

**DEEL 2** | Klinische aspecten

Ziekte van Parkinson  
en tremor

Ziekte van Parkinson & tremor



# De ziekte van Parkinson en tremor

S. Smitz, E. Salmon

---

- *De idiopathische ziekte van Parkinson is de meest frequente oorzaak van het parkinsonsyndroom.*
- *De diagnose van de ziekte van Parkinson is klinisch. De belangrijkste tekens zijn van motorische aard.*
- *Niet-motorische stoornissen (cognitief, psychisch, digestief, urinair...) zijn frequent. Deze comorbide tekens maken de opvang bijzonder moeilijk.*
- *De semiologie helpt de ziekte van Parkinson te onderscheiden van essentiële tremor en van parkinsonsyndromen die geassocieerd worden met andere ziekten.*
- *Ouderen zijn blootgesteld aan secundaire parkinsonsyndromen, vooral van medicamenteuze oorsprong.*

## A. Inleiding

De ziekte van Parkinson, beschreven door James Parkinson in 1817, is een veel voorkomende neurologische ziekte bij ouderen. Ze is op anatomisch vlak gekenmerkt door enerzijds een chronische degeneratie van zenuwcellen, vooral de dopaminerge neuronen van de nigrostriatale baan, en anderzijds door de aanwezigheid van Lewy-lichaampjes. De oorzaak van de ziekte is onbekend. De belangrijkste symptomen zijn rusttremor, akinesie/bradykinesie en rigiditeit. De houdings- en gangstoornissen zijn frequent en invaliderend, en bevorderen valpartijen en fractures. Naast de motorische stoornissen kunnen andere systemen aangetast worden en leiden tot cognitieve, digestieve, urinaire en andere stoornissen. De ziekte is vooralsnog ongeneeslijk, maar een pluridisciplinaire aanpak is vaak zeer doeltreffend om de symptomen te verminderen.

## B. Epidemiologie

De meeste patiënten vertonen de eerste tekens van de ziekte tussen de leeftijd van 50 en 70 jaar. De prevalentie van de ziekte van Parkinson neemt exponentieel toe vanaf de leeftijd van 50 jaar, en treft 1 tot 2% van de personen tussen 70 en 79 jaar. De ziekte is over de gehele wereld verspreid (ongeveer 30 000 patiënten in België) en treft beide geslachten in gelijke mate. Erfelijkheid schijnt slechts bij een beperkt aantal patiënten een rol te spelen. Na de cerebrovasculaire accidenten en de ziekte van Alzheimer is de ziekte van Parkinson de meest voorkomende neurologische aandoening in de ouderenpopulatie.

## C. Eerste tekens van de ziekte

De eerste ziekte tekens verschijnen vaak één tot twee jaar vooraleer de ziekte van Parkinson gediagnosticeerd wordt. Zoals tabel 1 aantoont, zijn de eerste verschijnselen gevarieerd en kunnen ze zeer verschillend zijn van patiënt tot patiënt. Tremor is het meest waargenomen aanvangsteken (60 tot 70% van de patiënten). Klassiek gaat het om een laagfrequente rusttremor (4 tot 6 cycli per seconde); die geassocieerd kan zijn met een houdingstremor. Sommige patiënten beschrijven een inwendige tremor. Bij afwezigheid van tremor wordt de ziekte minder gemakke-

lijk herkend. De eerste tekens kunnen bestaan uit een verstoring van het handschrift (micrografie) en/of de spraak (trage hypofone spraak, hese stem). De gangstoornissen (slepen met de voeten, vertraging en instabiliteit) zijn frequent bij de oudere patiënten. Traagheid en onhandigheid kenmerken de dagelijkse activiteiten (soep eten met een lepel, vlees snijden) en de uitvoering van precisiehandelingen (kleding dichtknopen, schoenveters knopen). Repetitieve bewegingen (tanden poetsen) en complexe bewegingen (opstaan uit bed, uit de wagen stappen) verlopen moeizaam. Pijn en rigiditeit aan de schouder kunnen voorkomen. Een unilateraal beginnende ziekte van Parkinson wordt soms verward met een cerebrovasculaire pathologie (hemiparese). Psycho-intellectuele vertraging, persistente vermoeidheid, vermagering en depressieve stoornissen kunnen eveneens waargenomen worden vooraleer de ziekte duidelijk wordt.

De eerste ziekte tekens kunnen dus zeer banaal zijn. Men dient ze echter te kennen, want ze maken het mogelijk de ziekte te vermoeden en ze soms in een vroeg stadium te identificeren.

**Tabel 1 Eerste tekens van de ziekte van Parkinson**

Tremor	
Gangstoornissen	instabiliteit vertraging vermoeidheid blokkeringen kleine pasjes
Rigiditeit	halswervels schouderbladen ledematen
Moeizaam begin van de bewegingen en bewegingstraagheid	
Spierslachten	zwakte rigiditeit krampen
Verlies van de handigheid	tanden poetsen kleden dichtknopen gebruik van bestek
Schrijfstoornissen	micrografie
Bradypsychisme, depressie	
Spraakstoornissen	heesheid traagheid monotonie hypofonie
Persistente vermoeidheid, spierzwakte	
Seborroe, sialorroe	
Verlies van de armbeweging tijdens het lopen	
Hypomimie	maskergelaat
Gevoelsstoornissen	pijn paresthesieën
Olfactorische stoornissen	vermindering van het reukvermogen
Constipatie, eetlustverlies, vermagering	

## D. Klinische verschijnselen

Wanneer de ziekte van Parkinson manifest wordt, komen de belangrijkste neurologische tekens (tremor, rigiditeit, akinesie en vermindering van de houdingsreflexen) in wisselende graden voor, waardoor enerzijds de akinetisch-rigide vorm met tremor en anderzijds de akinetisch-rigide vorm zonder tremor ontstaat.

De rusttremor, die zeer karakteristiek is en soms geassocieerd is met een houdingstremor, wordt waargenomen bij de meeste patiënten. Hij neemt toe bij emoties, vermoeidheid en hoofdrekenen. Hij verdwijnt tijdens willekeurige bewegingen en gedurende de slaap. Hij treedt vaak het eerst op aan de distale uiteinden van de bovenste ledematen en breidt zich progressief uit.

De spierrigiditeit, een belangrijk teken en soms de eerste klinische uiting, manifesteert zich bij het klinisch onderzoek in de vorm van weerstand tegen passieve bewegingen. Die weerstand verhoogt de vermoeidheid. Hij kan ritmisch verlopen (tandradfenomeen) en neemt toe bij contralaterale beweging.

De akinesie is gekenmerkt door het moeizaam begin van de bewegingen, het onderbreken ervan en het verdwijnen van de automatische bewegingen (armbewegingen tijdens het gaan...). Ze manifesteert zich vaak wanneer de patiënt twee verschillende handelingen tegelijk moet uitvoeren en wisselt soms plots in de tijd.

De bradykinesie (traagheid van bewegingen) kan geëvalueerd worden tijdens repetitieve bewegingen. Een goede test bestaat erin de patiënt te vragen een reeks van twintig pronatie/supinatie-bewegingen uit te voeren met elke voorarm, en te letten op de vertraging, de amplitudevermindering en eventuele onderbrekingen.

De instabiliteit is goed merkbaar bij het lopen, wanneer de patiënt een halve draai neemt. De vermindering, zelfs de afwezigheid van houdingsreflexen, dient te worden nagegaan in stilstand (de patiënt staat rechtop, met de voeten bij elkaar) door hem voorzichtig naar voor of naar achter te duwen. De aantasting van de houdingsreflexen is zeer invaliderend en speelt een rol bij het bepalen van het stadium van de ziekte.

De algemene motorische manifestaties van de ziekte (tabel 2) kunnen verklaard worden door een combinatie van de vier belangrijkste tekens. De vrij typische houdingswijzigingen vloeien vooral voort uit de hypertonie. Die is predominant in bepaalde spiergroepen. Het hoofd en de romp zijn voorovergebogen, de schouders in antepositie, de armen tegen het lichaam gedrukt. Na een moeizame start (aarzelend vertrek, ter plaatse trappelen) gaat de patiënt met kleine pasjes vooruit. Hij houdt gemakkelijk halt als hij een obstakel zoals een smalle doorgang (lift, deurgat) nadert. De houdingsstoornissen en de instabiliteit lokken valpartijen uit, waarvan de gevolgen te duchten zijn (fracturen). De gestoorde automatische bewegingen zijn vooral het gevolg van de akinesie. Naast de vermindering van de armbewegingen bij het gaan, veroorzaakt de akinesie het zeldzaam knippen met de ogen en de vermindering van de automatische slikbewegingen (met accumulatie van speeksel in de mond). Ook complexe motorische activiteiten, zoals de spraak en het handschrift, kunnen worden aangetast. De verarming van de mimiek mag ons niet doen vergeten dat parkinson-patiënten wel degelijk emoties hebben.

**Tabel 2 Belangrijkste motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (manifeste periode)**

Houdingswijzigingen	algemene houding in flexie, retropulsie
Gangstoornissen	trage start, kleine pasjes, blokkering, instabiliteit
Stoornissen van de automatische bewegingen	afwezigheid van armbewegingen tijdens het lopen, maskergelaat, slikstoornissen
Spraakstoornissen	traagheid, monotonie, hypofonie
Schrijfstoornissen	micrografie
Ademhalingsstoornissen	rigiditeit en akinesie van de ademhalingsspieren, obstructie van de bovenste luchtwegen, stoornissen in de centrale ademhalingscontrole

Zelfs bij de niet-behandelde patiënten kunnen de motorische stoornissen schommelen van ogenblik tot ogenblik,

van dag tot dag. De perioden van verbetering zijn vaak zeer kort en onvoorspelbaar. De omgeving en psychologische factoren spelen vaak een belangrijke rol, evenals vermoeidheid. Perioden van onvoldoende lichamelijke recuperatie (slapeloosheid) en intercurerende aandoeningen (infectie, endocrinopathie...) kunnen leiden tot een snelle verslechtering van de algemene toestand en van de motorische stoornissen.

De ziekte van Parkinson beperkt zich niet tot motorische stoornissen. De belangrijkste 'niet-motorische' manifestaties van de ziekte zijn weergegeven in tabel 3.

De neuropsychiatrische stoornissen die bij de ziekte van Parkinson waargenomen worden, kunnen verband houden met de ziekte zelf, maar ook met de geneesmiddelen die gebruikt worden om ze te behandelen (tabel 5). Ze kunnen even invaliderend zijn als de motorische stoornissen.

**Tabel 3 Belangrijkste niet-motorische symptomen van de ziekte van Parkinson (manifeste periode)**

Neuropsychiatrische stoornissen	
- Cognitieve stoornissen	- vertraging van het denkvermogen - geheugenstoornissen - visuele en ruimtelijke waarnemingsstoornissen - dementie
- Mentale verwardheid, psychose	
- Gedragsstoornissen	- angst - agitatie
- Depressie	
- Slaapstoornissen	
Digestieve stoornissen	- dysfagie - pyrosis - constipatie...
Urinaire stoornissen	- mictiedrang - pollakiurie 's nachts...
Seksuele stoornissen	- wijzigingen van libido...
Secretorische stoornissen	- seborroe - sialorroe - overmatig zweten
Andere niet-motorische stoornissen	- verstoorde temperatuurregulatie - oedeem en perifere vasomotorische stoornissen - gewrichtsmisvormingen - vermagering

### 1. Cognitieve stoornissen

De vertraging van het denkvermogen (bradyfrenie) en van de informatieverwerkingsprocessen, alsook de geheugenstoornissen interfereren met de dagelijkse activiteiten (beheer van de zaken, autorijden, sociaal leven). Deze stoornissen kunnen discreet blijven of evolueren naar een dementie.

Bij de parkinson-patiënten neemt de prevalentie van dementie toe met de leeftijd (ongeveer 65% van de parkinson-patiënten van 85 jaar zouden een dementie vertonen). Een dementie van het vasculaire type of de ziekte van Alzheimer kunnen eveneens samengaan met de ziekte van Parkinson.

Anticholinergica, alsook amantadine en tricyclische antidepressiva bevorderen het optreden van geheugenstoornissen vooral bij de ouderen. Anticholinergica moeten dus met veel omzichtigheid worden voorgeschreven.

Neuropsychiatrische stoornissen van het type verwardheid kunnen het gevolg zijn van de toediening van antiparkinsonmiddelen en/of van een intercurrente aandoening. Bij dergelijke stoornissen moet men zoeken naar een metabole, infectieuze, medicamenteuze of psychosociale oorzaak. De verwardheid die optreedt bij een patiënt onder behandeling met antiparkinsonmiddelen noopt vaak tot een aanpassing van de medicatie. De aanbevolen

aanpak is een progressieve afbouw (of stopzetting) van de medicatie in de volgende volgorde:

- 1) anticholinergicum, selegiline, tricyclische antidepressiva, amantadine
- 2) dopaminerge agonisten
- 3) L-dopa.

Helaas zal die vermindering van de dosering vaak gepaard gaan met mobiliteitsverlies.

## **2. Psychose, hallucinaties**

De frequentste psychotische verschijnselen zijn visuele hallucinaties, geanimeerde dromen en paranoia. Die stoornissen houden vaak verband met de toediening van antiparkinsonmiddelen (of met een beginnende dementie) en treden vooral op bij ouderen. De eerste maatregel bestaat er bijgevolg in de behandeling opnieuw te evalueren.

## **3. Agitatie**

Spontane agitatie reageert doorgaans op anxiolytica (benzodiazepinen). Indien de agitatie verband houdt met de toediening van antiparkinsonmiddelen is het aangewezen de dosering van deze geneesmiddelen in de volgende volgorde te verminderen:

- 1) selegiline
- 2) amantadine
- 3) dopaminerge agonisten.

Uitgesproken angst, als gevolg van een onderdosering van antiparkinsonmiddelen (of als die laatste hun doeltreffendheid verliezen), mag echter niet verward worden met agitatie.

## **4. Depressie**

Depressie is zeer frequent bij parkinson-patiënten; de incidentie ervan bedraagt ongeveer 50%. De diagnose is soms moeilijk te stellen, want bepaalde verschijnselen van depressie, zoals psychomotorische vertraging, slape-loosheid en anorexie, zijn ook symptomen van de ziekte van Parkinson. Majeure depressieve stoornissen vereisen vaak het gebruik van een antidepressieve medicatie, en specialistisch advies kan zeer nuttig zijn. Selectieve serotonine-reuptake-inhibitoren (sertraline, fluoxetine, paroxetine) worden frequent gebruikt om depressies bij parkinson-patiënten te behandelen. Het gelijktijdig gebruik van selegiline en een selectieve serotonine-recaptatie-inhibitor is niet aanbevolen.

## **5. Angst en paniekaanvallen**

Angst is aanwezig bij ongeveer 40% van de parkinson-patiënten. Een slechte controle van de motoriek kan er soms de oorzaak van zijn. In dat geval is de eerste maatregel de patiënt de nodige hulp te geven en proberen zijn motorische toestand te verbeteren. Al te vaak wordt de angst versterkt door een omgeving die weinig attent is en/of weinig op de hoogte is van de specifieke problemen van de patiënt. Oudere parkinson-patiënten zijn emotioneel gevoelige personen. Een brutaal woord, onbegrip van de familie of een onvoorziene gebeurtenis leiden vaak tot een symptomatische verslechtering. Sommige patiënten verbeteren met anxiolytica (benzodiazepinen in geringe aanvangsdosis bij ouderen) en/of een selectieve serotonine-reuptake-inhibitor.

## **6. Slaapstoornissen**

Slaapstoornissen zijn frequent en complex. Ze kunnen in verband staan met depressieve stoornissen of met dementie. Door haar negatieve invloed op de lichamelijke recuperatie kan nachtelijke slapeloosheid oorzaak zijn van een verslechtering van de motorische toestand gedurende de volgende dag. Die nachtelijke slapeloosheid wordt veroorzaakt door stoornissen in motoriek (akinesie gedurende de nacht, dyskinesieën, krampen), gevoelsstoornissen en neurovegetatieve (urinaire) stoornissen.

De ziekte is verder geassocieerd met digestieve symptomen, zoals dysfagie, pyrosis, anorexie, post-prandiaal zwaartegevoel... Dat laatste kan verklaard worden door een vertraging van de maaglediging, die kan verergeren door behandeling met levodopa en verbeteren met domperidone. Constipatie, die vaak voorkomt, vormt soms een belangrijk probleem (megacolon, pseudo-obstructie) en wordt in de hand gewerkt door het mobiliteitsverlies en door behandeling met anticholinergica.

Ademhalingsstoornissen, zoals dyspnoe en obstructie van de bovenste luchtwegen, zijn frequent. Het laatste kan het gevolg zijn van een afbouw of stopzetting van antiparkinsonmedicatie (postoperatieve periode...).

De urinaire stoornissen (mictiedrang, pollakiurie 's nachts) vragen vaak een urologische evaluatie om een doeltreffende behandeling in te stellen. Ook seksuele stoornissen komen veel voor. Het kan gaan om een vermindering of een verhoging van het libido. Een vroegtijdige seksuele impotentie kan ook wijzen op een parkinsonsyndroom in het kader van een neurodegeneratieve aandoening van het centraal zenuwstelsel (multisystemische atrofie...).

Onder andere niet-motorische stoornissen citeren we de gevoelsstoornissen, sialorroe, seborroe, neiging tot arteriële hypertensie (vaak geaccentueerd door levodopa en de dopaminerge agonisten), verstoring van de temperatuurregulatie (met episoden van zweten), oedeem, perifere vasomotorische stoornissen, gewrichtsmisvormingen en vermagering.

## E. Diagnose

De diagnose van de ziekte van Parkinson, die men klinisch stelt, blijft momenteel moeilijk. Een klinisch-pathologische studie heeft aangetoond dat bij 100 patiënten bij wie door een ervaren neuroloog een idiopathische ziekte van Parkinson werd vastgesteld, de diagnose in 76 gevallen juist was. Een specialistisch advies is zeker nuttig om de diagnose te bevestigen en andere neurologische aandoeningen uit te sluiten. De aanvullende onderzoeken die gewoonlijk worden uitgevoerd, zijn CT-scan en/of MRI van de hersenen en een neuropsychologische bilan. Die laatste evalueert de cognitieve toestand. Het gebruik van de positronenemissie-tomografie (PET) maakt het mogelijk, soms in een vroeg stadium, een aantasting van de nigrostriatale weg aan te tonen (figuur 1).

## F. Differentiaal diagnose

Verscheidene aandoeningen kunnen met de ziekte van Parkinson worden verward. Het is belangrijk ze te herkennen, want hun behandeling en prognose kunnen verschillend zijn.

### 1. Bradykinesie en hypokinesie bij oudere personen

Bradykinesie en hypokinesie zien we vaak bij oudere personen die verder gezond zijn. Deze symptomen zijn fysiologisch en weerspiegelen waarschijnlijk functionele wijzigingen van het zenuwstelsel, met name in het nigrostriatale systeem.

### 2. Essentiële tremor

Essentiële tremor is frequenter dan de ziekte van Parkinson en treft vooral ouderen. Hij manifesteert zich vooral in de vorm van een houdingstremor, neemt af onder invloed van alcohol en reageert op bètablokkers (propranolol) of primidone. Hij is gewoonlijk familiaal. Essentiële tremor en de ziekte van Parkinson kunnen ook samen aanwezig zijn. De differentiaal diagnose met houdingstremor is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4 Differentiaal diagnose met houdingstremor

Fysiologische tremor	- wordt verergerd door metabole stoornissen (thyreotoxicose...) of geneesmiddelen (antidepressiva, lithium, bètablokkers...) - psychogeen
Essentiële tremor	- vaak bilateraal - predominant ter hoogte van de bovenste ledematen, het hoofd, de stem - vaak familiale antecedenten
Secundaire tremor	- geassocieerd met een andere neurologische aandoening

### 3. Secundaire parkinsonsyndromen

Het door geneesmiddelen geïnduceerde parkinsonsyndroom is de frequentste oorzaak van secundair parkinsonisme bij de oudere, door de vele en gevarieerde medicatie die hij neemt: neuroleptica, metoclopramide, sommige antidepressiva en calciumremmers, lithium, amiodaron, codeïne... Een zorgvuldige anamnese kan de eventueel verantwoordelijke geneesmiddelen identificeren. Het is essentieel dit medicamenteus geïnduceerd parkinsonsyndroom, dat een hoge morbiditeit heeft (valpartijen, beweeglijkheidsverlies, dysfagie, hypotensie), te voorkomen. Door een niet-medicamenteuze benadering kan men vaak het gebruik van neuroleptica vermijden of hun dosering verminderen. De acathisie en de laat optredende dyskinesie kunnen geassocieerd zijn met dit parkinsonisme, dat meestal verdwijnt binnen enkele maanden na de stopzetting van het bewuste geneesmiddel. We vermelden eveneens de parkinsonsyndromen geassocieerd met normotensieve hydrocefalie en vasculaire letsels (multi-infarctsyndroom).

### 4. Parkinsonsyndromen geassocieerd met degeneratieve ziekten van het zenuwstelsel

De belangrijkste ziekten zijn progressieve supranucleaire paralyse (syndroom van Steele-Richardson-Olszewski), multisysteematrofieën en de ziekte van Alzheimer. Die laatste kan samengaan met de ziekte van Parkinson.

## G. Etiopathogenese

Bij de oudere patiënt zijn de klinische manifestaties van de ziekte van Parkinson grotendeels te verklaren door:

- 1) een degeneratie van dopaminerge neuronen van de substantia nigra (vooral de caudale en ventrolaterale delen van de substantia nigra pars compacta);
- 2) een progressief wegvallen van compenserende mechanismen tijdens de veroudering (waarschijnlijk ten gevolge van neuronenvlies). Het bradykinetisch-rigide syndroom van de ziekte van Parkinson treedt op wanneer meer dan 50 tot 60% van de neuronen van de substantia nigra zijn verloren. De precieze oorzaken van die degeneratie zijn nog niet bekend, maar de veroudering blijkt geen determinerende rol te spelen.

De hypothese werd geopperd dat genetische factoren verantwoordelijk zouden zijn voor een verhoogde gevoeligheid voor bepaalde omgevingsfactoren (in het bijzonder blootstelling aan herbiciden, pesticiden...)

De aantasting van andere neuronale (noradrenerge...) systemen speelt waarschijnlijk een rol in bepaalde stoornissen die resistent zijn tegen de bestaande geneesmiddelen (houdingsinstabiliteit, gangstoornissen). De cognitieve stoornissen waargenomen bij de ziekte van Parkinson blijken in verband te staan met corticale en subcorticale (met name cholinergische) letsels.

## H. Behandeling

De begeleiding van ouderen met de ziekte van Parkinson vergt een pluridisciplinaire aanpak. De zorgverleners dienen aandacht te hebben voor tal van psychologische, somatische en sociale problemen. De concomitante aandoeningen, die de levenskwaliteit vaak verminderen, mogen niet verwaarloosd worden. De patiënten en hun familie dienen de nodige informatie te krijgen over de ziekte zelf en over de behandeling. De positieve punten moeten worden onderstreept (langzame progressie van bepaalde vormen van de ziekte, doeltreffendheid van therapeutische middelen...). De patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van het bestaan van diensten (patiëntenverenigingen) die hen kunnen helpen.

Noch de ziekte van Parkinson, noch de afwijkingen van het centraal zenuwstelsel die verband houden met de veroudering kunnen op dit ogenblik door een behandeling stopgezet worden. De behandeling blijft dus vooralsnog symptomatisch en heeft als doel zo lang mogelijk een goede levenskwaliteit te verzekeren. De geïndividualiseerde en bij voorkeur door een specialist gesuperviseerde therapeutische strategie dient regelmatig met de patiënt te worden besproken. Elementen waarmee rekening moet worden gehouden zijn de leeftijd, de met de ziekte gepaard gaande invaliditeit, de geassocieerde aandoeningen, de verwachtingen van de patiënt en de invloed van de geneesmiddelen op korte en lange termijn. De patiënten dienen te worden aangemoedigd om sociaal, fysiek en intellectueel actief te blijven.



In het stadium waarin de ziekte weinig invaliderend is, kunnen kinesitherapie, logopedie, ergotherapie en neurofysiologische revalidatie volstaan. De voeding moet gevarieerd en evenwichtig zijn, met een voldoende hoeveelheid fruit, groenten en vezels (om constipatie te vermijden). De vrij frequent voorkomende dysfagie neemt gemakkelijk toe tijdens de 'off'-perioden. Die zijn gekenmerkt door een plotseling verlies van therapeutisch effect, met wederoptreden van de parkinsonsymptomen. De maaltijden moeten bij voorkeur genomen worden gedurende de perioden dat de geneesmiddelen actief zijn ('on'-perioden). Een zachte voeding vergemakkelijkt vaak de passage van het voedsel door de slokdarm en vermindert het risico van aspiratie.

De antiparkinsonmiddelen worden doorgaans pas voorgeschreven wanneer de symptomen van de ziekte beginnen te interfereren met de activiteiten van het dagelijks leven.

De medicamenteuze behandeling van motorische stoornissen als gevolg van een centraal dopaminetekort berust hoofdzakelijk op moleculen die op het centraal dopaminerg systeem inwerken.

*Levodopa* (in combinatie met een perifere dopa-decarboxylase-inhibitor)

Dopamine gaat slecht door de bloed-hersenbarrière. Daarom wordt zijn precursor, levodopa, als dopaminebron gebruikt. Oraal toegediend wordt levodopa snel in het maagdkanaal gemetaboliseerd door dopa-decarboxylase (1) en door catechol-O-methyltransferase (COMT). Toediening van levodopa in combinatie met perifere dopa-decarboxylase-inhibitor (benserazide of carbidopa) vermindert de dosis levodopa die nodig is voor een therapeutische winst met factor vier en verzwakt de perifere bijwerkingen van levodopa (misselijkheid...).

Levodopa (in dit hoofdstuk staat levodopa voor levodopa + decarboxylase-inhibitor) is het meest doeltreffende antiparkinsonmiddel. Het geniet de voorkeur voor de oudere patiënt. De aanvangsdosissen zijn laag (50 mg tweemaal per 24 uur). De dosis moet traag en geleidelijk worden opgevoerd, waarbij men attent moet zijn voor neuropsychische stoornissen (de frequentste bijwerkingen). Een bevredigende reactie wordt vaak verkregen met 100 tot 250 mg levodopa 2 tot 3 maal per dag. Een positieve respons op levodopa is een sterk argument voor de diagnose van de ziekte van Parkinson. Een negatieve respons wijst eerder op een parkinsonsyndroom in het kader van een andere ziekte. Het is aangeraden het geneesmiddel toe te dienen met vloeistof om stagnatie van het tablet in de slokdarm te voorkomen.

De biodisponibiliteit en de klinische effecten van levodopa worden beïnvloed door verscheidene factoren. Een eerste factor is het lichaamsgewicht. Bij gelijke dosis zijn de plasmawaarden van levodopa hoger naarmate de patiënten minder wegen. Een andere factor is het tijdstip van de toediening met betrekking tot de maaltijden.

De absorptie van levodopa gebeurt in het proximale deel van de dunne darm en is afhankelijk van de maaglediging. Die laatstgenoemde wordt vertraagd door een proteïnerijke maaltijd en door levodopa zelf. Toediening van het geneesmiddel op een nuchtere maag leidt tot een snelle werking en hoge bloedspiegels. In het begin van de behandeling kan men door toediening tijdens of op het einde van de maaltijd misselijkheid voorkomen. Bij de vertraagde-afgiftevorm is het therapeutisch effect vertraagd. Deze vormen hebben over het algemeen geen voordelen op de standaardvormen.

De voornaamste bijwerkingen van levodopa staan in tabel 5. (\*)

(\*) door de verminderde gastrische decarboxylase-activiteit bij ouderen is de biodisponibiliteit van levodopa verhoogd

*Enzymremmers*

Inhibitoren van catechol-O-methyl-transferase (iCOMT)

De iCOMT worden alleen gebruikt in combinatie met de standaardvormen van levodopa (levodopa/carbidopa of levodopa/benserazide). Ze verlengen de werkingsduur van de levodopa door zijn metabolisatie in 3-O-methyldopa te inhiberen. De iCOMT beperken de plasma-concentratieschommelingen van levodopa en verminderen de dagelijkse behoefte aan levodopa door de 'on'-perioden te verlengen (de 'on'-state komt overeen met een optimale controle van de bradykinesie, de tremor en de rigiditeit). De duur van de gunstige effecten van levodopa wordt op die manier verlengd.

Sinds tolcapon uit de handel is genomen (levertoxiciteit), is entacapon de enige in Europa verkrijgbare iCOMT. Patiënten die het meeste baat hebben bij een behandeling met entacapon zijn zij die op het einde van de dosis

motorische schommelingen vertonen (matinale akinesie, einde-dosis-akinesie). In België zou entacapon voor deze indicatie worden terugbetaald. Theoretisch is het therapeutisch interessant om iCOMT vanaf het begin van de behandeling met levodopa te combineren.

De aanvangsdosis van entacapon is 200 mg twee- of driemaal per dag (bij elke dosis levodopa). Het therapeutisch effect verschijnt vanaf de eerste dosis. De dagdosis levodopa kan met 15 tot 30% worden verlaagd als entacapon aan de behandeling wordt toegevoegd. Entacapon wordt goed verdragen door oudere patiënten. De voornaamste gemelde bijwerkingen zijn dyskinesieën (vaak te wijten aan de verhoogde biodisponibiliteit van levodopa), misselijkheid, braken, diarree, arteriële hypotensie en oranjekeurige urine (zonder klinische betekenis). Entacapon is tegenaangewezen bij leverinsufficiëntie.

**Tabel 5 De belangrijkste bijwerkingen van de antiparkinsonmiddelen**

	Levodopa	Dopaminerge agonisten	Anticholinergica
cardiovasculaire	hypotensie aritmie	hypotensie aritmie vaatspasme	aritmie vasodilatatie hypotensie
neuropsychiatrische	dyskinesieën slapeloosheid verwardheid nachtmerries psychosen hallucinaties 'on-off' schommelingen	verwardheid slaperigheid nachtmerries psychosen hallucinaties dyskinesieën	cognitieve stoornissen verwardheid psychosen
gastro-intestinale	misselijkheid braken anorexie	misselijkheid braken constipatie	misselijkheid constipatie
andere	hemolytische anemie  leukopenie  thrombopenie oculair (verergering van een glaucoom)	leukopenie (pergolide)  pleuropulmonale en/of retro-peritoneale fibrose (bromocriptine)	oculair (glaucoom, accommodatiestoornis)  urinair (retentie) droge mond

#### *Monoamineoxidaseremmers (MAO-B)*

Selegiline blokkeert monoamineoxidase B, het enzym dat dopamine afbreekt, waardoor de hoeveelheid dopamine in het centraal zenuwstelsel wordt verhoogd. De blokkering is irreversibel, vandaar de langdurige werking. Toediening op het einde van de dag moet worden vermeden, want zijn voornaamste metabolieten (L-amfetamine en L-methamfetamine) hebben een centraal stimulerende werking. Sommige metabolieten van selegiline zouden anorexie kunnen bevorderen. Een eventueel zenuwbeschermend effect van selegiline is niet aangetoond.

Selegiline kan als monotherapie gebruikt worden om een beginnende ziekte van Parkinson te behandelen. In combinatie met levodopa verlengt het de werking van deze laatste. De maximale dosis is 10 mg per dag. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, slapeloosheid, hallucinaties.

De combinatie selegiline + serotonine-reuptake-inhibitor is tegenaangewezen (risico van het serotinerig syndroom).

#### *Dopaminerge agonisten*

Dopaminerge agonisten stimuleren de postsynaptische dopaminereceptoren. De bestaande agonisten om de ziekte van Parkinson te behandelen zijn bromocriptine, pergolide, pramipexol en ropinirol. Naast deze vier agonisten die

oraal worden toegediend, is er apomorfine. Apomorfine wordt meestal subcutaan toegediend (injectiepen of draagbare minipomp). Zijn werking is snel (10 tot 15 minuten). Het wordt gebruikt a) aanvullend op de gewone behandeling in de 'off'-fasen, b) in plaats van de gewone behandeling tijdens de perioperatieve periode en c) om het syndroom na bruuske stopzetting van levodopa te behandelen.

Qua efficiëntie voor de symptomen van de ziekte van Parkinson komen de dopaminerge agonisten op de tweede plaats, na levodopa. Bij vroegtijdig gebruik als monotherapie vertragen zij de introductie van levodopa en zouden zij de kans op latere motorische complicaties (schommelingen, dyskinesieën) beperken. Dopaminerge agonisten kunnen ook gecombineerd worden met levodopa als het effect uitgeput raakt en motorische schommelingen verschijnen. In dat geval is verlaging van de dosis levodopa aanbevolen.

Wegens het grote risico van ontwikkeling van neuropsychiatrische stoornissen (verwardheid, hallucinaties) zouden de dopaminerge agonisten slechts met voorzichtigheid gebruikt mogen worden bij oudere patiënten. De leeftijd is echter geen contra-indicatie voor hun gebruik. De bijwerkingen treden vooral op bij oudere patiënten die risicofactoren vertonen: cognitieve verzwakking, slaapstoornissen, orthostatische hypotensie, antecedenten van medicamenteuze intolerantie of psychose.

De voornaamste bijwerkingen van levodopa en dopaminerge agonisten staan in tabel 5. Misselijkheid, een vrij frequente bijwerking gedurende de eerste weken van de behandeling met levodopa en/of een dopaminerge agonist, kan verminderd worden a) door toediening van deze geneesmiddelen met een kleine versnapering, b) door toediening van 10 tot 20 mg domperidon 30 tot 60 minuten voor de inname van de antiparkinsonmiddelen. Sommige bijwerkingen (misselijkheid, hallucinaties, dyskinesieën, slaapstoornissen...) zijn courant. Andere zijn specifiek voor bepaalde agonisten en houden verband met hun chemische structuur. Zo kunnen de oudste agonisten (bromocriptine, pergolide) die afgeleid zijn van moederkoorn een long- of retroperitoneale fibrose veroorzaken. Narcolepsie is frequenter bij patiënten die pramipexol en ropinirol nemen. De mogelijke bijwerkingen moeten aan de patiënten worden gesignaleerd en rechtvaardigen bepaalde voorzorgen (niet autorijden, geen potentieel gevaarlijke activiteiten, snelle therapeutische aanpassing als bepaalde effecten worden waargenomen...).

#### *Amantadine*

Amantadine is een antiviraal middel dat de akinesie, de rigiditeit en de parkinson-tremor kan verbeteren. Amantadine vermindert de ernst van de door levodopa geïnduceerde dyskinesieën (zonder de antiparkinson-effecten te verminderen). De gunstige werking op de dyskinesieën zou te verklaren zijn door een effect op de glutamaattransmissie. Toediening op het einde van de dag is te mijden (risico van slapeloosheid). De voornaamste bijwerkingen zijn slapeloosheid, vermoeidheid, oedeem van de onderste ledematen en verwardheid (bevorderende factor: nierinsufficiëntie).

#### *Anticholinergica*

De functionele verbetering die verkregen wordt met anticholinergica (trihexyfenidyl, procyclidine, biperideen, orfenadine...) is geringer dan die met levodopa. Zoals reeds vermeld zijn anticholinergica wegens hun bijwerkingen af te raden bij oudere patiënten. Toch kunnen ze soms een tremor verzachten die resistent is tegen andere antiparkinsonmiddelen.

Contra-indicaties zijn frequent: prostaatadenoom, gesloten-hoek-glaucoom, cognitieve achteruitgang...

De voornaamste bijwerkingen van anticholinergica staan in tabel 5.

#### *Stopzetting van antiparkinsonmedicatie*

De stopzetting van antiparkinsonmedicatie moet geleidelijk verlopen. Door een bruuske stopzetting kan de patiënt ernstige stoornissen ondervinden, in het bijzonder van neuropsychiatrische aard (verwardheid, verslechtering van de parkinsonsymptomen, maligne neuroleptisch syndroom...) en ter hoogte van de luchtwegen (ademhalingsstilstand, acute obstructie van de bovenste luchtwegen...).

#### *Neuropsychiatrische stoornissen*

De aanpak van neuropsychiatrische stoornissen (angst, depressie...) bij de ziekte van Parkinson is eerder al besproken.

## **I. Progressie van de ziekte, verlies van de doeltreffendheid van de geneesmiddelen**

- In de loop der jaren verergeren de meeste symptomen van de ziekte. De snelheid van de ziekteprogressie en van het verlies van doeltreffendheid van de antiparkinsonmiddelen varieert van patiënt tot patiënt. In het algemeen is de ziekte sneller invaliderend wanneer ze begint na de leeftijd van 60 jaar. Een snelle verslechtering wijst mogelijk op een andere neurologische pathologie (posttraumatisch subduraal hematoom).
- De verschijnselen die de onafhankelijkheid van de patiënt het meest in het gedrang brengen zijn de gang- en evenwichtsstoornissen, de uitgesproken bradykinesie en vooral de cognitieve stoornissen. Door het gecombineerd effect van de ziekteprogressie en de veroudering nemen bepaalde stoornissen (psychische stoornissen, gang- en evenwichtsstoornissen, spraakstoornissen, slikstoornissen) toe. Ze verbeteren noch met levodopa, noch met dopaminerge agonisten. De patiënten kunnen echter wel geholpen worden met fysiotherapie, logopedie, neuropsychologische revalidatie en diëtetiek. Via de sociale diensten en de ergotherapeut kunnen ze aangepaste hulp en ondersteuning ontvangen. In dit stadium is de tussenkomst van intensief verzorgend personeel essentieel, soms vitaal, voor de patiënt. Die hulpverlening, die onder meer bestaat uit aandachtig luisteren, empathie en respect, vermindert de afhankelijkheid en de eenzaamheid, en verbetert de levenskwaliteit. Preventieve maatregelen zijn onontbeerlijk: frequente revaluatie van de gebruikte geneesmiddelen, opsporing en behandeling van de infectieuze (vaak respiratoire of urinaire) verwikkelingen, vermijden van immobilisatie, constipatie, ondervoeding en trombo-embolische accidenten. De preventie van valpartijen is belangrijk, want de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van ongevallen zijn reëel.

## **J. Revalidatie**

Revalidatie is onontbeerlijk en moet tijdig worden aangevat. Het therapeutisch project wordt door het verzorgend team opgesteld en gevolgd. De interventies steunen op kennis van de fysiopathologie van de ziekte (compensatie van het verlies van automatische bewegingen door vrijwillige bewegingen, voorrang geven aan passieve kine-technieken in de 'off'-fase...). Regelmatige evaluatie van de patiënt kan de prioriteiten vastleggen en de revalidatie aanpassen aan de comorbiditeiten en het evolutieve stadium van de ziekte. De motorische stoornissen worden vooral behandeld met kinesitherapie en ergotherapie. De spraak- en slikstoornissen moeten in kaart worden gebracht (externe observatie, fibroscopie...) en vragen een specifieke revalidatie (logopedie). In de gevorderde fase van de ziekte draagt de revalidatie bij tot het welzijn van de patiënt door zijn vitale functies te onderhouden en complicaties te vermijden (doorligwonden...).

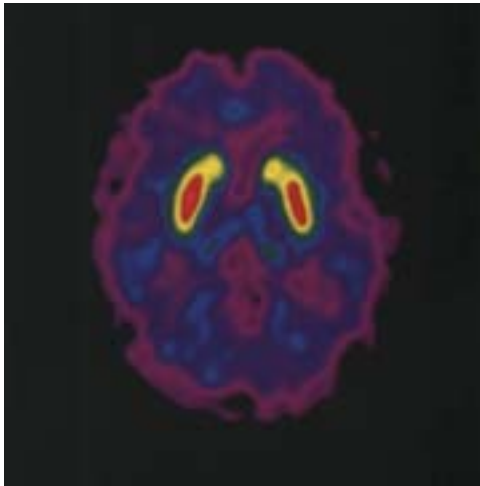
## **K. Preventie**

Volgens de hogervermelde etiopathogene hypothese zou identificatie van genetische factoren en van gifstoffen in het milieu een bijdrage kunnen leveren tot de preventie van de ziekte van Parkinson. Secundaire parkinsonsyndromen (toxisch, iatrogeen...) zouden vermeden kunnen worden.

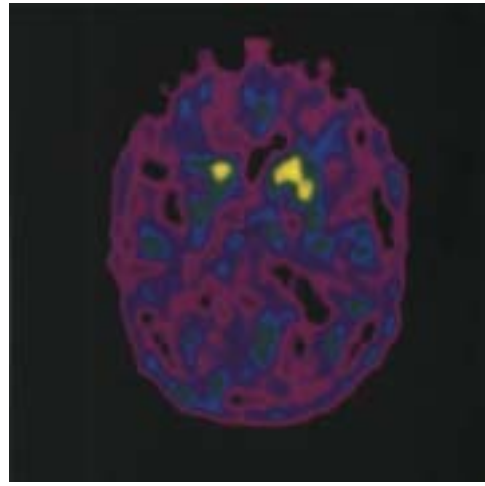
- *De opvang van een ouder persoon met de ziekte van Parkinson is multidisciplinair.*
- *Levodopa is het antiparkinsonmiddel dat de voorkeur geniet. Kinerevalidatie moet tijdig worden ingesteld.*
- *Oudere patiënten zijn bijzonder gevoelig voor de bijwerkingen van antiparkinsonmedicatie.*
- *Bij verslechtering van de klinische toestand moet naar een intercurrente aandoening worden gezocht.*
- *Secundaire parkinsonsyndromen (vooral medicamenteus) kunnen vermeden worden.*

---

**Figuur 1 (18 F) fluoro-dopa**



Normaal individu



Ziekte van Parkinson

Afbeelding van accumulatie van (18F) fluoro-dopa in het striatum van een normale oudere, en activiteitsvermindering (overwegend ter hoogte van het putamen) bij de ziekte van Parkinson. (Onderzoekcentrum Cyclotron, Universiteit van Luik).