvel, Psychiatrisch Consultatieve Dienst, VU Medisch Centrum, Postbus 7057, 1007 MB, Amsterdam.

E-mail: oa.vandenheuvel@vumc.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-9-2010.

## SUMMARY

Impulse control disorders in Parkinson's disease – O.A. van den Heuvel, Y.D. van der Werf, H.J. Groenewegen, E.M.J. Foncke, H.W. Berendse –

**BACKGROUND** Parkinson's disease is characterised not only by the classic triad of bradykinesia, rigidity and tremor, but also by the frequent occurrence of various non-motor symptoms such as the impulse control disorders (pathological gambling, hypersexuality, compulsive buying, binge eating, punding and dopamine dependency).

**AIM** To increase insight into the clinical presentation, risk factors, treatment and the underlying pathophysiological mechanisms of impulse control disorders in Parkinson's disease.

**METHOD** Relevant literature was reviewed.

**RESULTS** Impulse control disorders belong to an important group of neuropsychiatric disorders that occur at some point in 5-10% of patients with Parkinson's disease. They generally occur in conjunction with dopaminergic medication and can have a marked social, relational and/or financial impact.

**CONCLUSION** Early recognition of impulse control disorders in Parkinson's disease is important and a close collaboration between the neurologist and the psychiatrist is essential in order to ensure correct diagnosis and the best possible treatment. Impulse control disorders in Parkinson's disease show considerable phenomenological overlap with other repetitive behaviours within the impulsive-compulsive spectrum of disorders to which the obsessive-compulsive disorders and addiction disorders belong. The overlap can possibly be explained by a shared pathophysiological mechanism involving an imbalance between the direct and indirect pathways of the dorsal and ventral frontal-striatal circuits.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)4, 211-222]

**KEYWORDS** frontal-striatal circuits, impulse control disorders, Parkinson's disease