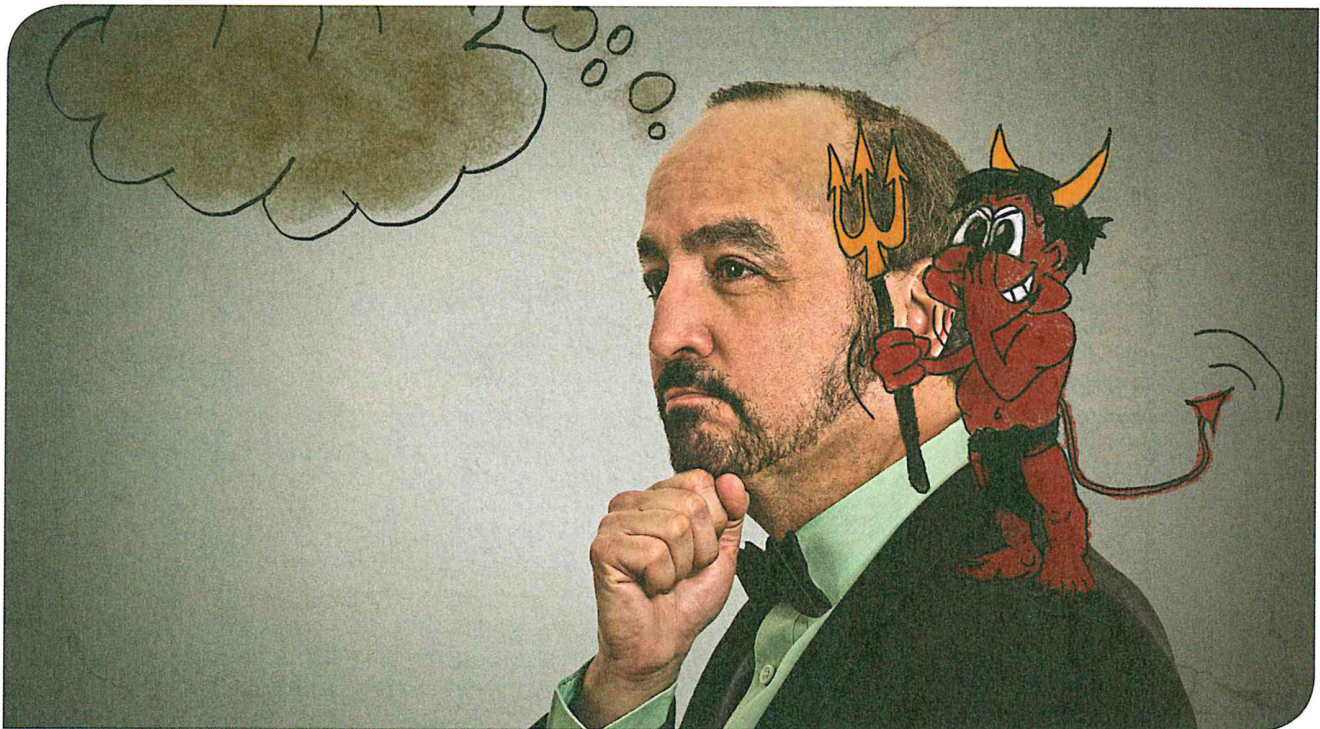


De ziekte van Parkinson is de tweede meest frequente neurodegeneratieve hersenaandoening. Naast de bekende motorische symptomen zijn er ook een aantal niet-motorische symptomen die met de aandoening gepaard gaan. Impulscontrolestoornissen zijn een categorie van deze niet-motorische complicaties die lange tijd onderkend zijn geweest. In dit artikel proberen we een overzicht te geven van de onderliggende pathofysiologie, de voorbeschikkende risicofactoren en de therapeutische aanpak van deze problematiek.

# IMPULSCONTROLESTOORNISSEN EN DE ZIEKTE VAN PARKINSON: EEN OVERZICHT



**Emke Maréchal<sup>1,5</sup>,  
Benjamin Denoiseux<sup>5</sup>,  
Ellen Thys<sup>5</sup>, David Crosiers<sup>1,2,3,5</sup>,  
Barbara Pickut<sup>1,4</sup>, Patrick Cras<sup>1,2,5</sup>**  
1. Afdeling Neurologie, UZ Antwerpen;  
2. Laboratorium Neurobiologie,  
Instituut Born-Bunge, Antwerpen;  
3. Neurodegeneratieve Hersenziekten, Afdeling  
voor Moleculaire Genetica, VIB, Antwerpen;  
4. Hauenstein Neuroscience Center,  
Michigan, U.S.A.;  
5. Universiteit Antwerpen

## Inleiding

De ziekte van Parkinson is de tweede meest frequente neurodegeneratieve hersenaandoening (1). De ziekte wordt gekenmerkt door een aantal motorische symptomen, zoals bradykinesie, tremor, rigiditeit en posturale instabiliteit. Niet-motorische symptomen, zoals depressie, gedragsproblemen, cognitieve stoornissen, slaapproblematiek en autonome stoornissen maken

ICDs die worden beschreven als complicatie van de ziekte van Parkinson zijn pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsief eetgedrag en koopverslaving.

echter ook deel uit van het ziektebeeld. Een groep gedragsstoornissen die lange tijd miskend is geweest, is deze van de impulscontrolestoornissen of ICDs ('*impulse control disorders*').

ICDs worden gekenmerkt door het onvermogen om te weerstaan aan een impuls, drang of verleiding om een handeling uit te voeren die schadelijk kan zijn voor het individu of voor anderen (2).

Het verschil met compulsieve stoornissen bestaat erin dat de drijfveer bij ICDs bestaat uit het bekomen van een beloning of een goed gevoel door de handeling. Compulsieve handelingen worden eerder gedreven door angst en het doel van de handeling is het verminderen van deze angstgevoelens (3).

Het dopamine dysregulatiesyndroom (DDS) zou men kunnen beschouwen als een vorm van verslaving.

ICDs die worden beschreven als complicatie van de ziekte van Parkinson zijn pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsief eetgedrag en koopverslaving. 'Punding', 'hobbyisme' en 'walkabout' zijn eveneens gedragsstoornissen die beschreven worden in dezelfde categorie, maar deze handelingen worden meestal als onplezierig ervaren en geven minder voldoening (2). Ze hebben geen beloning tot gevolg en passen dus eerder in de categorie 'compulsieve stoornissen'. Nog een bijzondere vorm van gedragsstoornis die wordt beschreven bij de ziekte van Parkinson is het dopamine dysregulatiesyndroom (DDS).

Tabel 1: Frequentie ICD bij de ziekte van Parkinson.

ICD totaal	6,1-31,2%
Pathologisch gokken	0,3-7,2%
Hyperseksualiteit	1,92-8,9%
Compulsief eetgedrag	0,32-4,5%
Koopverslaving	1,4-6,4%
Punding	10,2%
Hobbyisme	14,6%
DDS	0,64-4%

De prevalentie van ICDs bij parkinsonpatiënten schommelt tussen 6,1-31,2% (2-10), naargelang de studie, en is significant hoger dan in de algemene populatie (11, 12) (Tabel 1).

De meest beschreven stoornis is pathologisch gokken. De prevalentie van deze stoornis bedraagt 3-7,2% (2-10, 13-15), terwijl de prevalentie in de algemene Amerikaanse populatie (VS) wordt geschat op 0,42-1,7% (11, 12).

Pathologisch gokken wordt gekenmerkt door ongepast, volgehouden en recidiverend gokgedrag met nadelige gevolgen voor de omgeving van de patiënt en een negatieve impact op het persoonlijke en professionele leven van de patiënt (16).

Hyperseksualiteit wordt opgemerkt bij 1,92-8,9% van de parkinsonpatiënten, vergeleken met 1% in de algemene bevolking (3, 5-8, 10, 13-15). De aandoening kan bestaan uit een preoccupatie met seksuele gedachten, het eisen van seks, het verlangen naar frequente genitale stimulatie, promiscuïteit, het gebruik van de sekstelefoon en het bekijken van pornografie. Ook parafilieën en een verandering van seksuele geaardheid zijn beschreven (17-19).

De prevalentie van compulsief koopgedrag bij parkinsonpatiënten bedraagt 0,7% (13). Volgens de McElroy-criteria wordt een koopverslaving gedefinieerd als een excessieve, tijdsroevende en onweerstaan-

bare drang om goederen te kopen die men niet nodig heeft (20). Dit gaat vaak gepaard met ernstige negatieve financiële gevolgen.

Compulsief eetgedrag wordt in de DSM IV-criteria omschreven als 'een gedragsstoornis die gekenmerkt wordt door het eten van een grote hoeveelheid voedsel tot men zich oncomfortabel voelt, waarbij alleen wordt gegeten omdat men zich schaamt over de hoeveelheid voedsel die men consumeert' (16). Er is geen associatie met ongepast compensatoir gedrag, zoals purgeren.

Het dopamine dysregulatiesyndroom (DDS) zou men kunnen beschouwen als een vorm van verslaving. Gelijkaardige criteria die men gebruikt om een verslaving te definiëren, zijn namelijk van toepassing: intoxicatie met hypomanie en impulsiviteit, persisterend gebruik, ondanks het ontstaan van sociale en persoonlijke problemen, onttrekkingsverschijnselen (zoals dysforie) en angst na een dosisverlaging (2). De prevalentie van het DDS bij de parkinsonpatiënten bedraagt 4% (21, 22).

'Punding' is gedrag dat bestaat uit stereotypieën, gaande van simpele handelingen (bvb. het herschikken van dingen, objecten uit elkaar halen en het terug ineensteken van deze objecten) tot excessief 'hobbyisme' (bvb. verzamelen, kuisen, kaartspelen, vissen of excessief gebruik van de computer, enz.) tot zelfs handi-

caperend stereotiep ritueel gedrag (17, 18, 23, 24).

'Walkabout' wordt gekenmerkt door rusteloosheid, dewelke vaak gepaard gaat met akathisie. Patiënten ervaren een drang om te wandelen of te reizen (17).

## Risicofactoren

De belangrijkste risicofactor bij parkinsonpatiënten voor het ontwikkelen van een ICD, is het gebruik van dopaminerge medicatie. Daarnaast zijn er enkele ziektegebonden factoren, zoals ziekteduur en aanvangsleeftijd. Mannen hebben een hoger risico dan vrouwen. Andere voorbeschikkende factoren zijn een voorgeschiedenis van een ICD, een impulsieve persoonlijkheid, alcohol- of middelengebruik en bipolaire stoornis. Ook een familiale voorgeschiedenis van ethylabusus of gokken houden een verhoogd risico in (2, 7, 14, 17, 18, 25) (Tabel 2).

Dopaminerge medicatie speelt echter een prominente rol en hierbij is de sterkste risicofactor het gebruik van dopamineagonisten (DA). De DOMINION-studie toonde aan dat in een populatie van meer dan 3000 PD-patiënten één of meer ICDs aanwezig waren bij 17,7% van de patiënten die zowel een DA en levodopa innamen, bij 14,0% van de patiënten met DA in monotherapie en bij 7,2% van de patiënten die enkel levodopa innamen. Er waren slechts 59 patiënten in deze studie die DA noch levodopa innamen en slechts bij 1 van deze patiënten werd de diagnose ICD gesteld (1,7%). Patiënten die een dopamineagonist gebruikten, hadden tot 2,5 tot 3 maal meer kans om een ICD te ontwikkelen (7).

In de literatuur zijn uiteenlopende resultaten te vinden over het al dan niet aanwezig zijn van een dosisgebonden effect, maar voorlopig is hierover geen uitsluitsel (4, 5, 14, 25-27). Ook tussen de verschillende DA lijkt weinig verschil te zijn (6, 9, 14, 26, 28). Bovendien lijken patiënten die behandeld worden met DA voor een andere aan-

doening, zoals rusteloze benen, fibromyalgie of een prolactinoom eveneens een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van een ICD (29-31).

## Pathofysiologie

Er bestaan verschillende hypothesen over het ontwikkelen van ICD bij parkinsonpatiënten. Belangrijk om weten is dat er bij de ziekte van Parkinson preferentieel een degeneratie van de nigrostriatale dopaminerge banen optreedt. Andere dopaminerge banen, zoals het mesocorticaal en het mesolimbisch circuit, blijven relatief gespaard (Figuur 1). Het zijn deze twee laatste banen, die in verbinding staan met het ventrale striatum, het limbische systeem en de prefrontale cortex, die in belangrijke mate verantwoordelijk zijn voor het ontwikkelen van ICD. Het innemen van dopaminerge medicatie leidt tot een relatieve overstimulatie van deze grotendeels intacte banen (18, 32, 33). Daarbij komt dat de huidige generatie van DA een bindingsvoorkeur hebben voor D3-receptoren ten opzichte van D2-receptoren (2).

D1- en D2-receptoren komen overvloedig voor in het dorsale striatum in tegenstelling tot D3-receptoren die enkel in het intacte ventrale striatum voorkomen. Levodopa toont echter een grotere selectiviteit voor D1- en D2-receptoren. Dit is waarschijnlijk ook de reden waarom ICD minder voorkomen bij het gebruik van levodopa in monotherapie (7).

Parkinsonpatiënten die al langere tijd dopaminerge medicatie innemen, tonen een downregulatie van de D2-receptoren (34). De gevoeligheid voor gebruikelijke beloningen, zoals eten, seks en geld, vermindert hierdoor. Daarnaast is er een meer tonische vrijstelling van dopamine bij herhaalde toediening van dopaminerge medicatie. Hierdoor is er minder fasische vrijstelling van dopamine, waardoor dit beloningsgevoel eveneens vermindert (35, 36). Als compensatie zoeken deze patiënten dan ook naar supranormale stimuli om toch een gevoel van beloning te bekomen (37, 38).

Belangrijk om weten is dat er bij de ziekte van Parkinson preferentieel een degeneratie van de nigrostriatale dopaminerge banen optreedt.

Tabel 2: Risicofactoren.

Dopaminerge medicatie
Dopamineagonisten zoals ropinirol, pramipexol
Levodopa
Ziektegebonden risicofactoren
Jonge aanvangsleeftijd
Cognitieve problemen ikv de ziekte van parkinson
Andere risicofactoren
Mannelijk geslacht
Antecedenten van ICD voor aanvang van de ziekte van Parkinson
Impulsief persoonlijkheidsprofiel
Familiale antecedenten van alcoholabusus of gokverslaving
Persoonlijke antecedenten van alcoholabusus
Persoonlijke antecedenten van middelengebruik
Bipolaire stoornis
Roken
Ongehuwd
Genetic risk factors
DRD2 polymorphism
48 bp repeat polymorphism DRD4
GRIN2B c.366 C > G
DRD3 p.S9G

## Screening

Problemen, zoals gokgedrag of hyperseksualiteit, zijn symptomen die patiënten meestal niet spontaan ter sprake brengen. Enerzijds uit schaamte, anderzijds omdat zij meestal niet weten dat deze symptomen verband kunnen houden met hun ziekte. Het is dan ook erg belangrijk om actief naar deze problemen te vragen. Het persisteren van dergelijke gedragsproblemen kan namelijk verstrekende gevolgen hebben voor de patiënt, zijn familie en zijn persoonlijke omgeving. Ook bij het opstarten van dopaminerge medicatie en in het bijzonder bij het starten van DA, is het belangrijk om na te gaan of de patiënt geen pre-existente risicofactoren vertoont voor het ontwikkelen van een ICD. Er bestaan gevalideerde screeningsinstrumenten om dit risico in te schatten.

De meest volledige en gebruiksvriendelijke vragenlijst is in onze ervaring de QUIP-vragenlijst (*Questionnaire for Impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease*) (10). Dit is een korte vragenlijst die door de patiënt en/of een naaste kan worden ingevuld en behelst alle courante ICD, alsook DDS, *punding*, hobbyisme en *walkabout*.

De *Minnesota Impulsive Disorders Interview (MIDI)* is een andere vragenlijst die kan gebruikt worden om de aanwezigheid van ICD op te sporen (39). Compulsieve stoornissen, zoals *punding*, worden hier echter niet bevestigd.

De SCOPA-PC-vragenlijst is een ruimer screeningsinstrument voor psychiatrische complicaties bij parkinsonpatiënten (40). In deze vragenlijst is er ook een vraag over

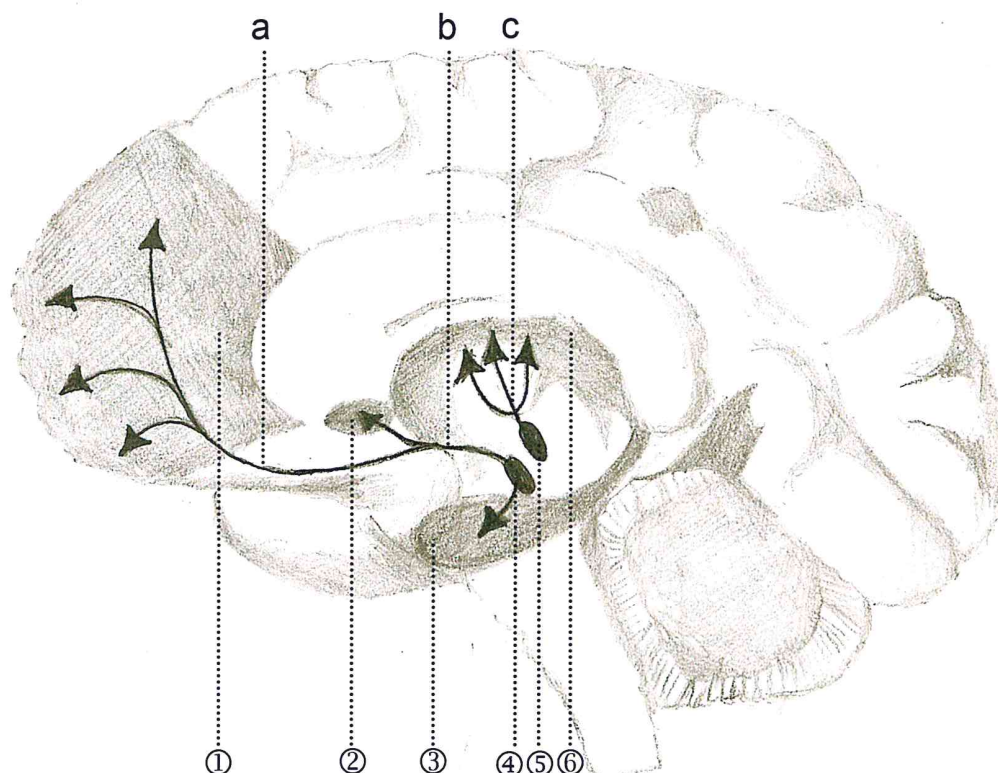
seksueel gedrag en een vraag over compulsief gedrag opgenomen.

Daarnaast zijn er een aantal screeningsinstrumenten beschikbaar voor de verschillende afzonderlijke stoornissen, zoals de *South Oaks Gambling Screen* voor compulsief gokgedrag en de *Punding Questionnaire* (24, 41). We vermelden ook de McElroy-criteria voor koopverslaving (20), de Voon-criteria voor hyperseksualiteit (13) en de DSM-IV-criteria voor pathologisch gokgedrag (16).

## Aanpak

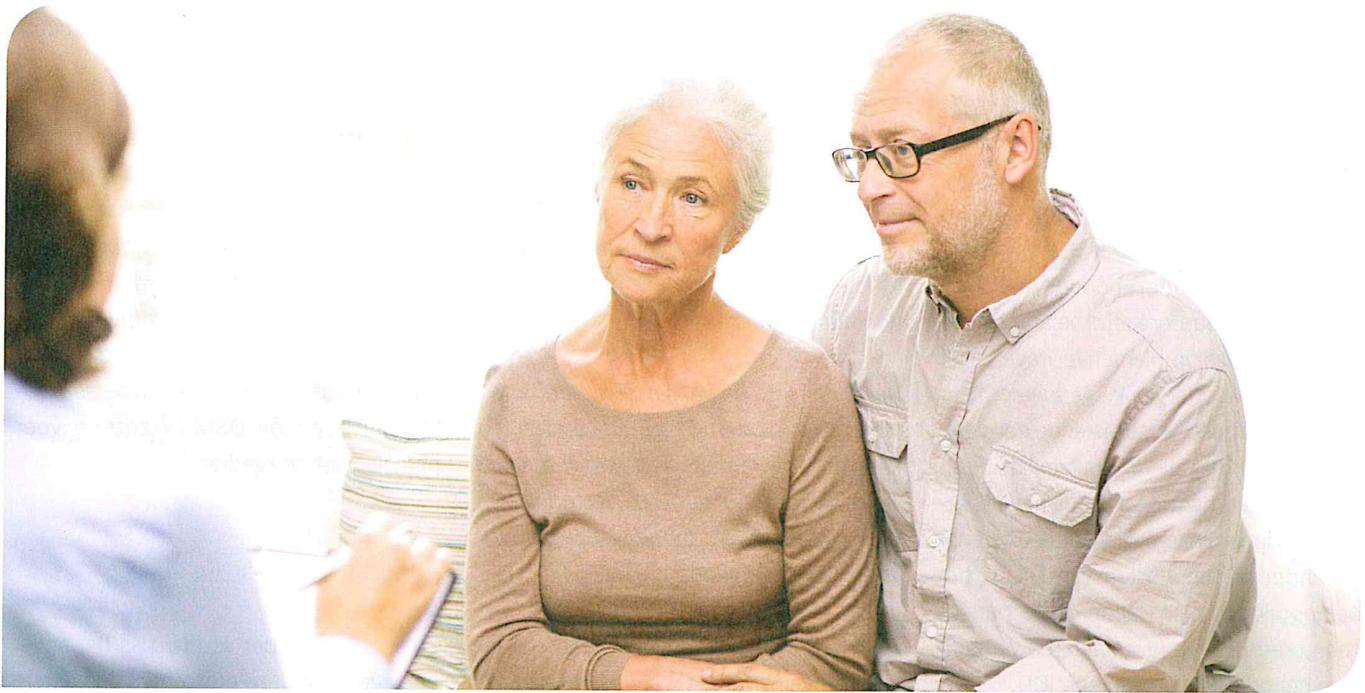
Zoals reeds eerder vermeld, is het actief bevragen van deze problemen een eerste en belangrijke stap naar behandeling van deze aandoeningen. Preventie van het

Figuur 1: Regio's die een rol spelen in de verschillende dopaminerge pathways.



1) Frontale cortex; 2) *Nucleus accumbens*; 3) *Raphe nuclei*; 4) VTA (ventrale tegmentale area); 5) *Substantia nigra*; 6) Striatum.

Dopaminerge pathway: a) Mesocorticale pathway; b) Mesolimbische pathway; c) Nigrostriatale pathway.



optreden van ICD door terughoudend te zijn met het starten van DA in risicopopulaties is niet onbelangrijk.

Indien een parkinsonpatiënt zich op de raadpleging presenteert met een ICD, is de eerste stap het minderen of zelfs staken van de dopamineagonisten (6, 42-44). Dit blijkt in de praktijk soms echter een grote uitdaging te zijn, omdat patiënten vrezen dat de motorische symptomen zullen verergeren. Het is dan ook belangrijk om een mogelijke deterioratie van de motorische symptomen op te vangen door bvb. een aanpassing van het levodopaschema. Daarnaast is een adequate uitleg aan de patiënt over de rationale achter deze medicatieaanpassing belangrijk. Er is nood aan goed opgezette klinische studies om de medicamenteuze behandeling van ICD te evalueren.

Momenteel zijn de meest veelbelovende resultaten gedocumenteerd voor SSRI's (45), atypische antipsychotica (46) en enkele anti-epileptica, zoals valproaat (47) en topiramaat (48).

Er is voorlopig geen duidelijkheid over het effect van DBS (*deep brain stimulation*) op ICD. DBS-patiënten zijn over het algemeen jonger en hebben een langere ziekteduur, wat op

## ICD zijn aandoeningen met soms verstrekende gevolgen voor zowel patiënt als familie.

zich al een risico vormt voor het ontwikkelen van een ICD. In het verleden wezen verschillende studies op uiteenlopende resultaten. Enerzijds kan na DBS-implantatie vaak de dosis dopaminerge medicatie worden gereduceerd, wat meestal resulteert in een afname van impulscontrolestoornissen. Anderzijds kan er door de stimulatie ook een ontregeling van het limbische systeem ontstaan, wat dan weer een hoger risico op ICD inhoudt (49, 50).

### Conclusies

Impulscontrolestoornissen zijn gedragsstoornissen die lange tijd onderkend zijn geweest als niet-motorische complicatie van de ziekte van Parkinson. Er is sinds enkele jaren een toegenomen interesse van medici en wetenschappers voor dit probleem.

De meest onderzochte ICD is pathologisch gokgedrag met een prevalentie van 0,3-7,2%. Andere frequente ICD zijn hyper-

seksualiteit, compulsief eetgedrag, koopverslaving, *punding*, hobbyïsme, *walk-about* en DDS.

ICD zijn aandoeningen met soms verstrekende gevolgen voor zowel patiënt als familie.

Een recente studie zette de significant hogere '*burden of care*' bij mantelzorgers van parkinsonpatiënten met ICD in de verf (51).

Het is daarom zeer belangrijk om deze problematiek tijdig te herkennen en aan te pakken. De meest efficiënte aanpak is het afbouwen of zelfs volledig stoppen van dopamineagonisten.

Ondanks de vele recente publicaties blijven er een aantal onduidelijkheden bestaan omtrent deze aandoening, voornamelijk wat betreft de pathofysiologie en effectieve *evidence-based*-behandelingen.

Dit werk werd ondersteund door een toelage van *Move for Parkinson*.

Referenties op aanvraag te verkrijgen.