

University of Groningen

## Bewegingsstoornissen

Cras, P.; de Koning-Tijssen, M. A. J.; van Laar, T.; van der Stouwe, A .M. M.

*Published in:*  
Leerboek klinische neurologie

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Cras, P., de Koning-Tijssen, M. A. J., van Laar, T., & van der Stouwe, A. . M. M. (2021). Bewegingsstoornissen. In J. B. M. Kuks, J. W. Snoek, B. Jacobs, & C. O. Martins Jarnalo (editors), *Leerboek klinische neurologie* (blz. 389-406). Bohn, Stafleu, Van Loghum. <https://www.bsl.nl/shop/leerboek-klinische-neurologie-9789036826297>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Bewegingsstoornissen

## 27.1 De ziekte van Parkinson – 392

- 27.1.1 Motorische symptomen – 392
- 27.1.2 Niet-motorische verschijnselen – 393
- 27.1.3 Incidentie en prevalentie – 394
- 27.1.4 Pathofysiologie – 394
- 27.1.5 De klinische diagnose – 395
- 27.1.6 Behandeling – 395

## 27.2 Atypische vormen van parkinsonisme – 397

- 27.2.1 Vasculair parkinsonisme – 397
- 27.2.2 Medicamenteus parkinsonisme – 397
- 27.2.3 Multisysteematrofie – 397
- 27.2.4 Progressieve supranucleaire parese – 397
- 27.2.5 Corticobasale degeneratie – 399

## 27.3 Hyperkinetische bewegingsstoornissen – 399

- 27.3.1 Tremor – 399
- 27.3.2 Dystonie – 400
- 27.3.3 Myoclonieën – 402
- 27.3.4 Chorea – 403
- 27.3.5 Tics – 404
- 27.3.6 Functionele bewegingsstoornissen – 405

## 27.4 Diepe hersenstimulatie – 405

### Digitaal aanvullende content

De online versie van dit artikel (► [https://doi.org/10.1007/978-90-368-2630-3\\_27](https://doi.org/10.1007/978-90-368-2630-3_27)) bevat aanvullend materiaal, toegankelijk voor daartoe geautoriseerde gebruikers.

## Samenvatting

Bewegingsstoornissen zijn neurologische aandoeningen waarbij patiënten ongewild 'te weinig' bewegen, zoals bij de ziekte van Parkinson (ZvP), of juist 'te veel' bewegen, zoals bij dystonie. Zoals in ► H. 4 en 5 is beschreven, zorgt de tractus corticospinalis (piramidebaan) voor de uiteindelijke uitvoering van bewegingen. Voordat deze uitvoering plaatsvindt, heeft echter al een uitgebreide voorbereiding plaatsgevonden en ook tijdens de beweging vindt voortdurende controle op doelgerichtheid plaats. Het cerebellum en de basale kernen spelen hierbij een belangrijke rol. Cerebellaire aandoeningen zijn het onderwerp van het voorgaande hoofdstuk. In dit hoofdstuk worden de aandoeningen beschreven die traditioneel tot de ziekten van de basale kernen worden gerekend.

Extrapiramidale aandoeningen ontstaan door afwijkingen in het mesencephalon en de basale kernen. Er bestaat typisch parkinsonisme (de ZvP) en atypisch parkinsonisme. Bij de ZvP, na het 50<sup>e</sup> levensjaar de meest frequente chronische ziekte van het centrale zenuwstelsel, is er altijd sprake van meer dan alleen motorische verschijnselen. De diagnose wordt gesteld op klinische criteria; structureel en functioneel beeldvormend onderzoek kan nodig zijn om de verschillende vormen van atypisch parkinsonisme te onderscheiden van de ZvP. Er zijn goede behandelingsmogelijkheden voor de ZvP, waarbij een multidisciplinaire aanpak belangrijk is. Tot de aandoeningen met atypisch parkinsonisme behoren vasculair parkinsonisme, medicamenteus parkinsonisme, multisysteematrofie, progressieve supranucleaire parese en corticobasale degeneratie. Andere extrapiramidale symptomen dan parkinsonisme zijn tremor, chorea, ballisme, myoclonieën, tics en dystonie.

Dit hoofdstuk borduurt voort op de basiskennis over de sturing van beweging in ► H. 5. De belangrijkste bewegingsstoornissen worden behandeld, waarbij de meeste aandacht uitgaat naar de typische aandoening die gekenmerkt wordt door parkinsonisme, de ZvP (► par. 27.1). Bij deze aandoening wordt uitgebreid ingegaan op klinische verschijnselen (met name het onderscheid tussen motorische en niet-motorische verschijnselen (► par. 27.1.1 en 27.1.2), de huidige opvattingen over de pathofysiologie (► par. 27.1.4), het stellen van de diagnose (► par. 27.1.5) en de behandelopties in de vroege en de late fase (► par. 27.1.6). De veel zeldzamere atypische vormen, de verschillende parkinsonplussyndromen, komen kort aan bod in ► par. 27.2. De verschillende hyperkinetische bewegingsstoornissen (*tremor*, *dystonie*, *myoclonus*, *chorea* en *tics*) worden behandeld in ► par. 27.3. Er worden vuistregels meegegeven om bij deze aandoeningen tot een diagnose te kunnen komen. Het hoofdstuk eindigt met een bespreking van de verschillende vormen van diepe hersenstimulatie die toegepast kunnen worden bij patiënten die teveel last houden van hun bewegingsstoornissen ondanks medicamenteuze therapie (► par. 27.4).

## Kernpunten

- Patiënten met de ZvP kunnen veel meer last hebben van hun niet-motorische dan van hun motorische symptomen.
- Er is sprake van parkinsonisme bij de aanwezigheid van ten minste bradykinesie en hetzij rustremor, hetzij rigiditeit of beide.
- Een derde van de parkinsonpatiënten heeft tijdens de hele ziekteperiode nooit een tremor.
- De incidentie en prevalentie van ZvP nemen toe.
- Het optreden van REM-slaapgerelateerde gedragsstoornissen is een goede voorspeller van het vervolgens manifest worden van een neurodegeneratieve aandoening in het parkinsonismespectrum.
- De behandeling van patiënten met de ZvP is maatwerk, zeker in de latere fasen van de aandoening.
- De ZvP is een klinische diagnose; hulponderzoek heeft slechts een beperkt indicatiegebied.
- Het optreden van cognitieve stoornissen bij de ZvP heeft vaak ook invloed op de behandeling van de motorische symptomen.
- Het precies beschrijven van de verschijnselen van een hyperkinetische bewegingsstoornis heeft belangrijke consequenties voor diagnose en therapie.
- Essentiële tremor (en dus niet de ZvP) is de meest voorkomende bewegingsstoornis.
- De diagnose ziekte van Wilson mag in het kader van bewegingsstoornissen niet gemist worden, omdat er een behandeling voor is.
- Mensen die geen moment stil kunnen zitten, hebben misschien wel chorea.
- Tics gaan heel vaak gewoon over.
- De diagnose 'functionele bewegingsstoornis' is verre van eenvoudig, maar kan voor patiënten een belangrijk verschil maken.

**Casus 27.1**

Een 58-jarige man komt na 3 maanden terug op het spreekuur, waar hij voor de eerste keer werd gezien wegens een zeurende pijn in zijn rechterarm, vooral in zijn schouder. De pijn leek geleidelijk, zonder duidelijke aanleiding te zijn ontstaan. Er was geen krachtsverlies en er waren geen gevoelsstoornissen. Bij onderzoek waren geen evidente afwijkingen te vinden, behalve een bewegingsbeperking van de schouder waarvoor hij fysiotherapie kreeg. Nu komt zijn vrouw mee naar het spreekuur. Zij heeft gemerkt dat haar man zijn rechterarm bij het lopen minder meebeweegt, moeite heeft met schrijven en dat zijn handschrift kleiner is geworden. Zij vraagt of deze verschijnselen bij haar man passen bij de ziekte van Parkinson.

**Vragen**

1. Naar welke andere verschijnselen zou men kunnen zoeken om de diagnose 'ziekte van Parkinson' te kunnen bevestigen?
2. Is diagnose 'ziekte van Parkinson' op grond van klinische verschijnselen betrouwbaar te stellen?
3. Kan bloedonderzoek of een scan aanvullende informatie opleveren?

Zie ► Antwoorden casuïstiek hoofdstuk 27.

**Casus 27.2**

Een 47-jarige vrouw bezoekt het spreekuur omdat ze merkt dat haar hoofd zomaar de neiging heeft om naar rechts te draaien. Het draaien van het hoofd is in een aantal weken ontstaan en nu min of meer continu aanwezig. Ze heeft ontdekt dat als ze haar linkerwang aanraakt, ze het hoofd tijdelijk terug kan draaien, wat ze zelf een wonderlijk verschijnsel vindt.

Tijdens het gesprek valt op dat het hoofd steeds onwillekeurig naar rechts draait, met wringende en wat schokkerige bewegingen. Bij het onderzoek is te zien dat dit toeneemt wanneer patiënte zich fysiek inspant zoals bij een stukje lopen of het uitsteken van de armen. Er zijn geen andere afwijkingen bij het neurologisch onderzoek.

**Vragen**

1. Van welk type hyperkinetische bewegingsstoornis is hier sprake? Hoe wordt deze focale variant ook wel genoemd?
2. Hoe heet het verschijnsel wat patiënte omschrijft, waarbij aanraking van een deel van het lichaam het probleem tijdelijk opheft?
3. Wat zijn de behandelopties?

Zie ► Antwoorden casuïstiek hoofdstuk 27.

► **Online extra's bij dit hoofdstuk**

- Toets
- Casuïstiek

## 27.1 De ziekte van Parkinson

De bewegingsstoornis die bij het algemene publiek de grootste bekendheid heeft, is de ziekte van Parkinson (ZvP). In 1817 beschreef de Engelse arts James Parkinson in zijn *Essay on the Shaking Palsy* een patiënt met een symptomencomplex dat nadien als de *ziekte van Parkinson* bekend is geworden. In de loop van de tijd is duidelijk geworden dat er ook ziektebeelden voorkomen die daar sterk op lijken, maar in sommige opzichten essentieel ervan verschillen (► par. 27.2). Men spreekt daarom in het algemeen van *parkinsonisme*, als er ten minste sprake is van traagheid (bradykinesie), in combinatie met stijfheid (rigiditeit) en/of tremor. Als deze symptomen voorkomen in het kader van de ZvP, wordt dit een *typische* vorm van parkinsonisme genoemd. Bij alle andere vormen van parkinsonisme, waarbij het beloop anders is en atypische parkinsonsymptomen voorkomen, wordt dit *atypisch* parkinsonisme genoemd.

### 27.1.1 Motorische symptomen

De ZvP is klinisch een asymmetrische aandoening die, voor wat de motorische symptomen betreft, vaak begint met een eenzijdige verminderde armbeweging (*armswing*). Dit valt vooral mensen uit de directe omgeving op. Vaak gaat dit kort daarna gepaard met een minder soepel bewegen van het been aan dezelfde kant; 'bij elke stap moet er nagedacht worden'. Nog weer enige tijd later kan de bijbehorende hand gaan beven en ontstaat er een geringe onhandigheid, vooral bij snelle alternerende bewegingen (pianospelen, schrijven). De patiënt heeft meer tijd nodig voor algemene dagelijkse handelingen, zoals aankleden, wassen, tandenpoetsen en scheren. Vooral de automatische motoriek is gestoord; de patiënt merkt dat hij bij al zijn bewegingen moet nadenken. Een vroeg verschijnsel is ook het kleiner worden van het handschrift, *micrografie*). Een opvallend symptoom is verder de verminderde spontane motoriek van het gezicht, het maskergelaat, dit is vooral gekenmerkt door het minder vaak knippen van de oogleden. Bij een deel van de patiënten wordt de mond niet goed gesloten.

#### Kernsymptomen van de ziekte van Parkinson

- bradykinesie/bewegingsarmoede/traagheid
- rigiditeit
- tremor
- houdings- en balansstoornissen
- loopstoornissen

Bradykinesie levert de patiënt doorgaans de meeste hinder op. De termen bradykinesie en hypokinesie worden vaak door elkaar gebruikt, ze zeggen beide iets over de ernst van bewegingsarmoede (► par. 5.1.2). De vermindering van de bewegingsuitslag bij een herhaalde beweging staat hierbij



■ **Figuur 27.1** Typische houding en looppatroon bij een patiënt met de ziekte van Parkinson, met een gebogen houding, armen voor het lichaam en kleine passen

centraal. Men test dit met het zogeheten *vingertappen*, waarbij duim en wijsvinger zo snel mogelijk met een zo groot mogelijke uitslag naar elkaar toe en van elkaar af worden bewogen.

De *tremor* is een duidelijk zichtbaar kenmerk van de ZvP, maar tremor komt bij 30 % van de patiënten helemaal niet voor, zelfs niet in het gevorderde stadium van de ziekte. Indien wel aanwezig, is het een rusttremor van hand, been, tong of kin. De typische handtremor waaraan de ziekte vaak à vue te diagnosticeren is, is een rusttremor die de indruk geeft van geldtellen of pillendraaien. Deze soms fijne, soms zeer grove tremor verdwijnt of vermindert meestal bij doelgerichte bewegingen. Typisch is dat bij het aannemen van een houding, zoals het uitstrekken van beide armen, de rusttremor kortdurend verdwijnt, om na enkele seconden als houdingstremor terug te komen (*initiële demping, re-emergent tremor*). Tremoren zijn gedurende de slaap afwezig, verergeren door emoties of aandacht en vertonen spontane wisselingen in intensiteit. De typische tremor bij de ZvP treedt bij verdere progressie meestal aan beide handen op, maar blijft doorgaans asymmetrisch qua ernst.

De lichaamshouding en het lopen veranderen bij de ZvP (► fig. 27.1). De patiënt loopt spontaan met kleine pasjes, met een smal gangspoor, hoewel hij soms op verzoek wel normale, grote passen kan maken. Hij neigt tot vooroverlopen, bij het voortschrijden van de ziekte zijn de knieën, heupen en ellebogen steeds verder gebogen. Wanneer er sprake is van een sterk voorovergebogen houding, spreekt men van *camptocormia* (Gr. *kamptos* = *gebogen*, *kormos* = *romp*), of van een *Pisa-syndroom* indien de buiging van de romp in zijwaarts richting aanwezig is. Wanneer de patiënt zit of ligt,

verdwijnt deze lichaamskromming grotendeels. Het spreekt vanzelf dat een gebogen lichaamshouding een negatief effect heeft op het evenwicht. *Houdingsinstabiliteit* is dan ook een ander kernprobleem bij de ZvP. Ook bij patiënten die een normale houding hebben, is er in de loop van de ziekte sprake van een verminderd vermogen om bij houdingsverandering het zwaartepunt te verleggen. Later in het ziektebeloop kan de patiënt vaak niet meer zelfstandig uit een stoel opstaan en lukt het niet, of pas na een aantal pogingen, te starten met lopen, waarbij tevens een verhoogde valneiging aanwezig is. Ook omdraaien in bed is vaak moeilijk of onmogelijk.

Bij de ZvP kunnen diverse loopstoornissen optreden. Er kan sprake zijn van onwillekeurige verkorting van de paslengte met een versnelling van de passen (*festinatie*). Hierdoor kunnen patiënten niet stoppen, of gaan ze steeds sneller lopen (*propulsie*). Hierbij kan het lopen plotseling volledig blokkeren, waardoor de patiënt 'als bevroren' in dezelfde houding blijft staan (*freezing*).

Een in wisselende mate ernstig symptoom is dysartrie. De spraak wordt gemiddeld zachter (*hypofonie*), spontaan minder gearticuleerd, met tevens een neiging tot plotselinge versnelling. In ernstige gevallen wordt de patiënt geheel onverstaaanbaar.

Patiënten klagen zelden over *rigiditeit* (► par. 5.1.2), behalve wanneer er ook spierpijn is.

### 27.1.2 Niet-motorische verschijnselen

De ZvP is maar voor een deel een motorische stoornis. De niet-motorische stoornissen worden vaak minder goed herkend, maar gaan in een deel van de gevallen aan de motorische verschijnselen vooraf. Dit is bijvoorbeeld het geval met depressie, reukstoornissen, REM-slaapgerelateerde gedragsstoornissen (*REM-sleep behaviour disorder*, *RBD*, ► par. 19.3.2) en constipatie. Reukstoornissen zijn in feite weinig specifiek en sensitief voor de diagnose ZvP. Vooral REM-slaapgerelateerde gedragsstoornissen hebben een grote voorspellende waarde voor het later optreden van een neurodegeneratieve ziekte. Dit betreft niet alleen de ZvP, maar ook Lewy body dementie (LBD, ► par. 28.8) en multisysteematrofie (MSA, ► par. 27.2.3). De kans hierop is > 90 % binnen veertien jaar na het optreden van RBD-symptomen.

Een *depressie* ontstaat in het beloop van de ziekte bij ongeveer 40 % van de patiënten met de ZvP. Het hebben van een chronische invaliderende ziekte kan op zich uiteraard aanleiding zijn tot een reactieve depressie, maar het blijkt dat vooral de afbraak van het serotonerge en adrenerge systeem verantwoordelijk is voor het optreden van depressies, zowel aan het begin of tijdens het beloop van de ziekte. Vertraging in het denken (*bradyfrenie*) komt veel voor bij patiënten met de ZvP. Bij 25 % van de parkinsonpatiënten worden bij het begin van de ziekte reeds *cognitieve tekorten* gevonden in ten minste twee domeinen. Vooral het geheugen, de aandacht, de planning en het ruimtelijk inzicht zijn bij deze patiën-

ten aangedaan. De kans op een parkinsondementie is 60 tot 80 % na gemiddeld 10 tot 12 jaar ziekteduur. Dit wordt in het volgende hoofdstuk besproken (► par. 28.8). Het vroege optreden van dementie, binnen 1 à 2 jaar na het begin van de parkinsonistische verschijnselen, in combinatie met het voorkomen van visuele hallucinaties, wijst in de richting van Lewy body dementie (LBD), een aandoening die vooral gepaard gaat met een vroege aanwezigheid van Lewy bodies in de grote hersenen. Bij deze variant zijn de motorische symptomen vaak minder duidelijk en pas later aanwezig. Dit wordt bevestigd door de F-DOPA-PET-scans bij deze groep, waarop minder verval van dopaminerge neuronen in de substantia nigra te zien is dan op dergelijke scans bij parkinsonpatiënten.

*Visuele hallucinaties* komen in latere stadia van de ziekte voor bij 30 tot 50 % van de patiënten. Het betreft vooral mensen met cognitieve achteruitgang en een hogere leeftijd. Het optreden van wanen en hallucinaties blijkt vooral samen te hangen met een tekort aan acetylcholine in het CZS. Deze transmitter is ook geassocieerd met cognitieve achteruitgang. Dopaminerge stimulatie door middel van medicatie, vooral in de vorm van dopamineagonisten, kan hallucinaties en wanen uitlokken of versterken.

#### Niet-motorische verschijnselen van de ziekte van Parkinson

##### Psychische en cognitieve stoornissen

- apathie
- dementie
- depressie
- hallucinaties en wanen
- angst- en paniekaanvallen
- excessieve slaperigheid overdag
- impulscontrolestoornissen

##### Slaapstoornissen

- REM-slaapgerelateerde gedragsstoornissen
- slapeloosheid
- zeer levendige dromen
- gefragmenteerde slaap

##### Autonome stoornissen

- urge-incontinentie
- orthostatische hypotensie
- impotentie/erectiestoornissen
- versterkt transpireren (*drenching sweats*)

##### Gastro-intestinale verschijnselen (deels autonoom)

- dysfagiespeekselvloed
- obstipatie
- gastroparese

##### Sensorische verschijnselen

- paresthesiën
- pijn
- reukstoornis

##### Overige verschijnselen

- moeheid
- visusstoornissen

*Slaapstoornissen* komen veel voor bij de ZvP. Problemen met omdraaien in bed is een van de oorzaken voor een gestoorde slaap en dit komt ook voor bij de patiënten die verder nog goed mobiel zijn. De slaapstructuur blijkt dikwijls al in een vroeg stadium van de ziekte verstoord te zijn. Frequente nachtelijke mictie, rusteloze benen en overmatig dromen zijn allemaal factoren die de normale slaap bij deze patiënten kunnen verstoren. Een veel voorkomende, maar vaak gemiste oorzaak van slaapstoornissen bij de ZvP is depressie. De REM-slaapgerelateerde gedragsstoornis is hiervoor al besproken.

*Autonome verschijnselen* zijn bekende fenomenen bij de ZvP. Een voorbeeld hiervan is speekselvloed, die zeer hinderlijk kan zijn. Deze hangt samen met een verstoring van het automatisch slikken in combinatie met de voorovergebogen houding en hypomimiek, waardoor de mond niet goed sluit. Andere autonome verschijnselen, zoals versterkt transpireren, obstipatie en mictiestoornissen (vooral frequente aandrang), zijn vaak moeilijk te behandelen. Bij de ZvP is orthostatische hypotensie een frequent optredend symptoom. Meestal treedt dit pas later in het ziektebeloop op en het leidt dan tot valpartijen die enkele minuten na het opstaan uit zittende houding optreden, omdat dan de bloeddruk het laagst is. Wanneer deze verschijnselen vroeg in de ziekte optreden, is het goed om aan andere syndromen met parkinsonisme te denken (► par. 27.2). Ten slotte moet bij de ZvP *gastroparese* als belangrijk autonoom symptoom worden genoemd. Hierbij kunnen voedsel en medicatie lang in de maag blijven. Patiënten merken dit doordat ze al snel na de inname van voedsel een opgeblazen gevoel krijgen, en bovendien klagen ze over het feit dat de ingenomen medicatie niet lijkt te werken. Dat laatste komt omdat die medicatie in het duodenum gesorbeerd moet worden en bij gastroparese daar te laat aan komt.

Patiënten met de ZvP rapporteren veel vaker dan leeftijdgenoten oog- en visusproblemen, zoals droge ogen, wazig zien, moeite met diepte inschatten en dubbelzien.

### 27.1.3 Incidentie en prevalentie

De laatste jaren groeit het aantal patiënten met de ZvP, vooral in de westerse geïndustrialiseerde landen, zoals Nederland. De incidentie van parkinsonisme en de ZvP stijgt met de leeftijd met incidentieratio's van 0,3 per 1.000 persoonjaren in de leeftijdscategorie 55 tot 65 jaar, tot 4,4 voor mensen boven de 85 jaar. Het relatieve risico om de ZvP te krijgen, is voor mannen groter dan voor vrouwen.

In 2017 waren in Nederland ongeveer 50.000 patiënten met een hypokinetische syndroom. Twee derde van hen had de ZvP, de anderen hadden een atypisch parkinsonisme (► par. 27.2). Vanaf 2010 neemt dit aantal met gemiddeld 4 % per jaar toe. Wanneer deze stijging zich voortzet, zijn er in Nederland in 2025 ongeveer 70.000 patiënten met de ZvP.

In de meeste gevallen gaat het om de sporadisch voorkomende ziekte. Bij de familiair voorkomende ZvP (5 tot 10 %) zijn zowel autosomaal dominante als recessieve vor-

men beschreven. Variatie in het genoom blijkt een steeds grotere rol te spelen bij het ontstaan van de ZvP. Inmiddels zijn er meer dan negentig susceptibiliteitsgenen bekend die het risico op ZvP mede bepalen. Het risico op het krijgen van de ZvP is vergroot indien er eerstegraadsfamilieleden zijn met de ZvP, vooral als deze de ziekte voor het 50<sup>e</sup> levensjaar kregen.

### 27.1.4 Pathofysiologie

Het meest in het oog springende neuropathologische substraat van de ZvP is dopaminerg neuronenvlies in de substantia nigra, gelegen in het mesencephalon (■ fig. 5.4). Hierdoor ontstaat er een tekort aan dopaminerge projecties naar het striatum, dat verantwoordelijk is voor de motorische symptomen. Gemiddeld functioneert nog maar 50 % van de nigrale neuronen op het moment dat patiënten voor het eerst bij een neuroloog komen. In het beloop van de ZvP worden alle belangrijke neurotransmittersystemen die vanuit de hersenstam projecteren naar de basale kernen en/of de hersenschors, in meer of mindere mate aangedaan. Dit uit zich in non-motore symptomen zoals depressie, orthostatische hypotensie en dementie. Bij macroscopisch onderzoek van de hersenen van een patiënt met de ZvP wordt depigmentatie gezien van de substantia nigra in het mesencephalon. Microscopisch is er sprake van aanwezigheid van intracellulaire insluitlichaampjes (*Lewy bodies*). Deze intracellulaire insluitlichaampjes bestaan uit een ophoping van een neuronaal eiwit, *alfa-synucleïne*. De ZvP hoort daarmee, net als Lewy body dementie (LBD; ► par. 28.8) en multisysteematrofie (MSA; ► par. 27.2) tot de *synucleïnopathieën*.

Waarschijnlijk zijn meerdere oorzaken gezamenlijk verantwoordelijk voor de enorme variatie in het klinisch spectrum van de ZvP. Daarbij spelen zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren een rol. Er zijn aanwijzingen dat een aangeboren aanleg sommige mensen gevoeliger maakt voor de invloed van endogene en exogene toxines, die niet goed afgebroken kunnen worden. Een voorbeeld hiervan is de intoxicatie met een bijproduct van een illegaal heroïne met MPTP, dat in het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw een subacuut parkinsonsyndroom veroorzaakte bij jonge drugsverslaafden in Californië. Een ander voorbeeld van deze toxische invloeden zijn bepaalde gewasbestrijdingsmiddelen, die het risico op de ZvP doen toenemen. De afgelopen jaren is er daarnaast toenemend bewijs gekomen voor de relatie tussen een verstoorde darmflora (het *microbioom*) en het ontstaan van de ZvP. Dit heeft zelfs geleid tot een nieuw voorstel voor subtypes van de ZvP, het zogeheten 'gut-first'- en het 'brain-first'-subtype. Het 'gut-first' subtype wordt gekarakteriseerd door vroege innervatiestoornissen van de darm, gevolgd door autonome denervatie van het hart en pas later door degeneratie van de substantia nigra en de aanwezigheid van REM-sleep behaviour disorder (RBD). Het 'brain-first' subtype past meer bij de klassieke vorm van de ZvP, met een duidelijk motorisch begin van de klachten,

geen RBD, en dopaminerge degeneratie van de substantia nigra in een vroeg stadium van de ziekte. Het idee is dat bij het 'gut-first' subtype de alfa-synucleïne-aggregatie ontstaat in de darm, en vervolgens via het perifere autonome zenuwstelsel en retrograad transport via de nervus vagus het centrale zenuwstelsel binnengaat.

### 27.1.5 De klinische diagnose

De diagnose is een klinische diagnose en kan met behulp van de 'MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease' worden gesteld. Wanneer er geen atypische kenmerken zijn en de patiënt ouder is dan 50 jaar, is verder aanvullend onderzoek niet noodzakelijk. Alleen bij twijfel over de parkinsonistische symptomen kan een DAT-SPECT-scan of een FDOPA PET-scan meer zekerheid geven over de aanwezigheid van een presynaptisch dopaminerg defect. Andere extrapiramidale aandoeningen en dementiesyndromen worden eveneens vooral op basis van klinische criteria vastgesteld. Daarom is in dit en het volgende hoofdstuk een aantal overzichten met klinisch-diagnostische criteria opgenomen.

Bij het stellen van de diagnose ZvP wordt een onderscheid gemaakt tussen het *prodromale* en het *klinische* stadium. In het prodromale stadium zijn er al wel symptomen en verschijnselen, maar deze zijn nog onvoldoende om met zekerheid de diagnose ZvP te stellen. In het klinische stadium zijn er wel symptomen en verschijnselen en kan op basis van de klassieke motorische symptomen (bradykinesie, rigiditeit en/of tremor) de diagnose ZvP worden gesteld.

In de prodromale fase gaat het om factoren die de voorafkansen bepalen op het ontwikkelen van de motorische verschijnselen van de ZvP. Het is van belang om te deze te herkennen, zodat patiënten bij toenemende klachten snel verwezen en behandeld kunnen worden, dan wel in de toekomst geselecteerd kunnen worden, zodra er neuroprotectieve of ziektemodificerende behandelingen beschikbaar komen. De prodromale factoren worden onderverdeeld in *risicofactoren* en 'markers'. De risicofactoren zijn: mannelijk geslacht, blootstelling vanwege beroep aan pesticiden/oplosmiddelen, niet gebruiken van cafeïne, niet roken en een positieve familieanamnese. Markers zijn verdeeld in niet-motorisch (REM-slaapgedragsstoornis, verminderde reuk, obstipatie, overmatige slaperigheid overdag), autonome stoornissen (geringe hypotensie, urge-incontinentie, erectiele disfunctie), depressie; motorisch (veranderingen in de motoriek, zonder dat dit genoeg is voor een diagnose van bradykinesie of rigiditeit) en imaging (afwijkende DAT-SPECT-hersenen zonder verdere klinische verschijnselen en/of hyperechogeniciteit van de substantia nigra).

Voor het stellen van de klinische diagnose ZvP moet er ten minste sprake zijn van bewegingsarmoede (bradykinesie) met daarnaast ten minste rigiditeit of tremor. Verder zijn er enkele criteria die de diagnose ondersteunen, zoals asymmetrie, reukstoornissen en een goede respons op

levodopa. Daarnaast zijn er criteria die een zekere diagnose uitsluiten, zoals cerebellaire symptomen en een normale F-DOPA-PET-scan of DAT-SPECT-scan. Ten slotte zijn er rode vlaggen die de diagnose ZvP minder waarschijnlijk maken, zoals vroege cognitieve achteruitgang met hallucinaties of frequent vallen binnen 3 jaar na het stellen van de diagnose en rolstoelafhankelijkheid binnen 5 jaar. In dat geval moet aan atypische syndromen (► par. 27.2) gedacht worden.

De klinische diagnose is niet altijd eenvoudig te stellen. Uit obductiegegevens blijkt dat bij 90 % van de patiënten bij wie tijdens het leven de diagnose ZvP is gesteld door een ervaren neuroloog, ook de typische histologische kenmerken aanwezig waren; bij 10 % werd de klinische diagnose dus niet histopathologisch bevestigd.

Cerebrale structurele beeldvorming (CT-, MRI-scan) dient alleen ter uitsluiting van andere oorzaken van parkinsonisme. Functioneel onderzoek is mogelijk met F-DOPA- en FDG-PET- (fluorideoxyglucose), raclopride-PET- en DAT-(dopaminetransporter)-SPECT-scans (► par. 3.2.3). Op grond van deze onderzoeken kunnen uitspraken worden gedaan over de integriteit van het pre- en postsynaptische dopaminerge systeem en over het glucosemetabolisme van de basale kernen en de cerebrale cortex. Deze onderzoeken kunnen verschil maken tussen een essentiële tremor en de ZvP of tussen de ZvP en atypische vormen van parkinsonisme.

### 27.1.6 Behandeling

De farmacotherapeutische behandeling voor de motorische verschijnselen bestaat voornamelijk uit het zo goed mogelijk corrigeren van het tekort aan dopamine in de hersenen. De belangrijkste middelen zijn daarbij levodopa en dopamineagonisten. Daarnaast zijn er enkele middelen die indirect het dopaminemetabolisme beïnvloeden of die invloed hebben op de door het dopaminetekort veroorzaakte disbalans met andere neurotransmitters.

Er zijn echter ook farmacotherapeutische behandelopties voor de comorbiditeit, zoals cholinesteraseremmers voor de parkinsondementie, antidepressiva voor de stemmingsstoornissen en diverse medicamenten voor de autonome disfuncties en slaapproblemen.

#### Medicamenten voor de motorische verschijnselen van de ziekte van Parkinson

- levodopa met decarboxylase- en/of COMT-remmer (entacapon, tolcapon)
- dopamineagonisten (pramipexol, ropinirol, rotigotine, apomorfine)
- glutamaat-antagonist (amantadine)
- anticholinergica (trihexyfenidyl) (trihexyfenidyl)
- MAO-B-remmers (selegiline, rasagiline)



Tot op heden is de medicamenteuze therapie van de ZvP symptomatisch. Van geen enkel medicijn is aangetoond dat het een beschermend effect heeft op afstervende neuronen (*neuroprotectie*).

Het effect van dopaminerge therapie op bewegingsarmoede en rigiditeit is goed, op de rusttremor wisselend, op de houdingsinstabiliteit en op de meeste niet-motorische verschijnselen gering tot afwezig.

Behandeling bij de ZvP vraagt om een multidisciplinaire aanpak, waarbij ook een rol voor paramedici zoals de fysiotherapeut (Mensendieck- of Cesartherapie), logopedist (spraak- en slikproblemen), diëtist en ergotherapeut (hulpmiddelen) is weggelegd.

### **Behandelstrategieën voor de motorische symptomen**

Het doel van de medicamenteuze behandeling is het optimaal functioneren van de patiënt. Het moment waarop wordt besloten te starten met symptomatische farmacotherapie hangt af van de functiebeperkingen die de patiënt ten gevolge van de motorische symptomen van de ziekte ervaart. Daarnaast kunnen ook niet-motorische symptomen, zoals depressie of dementie, een reden zijn te starten met symptomatische farmacotherapie.

De standaard symptomatische therapie voor de ZvP is al meer dan 50 jaar levodopa. Levodopa is de precursor van dopamine, een van de neurotransmitters die deficiënt zijn bij de ZvP. Levodopa wordt omgezet in dopamine. Om de perifere omzetting van levodopa te voorkomen, wordt een perifere decarboxylaseremmer toegevoegd (carbidopa of benserazide). Hierdoor neemt de concentratie levodopa die de bloed-hersenbarrière passeert toe en nemen de perifere dopaminerge bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en orthostatische hypotensie, af.

Na de introductie van levodopa zijn sinds de jaren '80 van de vorige eeuw verschillende dopamineagonisten beschikbaar gekomen. Het grote voordeel van dopamineagonisten is de langere halfwaardetijd, waardoor een langere werkingsduur mogelijk is. Dopamineagonisten hebben echter een minder sterk effect op het dopaminerge systeem, waardoor ze meestal hooguit enkele jaren als monotherapie gegeven kunnen worden, waarna combinatie met het krachtiger werkende levodopa nodig is. Dopamineagonisten geven in vergelijking met levodopa vaker bijwerkingen, zoals hallucinaties, hypotensie, impulscontrolestoornis of een toegenomen slaperigheid overdag. De kans op bijwerkingen door dopamineagonisten is groter naarmate de leeftijd van de patiënt met de ZvP toeneemt. Oudere patiënten hebben een hoger risico op bijwerkingen in aanwezigheid van cognitieve stoornissen, autonome disfunctie, polyfarmacie en andere comorbiditeit.

Voor alle middelen geldt dat moet worden gestreefd naar de laagst mogelijke dosering waarmee een goed klinisch effect wordt bereikt. Als patiënten ondanks het gebruik van optimale doseringen van een medicament een toename van de symptomen ervaren, kunnen medicamenten worden gecombineerd.

Het voortschrijden van de ZvP is geassocieerd met het optreden van zogenaamde *responsfluctuaties*. Dit zijn schommelingen in de klinisch waarneembare reactie op dopaminerge medicatie. De patiënt merkt dan dat de medicatie een bepaalde werkingsduur heeft en daarna is uitgewerkt. Hierbij treden dan weer de typische parkinsonverschijnselen op, zoals stijfheid, traagheid of tremor. De fase waarin de medicatie goed werkt, wordt *on-fase* genoemd; de fase waarin de medicatie onvoldoende of zelfs geheel niet werkt *off-fase*. In het begin zijn deze fluctuaties voorspelbaar, omdat ze optreden aan het einde van de werkingsduur van de ingenomen medicatie. Hiertoe moeten ook de parkinsonsymptomen worden gerekend die optreden gedurende de nacht of in de vroege ochtend (bijv. bij de zogeheten *early-morning dystonia* of *early morning-offs*).

Nog weer later in het beloop kunnen ook onvoorspelbare fluctuaties optreden die niet meer zijn te koppelen aan de inname momenten van medicatie, de zogeheten *at random-responsfluctuaties*. Naast deze *on-off*-fluctuaties kunnen patiënten ook een overmaat aan beweging vertonen, de zogenaamde *peak-dose-dyskinesieën*. Deze dyskinesieën zijn vaak gekoppeld aan een piekconcentratie van het betreffende middel.

De medicamenteuze behandeling van patiënten met de ZvP in een latere fase van de aandoening is complex en vraagt om maatwerk voor de individuele patiënt. Bij meerdere onvoorspelbare *off*-fases per dag kan er gestart worden met parenterale continue infusie van de dopamineagonist apomorfine (dat oraal toegediend direct vrijwel geheel door de lever wordt afgebroken) of met continue intraduodenale toediening van levodopa/carbidopa door middel van een PEG-sonde. Ook kan overgegaan worden tot *diepe hersenstimulatie* (► par. 27.4).

### **Behandelingsopties bij cognitieve stoornissen**

Bij het optreden van cognitieve stoornissen zijn de volgende behandelingen wenselijk of soms noodzakelijk:

- stoppen van middelen zoals amantadine, selegiline en zo nodig van dopamineagonisten (kunnen hallucinaties verergeren);
- voorschrijven van een atypisch antipsychoticum (clozapine (pas op voor agranulocytose), of quetiapine);
- voorschrijven van een cholinesteraseremmer, indien er sprake is van een parkinsondementie (alleen rivastigmine is hiervoor formeel geregistreerd).

Antipsychotica zoals haloperidol, risperidon en olanzapine zijn ook in het geval van ernstige verwardheid/psychose gecontra-indiceerd bij patiënten met de ZvP, vanwege het dopamine-antagonistische effect, hetgeen tot een ernstige toename van parkinsonisme leidt.

### **Beloop en prognose**

Het beloop bij de ZvP is gemiddeld langzaam progressief, maar de variatie in symptomen en beloop is enorm. Niettemin is er een groep patiënten bij wie de ziekte relatief

goeddaardig verloopt. De progressie is meestal minder uitgesproken zolang tremor het belangrijkste symptoom blijft. Bij het spontaan verdwijnen van tremor ontstaat er vaak een toename van de hypokinetisch-rigide symptomen. Dit gaat gepaard met een snellere achteruitgang, wat zich onder andere uit in een toename van cognitieve problemen en vallen.

## 27.2 Atypische vormen van parkinsonisme

Er zijn verschillende atypische vormen van parkinsonisme, waarbij de presentatie van de klinische verschijnselen, het meer progressieve beloop en de reactie op dopaminerge medicatie niet passen bij de diagnose ZvP. Elk atypisch beeld heeft eigen kenmerkende symptomen die voor de diagnose ZvP. Vooral aanvullende beeldvorming (met MRI en PET) kan bij deze patiënten helpen om tot de juiste diagnose te komen.

In [tab. 27.1](#) staat een overzicht atypische vormen van parkinsonisme.

### 27.2.1 Vasculair parkinsonisme

Met CT en MRI zijn duidelijke relaties tussen vasculaire beschadiging en parkinsonisme aangetoond. Hypertensie is daarbij de belangrijkste risicofactor. Klinisch is er vooral sprake van een zogeheten *lower-body* parkinsonisme. Hierbij komt tremor minder frequent voor en staan loopstoornissen met kleine pasjes en met een doorgaans verbreed gangspoor voorop. Daarnaast worden er vaak andere verschijnselen gevonden, die niet bij de ZvP horen, ([tab. 27.1](#)) en zijn cognitieve stoornissen vaak al in een vroege fase aanwezig. Natuurlijk kan het zijn dat patiënten met de ZvP ook vasculaire cerebrale afwijkingen hebben. Als er alleen sprake is van vasculair parkinsonisme is er geen respons op levodopa.

### 27.2.2 Medicamenteus parkinsonisme

Dit wordt vooral veroorzaakt door klassieke antipsychotica en bepaalde calciumkanaalblockers (zoals flunarizine en cinnarizine). Het parkinsonisme door antipsychoticagebruik (en bij het gebruik van bepaalde anti-emetica zoals metoclopramide en cisapride) berust op blokkade van de dopaminereceptor, terwijl het mechanisme bij het gebruik van calciumkanaalblockers niet goed is opgehelderd.

Een zeldzaam maar levensbedreigend syndroom met onder meer ernstige rigiditeit, dat optreedt kort na het starten of verhogen van antipsychotische medicatie, is het maligne neuroleptica syndroom ([par. 30.7](#)).

Natriumvalproaat en lithium kunnen ten slotte ook medicamenteus parkinsonisme veroorzaken.

### 27.2.3 Multisysteematrofie

Dit is een sporadisch voorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door parkinsonisme en autonome, cerebellaire en piramidale stoornissen, in elke denkbare combinatie. Evenals de ZvP behoort MSA tot de synucleopathieën. Er zijn twee hoofdtypen te onderscheiden: *MSA-c* is in [par. 26.3.4](#) besproken. *MSA-p* is de variant waarbij vooral parkinsonisme optreedt. Bij *MSA-p* is er in het begin vaak nog een redelijke respons op levodopa, die met het voortschrijden van de ziekte steeds minder wordt. In de vroege stadia is het vaak lastig om het onderscheid te maken met de ZvP. Verschijnselen die minder goed bij de ZvP en beter bij MSA passen zijn: het vroeg optreden van vallen, het optreden (naar voren hangen van het hoofd), een ongewone tremor, het optreden van axiale of orofaciale dyskinesieën of dystonie, en een typische hoge, dysfone, geknepen stem. Beeldvorming (MRI, FDG-PET-scan) kan helpen bij het stellen van de diagnose.

Later wordt het beeld duidelijker door het optreden van ernstige autonome stoornissen (orthostatische hypotensie, sfincterstoornissen, stoornissen van zweet- en speekselproductie), eventueel cerebellaire en eventueel piramidale verschijnselen. De orthostatische hypotensie kan ernstige vormen aannemen en is te verbeteren door bloeddrukverhogende medicijnen, in combinatie met extra inname van zout en het gebruik van steunkousen tot aan de lies. MSA is voor de patiënt en zijn omgeving een ontluisterend ziektebeeld door de toenemende handicap en afhankelijkheid van de omgeving. De levensverwachting is gemiddeld 9 jaar na het debuut van de klachten.

### 27.2.4 Progressieve supranucleaire parese

Progressieve supranucleaire parese (PSP) is een neurodegeneratieve aandoening, waarbij rigiditeit (vooral in de romp en de nekspieren) gepaard gaat met typische oogbewegingsstoornissen en ernstige houdingsinstabiliteit. Frequent vallen is een vroeg symptoom. De blikparese treedt vooral op in het verticale vlak en het onvermogen om naar beneden te kijken kan zeer hinderlijk zijn. Niet alleen de besturing van de oogbewegingen ([par. 6.2.3](#)) maar ook die van de bulbair spieren is gestoord. Hierdoor treden pseudobulbair ([par. 6.6](#)) spreek- en slikstoornissen op. Neuropathologisch vindt men afwijkingen die doen denken aan de ziekte van Alzheimer. In astrocyten en oligodendrocyten worden verschillende soorten insluitlichaampjes gezien met stapeling van het eiwit *tau*, een eiwit dat betrokken is bij het handhaven van het cytoskelet. Daarom noemt men PSP, *tauopathie*, net als de ziekte van Alzheimer ([par. 28.5](#)), frontotemporale dementie ([par. 28.7](#)) en corticobasale degeneratie ([par. 27.2.5](#)). PSP-patiënten reageren vrijwel nooit op levodopa. Het is belangrijk op tijd maatregelen te treffen, zoals het aanbrengen van een PEG-sonde bij progressieve slikproblemen.

■ Tabel 27.1 Atypische vormen van parkinsonisme

vorm van parkinsonisme	klinische kenmerken	aanvullend onderzoek	beloop	reactie op levodopa
vasculair parkinsonisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>– parkinsonisme vooral aan onderlichaam</li> <li>– zelden tremor</li> <li>– vaak schuifelende loopstoornis</li> <li>– extra symptomen: pseudobulbair, piramidaal en cerebellair</li> <li>– cognitieve stoornissen in vroege fase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MRI-scan toont lacunaire infarcten in de basale ganglia, infarcten in de frontale kwabben of uitgebreide witte stoflaesies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stapsgewijs of sluipend</li> <li>– soms acuut door infarct van de basale kernen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– geen respons (geen presynaptisch dopaminerg defect)</li> </ul>
medicamenteus parkinsonisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>– parkinsonverschijnselen zijn vaker symmetrisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FDOPA-PET-scan: geen presynaptisch dopaminerg defect</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– deel van de patiënten houdt parkinsonverschijnselen na staken van de behandeling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– niet van toepassing: medicijn in kwestie wordt gestaakt</li> </ul>
multisysteem-atrofie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– parkinsonisme met autonome stoornissen of cerebellaire stoornissen</li> <li>– piramidale stoornissen komen voor</li> <li>– cognitieve stoornissen komen weinig voor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– MRI-scan toont soms pontocerebellaire atrofie</li> <li>– FDOPA-PET-scan toont presynaptisch dopaminerg defect</li> <li>– FDG-PET-scan toont bilateraal putaminaal hypometabolisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– progressief: gemiddelde overleving 9 jaar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– bij 40 % van de patiënten tijdelijk effect</li> </ul>
progressieve supranucleaire parese	<ul style="list-style-type: none"> <li>– rigiditeit vooral van romp en nekspieren</li> <li>– verticale blikparese</li> <li>– primitieve reflexen (▶ par. 4.2.2)</li> <li>– houdingsinstabiliteit</li> <li>– frequent vallen vroeg in het beloop</li> <li>– frontale demencie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FDOPA-PET-scan toont presynaptisch dopaminerg defect</li> <li>– FDG-PET-scan toont bifrontaal corticaal hypometabolisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– progressief</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– meestal geen reactie op levodopa</li> </ul>
corticobasale degeneratie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– sterk asymmetrisch</li> <li>– ledemaat leidt eigen leven en wordt niet herkend als 'eigen' (<i>alienlimb</i>)</li> <li>– myoclonieën</li> <li>– frontale demencie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FDOPA-PET-scan toont asymmetrisch presynaptisch dopaminerg defect</li> <li>– FDG-PET-scan toont contralateraal hypometabolisme van basale ganglia en frontopariëtale cortex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– progressief: gemiddelde overleving 8 jaar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– meestal geen reactie op levodopa</li> </ul>

## 27.2.5 Corticobasale degeneratie

*Corticobasale degeneratie (CBD)* wordt gekenmerkt door een opvallend asymmetrisch beeld. De patiënten hebben grote problemen met het gebruik van één ledemaat of lichaamshelft. Dit wordt veroorzaakt door uitgesproken diepe gevoelsstoornissen, waardoor uiteindelijk een apraxie ontstaat (► par. 8.3). Het lijkt of dit ledemaat een eigen leven leidt en als zodanig steeds minder door de patiënt als eigen wordt ervaren ('*alien limb*'). De patiënt schakelt de betreffende arm en hand steeds minder in bij de dagelijkse activiteiten; op den duur is er vaak sprake van een nutteloze arm. Alle hoofdkenmerken van parkinsonisme kunnen in de aangedane helft voorkomen. Daarnaast komen vaak myoclonieën voor die op te wekken zijn door externe stimuli. Ook bij deze aandoening kunnen een blikparese en uitgesproken frontale problematiek voorkomen, met uiteindelijk frontaalkwabdementie. Bij MRI-onderzoek worden in de beginstadia van de ziekte geen afwijkingen gevonden, maar op den duur ontstaat er asymmetrische atrofie in de frontopariëtale gebieden.

## 27.3 Hyperkinetische bewegingsstoornissen

De hyperkinetische bewegingsstoornissen *tremor*, *dystonie*, *myoclonus*, *chorea* en *tics* worden gekenmerkt door een overmaat aan onwillekeurige bewegingen. Afhankelijk van de soort bewegingsstoornis (vaak het fenotype genoemd) kan het gaan om trillen of schokken, wringende of draaiende bewegingen, een dansend patroon of stereotype bewegingen die soms tijdelijk onderdrukt kunnen worden. Bij een patiënt die zich met zo'n 'teveel aan bewegingen' presenteert, is het belangrijk om eerst te kijken om welke soort bewegingsstoornis het gaat: welke bewegingsstoornis staat op de voorgrond? Dit bepaalt namelijk de diagnostische strategie. Een aantal hyperkinetische bewegingsstoornissen is goed te onderzoeken met klinisch-neurofysiologisch onderzoek, zoals EMG (► par. 3.6) of EEG (► par. 3.7). Ook is er soms indicatie voor een MRI-scan van de hersenen, met name om de basale kernen in beeld te brengen. Tot slot hebben relatief veel hyperkinetische bewegingsstoornissen een erfelijke basis en kan het dus zinvol zijn om genetisch onderzoek te doen.

### 27.3.1 Tremor

*Tremor* is een bewegingsstoornis die wordt gekenmerkt door ongewild trillen of beven. Het gaat om een ritmische, oscillerende beweging van een lichaamsdeel. Allerlei lichaamsdelen kunnen ongewild trillen. Meestal gaat het om de handen, het hoofd, de benen, of de stem. Men kan zich wel voorstellen dat een ernstige tremor grote invloed kan hebben op het dagelijks leven van de patiënt. Dat geldt zowel voor de beroepsuitoefening (denk aan een chirurg met tremor van de handen) als voor het sociale leven (veel

mensen hebben negatieve connotaties van zenuwachtigheid of alcoholisme bij tremor). Het is goed hiervan tijdens de anamnese een indruk te krijgen, met het oog op doelen voor de latere behandeling. Daarnaast moet gevraagd worden naar het effect van alcohol op het trillen, of er een grote invloed is van fysieke inspanning of sporten en of er meer mensen in de familie zijn met een tremor. Deze informatie kan namelijk aanknopingspunten opleveren voor de diagnose (► tab. 27.2).

Tremor kan voorkomen als losstaand fenomeen (geïsoleerde tremor), of samen met andere neurologische symptomen (gecombineerde tremor) zoals bradykinesie (bijv. bij de ZvP), cerebellaire verschijnselen (► H. 25), dystonie (► par. 27.3.2) of perifere neuropathieën (► H. 13). Een algemeen neurologisch onderzoek waarin al deze aspecten aan bod komen, is dus noodzakelijk.

Daarnaast is het van belang bij het neurologisch onderzoek te kijken naar de zogenaamde activerende condities, oftewel, in welke situaties de tremor optreedt.

Men spreekt van *rusttremor* wanneer de tremor aanwezig is bij volledige ondersteuning van het betreffende ledemaat in ontspannen toestand (bijv. op schoot of op de stoelleuning). Een *posturale* of *houdingstremor* ontstaat wanneer een bepaalde positie tegen de zwaartekracht in wordt ingenomen (bijv. uitgestrekte armen). Een *intentietremor* wordt gezien tijdens een gerichte beweging, die toeneemt bij het naderen van het doel. Men gebruikt ook wel de term *kinetische tremor* voor elke tremor die tijdens een willekeurige beweging optreedt. Het is nuttig de activerende condities goed te onderzoeken, aangezien dit een aanwijzing kan vormen om welk tremorsyndroom het gaat (► tab. 27.2). Simpele spreekkamertechnieken voor het beoordelen en vastleggen van de ernst van de tremor bestaan uit het laten schrijven van een zin en het tekenen van een spiraal.

Daarnaast wordt gekeken wat het effect van afleiding is door het geven van een eenvoudige opdracht, zoals een rekensom. Ook kan gezocht worden naar aanknopingspunten voor een functionele tremor (► par. 27.3.6).

Een *essentiële tremor* is de meest voorkomende bewegingsstoornis, met een prevalentie van 3.000 tot 4.000 per 100.000 bij mensen jonger dan 60 jaar. In Nederland zijn er ongeveer een half miljoen mensen met essentiële tremor. Bij de helft van hen komt de tremor familiair voor. Het gaat om een bilaterale houdingstremor van handen of armen. Ook het hoofd of de stem kunnen meedoen. Bij de helft van de patiënten neemt de tremor af na één tot twee glazen alcoholgebruik, maar doorgaans is dat effect van korte duur met een *rebound*fenomeen de volgende ochtend. De familiale (autosomaal dominant overervende) essentiële tremor treedt vaak in de adolescentie al op. Ondanks dat het zo'n veel voorkomende erfelijke aandoening is, zijn er nog geen oorzakelijke genen bekend die essentiële tremor kunnen veroorzaken. De medicamenteuze behandeling bestaat uit niet-selectieve bètablokkers (zoals propranolol), primidon, gabapentine of topiramaat. Als deze middelen niet helpen, kunnen *diepe hersenstimulatie* of eenzijdige *letseloperatie* (► par. 27.4) van de thalamus overwogen worden.

Tabel 27.2 Klinisch overzicht van tremoren

type tremor	invloed rust	invloed houding	invloed intentie	fenotype
essentieel	+	++	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bilateraal</li> <li>- meer in actie dan in rust</li> <li>- beter door alcoholinname</li> <li>- positieve familieanamnese</li> </ul>
versterkt fysiologisch	-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- distaal (vingers)</li> <li>- vaak uitlokkende factor: inspanning, sport, medicatie</li> </ul>
Parkinson	++ <sup>a</sup>	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- asymmetrisch</li> <li>- re-emergent</li> <li>- erger bij cognitieve inspanning</li> </ul>
Holmes	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proximale</li> <li>- unilateraal</li> <li>- relatief traag (5 Hz)</li> <li>- irregulaire grote bewegingen</li> <li>- cerebellaire, dystone of hersenstamverschijnselen</li> </ul>
dystoon	-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dystone houding handen of hoofd</li> <li>- schokkerig aspect</li> <li>- afhankelijk van precieze houding</li> <li>- <i>sensory trick</i></li> </ul>
functioneel	+	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>- entrainment (▶ par. 27.3.6)</li> <li>- afleidbaarheid</li> <li>- plots begin</li> </ul>
orthostatisch	-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aan de benen bij staan, aan de armen bij leunen</li> <li>- hoogfrequent (14 Hz) daardoor moeilijk zichtbaar</li> <li>- patiënt voelt zich onzeker/onvast bij staan</li> </ul>

<sup>a</sup> geldteltremor.

Een *versterkte fysiologische tremor* is een fijnslagige tremor die onder normale omstandigheden overal in het lichaam optreedt en die versterkt wordt door bijvoorbeeld fysieke inspanning en optreedt als bijwerking van bepaalde medicijnen. Veel voorkomende medicamenteuze veroorzakers zijn sympathicomimetica (zoals bronchodilatoren bij astma), antidepressiva of lithium, anti-epileptica (vooral natriumvalproaat), immunosuppressiva (bijv. na orgaantransplantatie) en sommige vormen van chemotherapie. Ook hyperthyreoïdie kan een versterkt fysiologische tremor veroorzaken.

Van de gecombineerde tremorsyndromen is tremor bij de ZvP het bekendste voorbeeld. Er is dan naast tremor ook bradykinesie en eventueel rigiditeit (▶ par. 27.1.2). Een ander bekend, maar veel zeldzamer gecombineerd tremorsyndroom, is de *Holmes-tremor*. Bij dit syndroom ontstaat na een beschadiging in de hersenstam, de thalamus of het cerebellum een unilaterale tremor (zie ▶ tab. 27.2), in combinatie met hersenstamverschijnselen of cerebellaire symptomen. Ook combinaties met dystonie of ataxie komen voor en wijzen op bepaalde oorzaken, zoals de *ziekte van Wilson* (▶ par. 27.3.2) of het met het fragiele X-geassocieerd tremor-ataxiesyndroom (zie ook ▶ par. 29.3.4) die met MRI-scans en genetisch onderzoek worden aangetoond. Deze voorbeelden laten zien dat het bij de gecombineerde tremorsyndromen vaak loont om beeldvormend onderzoek

van de hersenen of genetisch onderzoek te doen, terwijl dit bij de geïsoleerde tremorsyndromen niet zinvol is.

Bij de behandeling van tremor is het belangrijk eerst eventuele onderliggende oorzaken aan te pakken, bijvoorbeeld door het stoppen van de medicatie die de tremor veroorzaakt of het behandelen van hyperthyreoïdie. De symptomatische behandeling van tremor is in eerste instantie medicamenteus, met propranolol of anti-epileptica. Per medicijn neemt bij ongeveer de helft van de patiënten de tremor met 50 % af. Helaas is van tevoren moeilijk te voorspellen welk medicijn bij een individuele patiënt het beste effect zal hebben. Behandeling met botulinetoxine-injecties in de nekspieren kan helpen tegen tremor van het hoofd, vooral als het om een dystone hoofdtremor gaat (▶ par. 27.3.2).

Een tremor in het kader van de ZvP wordt anders behandeld (▶ par. 27.1.6).

Wanneer de tremor erg hinderlijk is en het effect van medicatie onvoldoende is, kan behandeling met diepe hersenstimulatie ingezet worden (zie ▶ par. 27.4).

### 27.3.2 Dystonie

De bewegingsstoornis *dystonie* komt voort uit een verstoord aanspanning van de spieren vanuit verkeerde aansturing vanuit de hersenen. Er is sprake van continue of

intermitterende spiercontracties die leiden tot abnormale bewegingen en/of houdingen. Aan de patiënt zie je onwillekeurige draaiende, wringende, stereotype bewegingen die zeer hinderlijk kunnen zijn in het dagelijks leven.

Dystonie wordt ingedeeld op basis van het verdelingspatroon. De belangrijkste groepen zijn de *focale dystonieën* die in één lichaamsdeel, zoals de nek, de ogen, de mond, de stembanden, hand of voet voorkomen. Dit komt meestal voor bij patiënten rond de middelbare leeftijd. Daarnaast is er de *gegeneraliseerde dystonie* waarbij de dystonie voorkomt in ten minste de romp en twee ledematen of verspreid over het hele lichaam. Deze vorm komt vooral voor bij dystonie die begint op de kinderleeftijd.

Op basis van het verdelingspatroon en de beginleeftijd kan een inschatting gemaakt worden van de (waarschijnlijke) oorzaak, namelijk verworven, genetisch of idiopathisch. Dystonie door cerebrale parese is het belangrijkste voorbeeld van verworven dystonie. Een aanwijzing voor een genetische oorzaak is een jonge beginleeftijd. Een goede strategie bij een patiënt met dystonie met vroege beginleeftijd is om eerst te zoeken naar verworven oorzaken, en wanneer deze niet gevonden worden genetisch onderzoek te doen. Bij een late beginleeftijd, dus vooral bij de focale dystonieën, wordt vaak geen aantoonbare oorzaak gevonden (idiopathisch).

### Gegeneraliseerde dystonie

*Gegeneraliseerde dystonie* die begint tijdens de kindertijd of adolescentie is vaak genetisch bepaald. Het eerste bekende dystonie-gen wordt DYT-TOR1A genoemd en veroorzaakt een autosomaal dominante ziekte die meestal vóór het 25<sup>e</sup> levensjaar begint. De dystonie begint meestal aan een hand of een voet, met geleidelijke uitbreiding over het lichaam, waarbij ook de rompspieren meedoen. De behandeling van erfelijke gegeneraliseerde dystonie is symptomatisch met medicatie. Wanneer dit onvoldoende helpt kan diepe hersenstimulatie uitkomst bieden. Sinds de ontdekking van DYT-TOR1A in de jaren '90 van de vorige eeuw zijn er meer dan twintig nieuwe dystonie-genen beschreven en in de komende jaren zullen er vast nog meer volgen.

Een zeldzame maar goed behandelbare oorzaak van gegeneraliseerde dystonie is de zogenaamde *doparesponsieve dystonie*, veroorzaakt door een enzymdefect in de aanmaak van dopamine. Het gaat om een vroeg in het leven optredende dystonie (leeftijd 4 tot 8 jaar, soms in 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> decade) die vrijwel altijd in de voeten begint. Dit leidt tot frequent vallen. Doorgaans zijn er ook milde hypokinetisch-rigide verschijnselen. Opvallend zijn de wisselingen, de dystonie komt in de loop van de dag en is na een middagslaapje weer weg. De diagnose mag niet gemist worden, omdat er een zeer goede reactie is op levodopa.

De *ziekte van Wilson* is een oorzaak van gegeneraliseerde dystonie die voorkomen kan worden bij snelle behandeling. Het is een zeldzame autosomaal recessieve ziekte, die wordt veroorzaakt door een abnormale stapeling van koper in de lever (levercirrose), het corpus striatum (lenskern) en de cornea (*ring van Kayser-Fleischer*).

Het begin is sluipend, meestal tussen het 10<sup>e</sup> en 30<sup>e</sup> levensjaar met dystonie en soms ook tremor en rigiditeit. Ook psychiatrische verschijnselen kunnen het debuut van deze aandoening vormen. De neurologische verschijnselen worden vaak voorafgegaan door symptomen van een leveraandoening, maar bij ongeveer 40 % van de patiënten begint de ziekte met neurologische verschijnselen. Bij iedere jonge patiënt met een bewegingsstoornis, zeker wanneer dystonie vooropstaat, moet aan de mogelijkheid van de ziekte van Wilson worden gedacht, omdat het om een behandelbare aandoening gaat. De diagnose wordt gesteld op de klinische verschijnselen, in combinatie met een verlaagd ceruloplasmine-gehalte in het bloed en een verhoogde koperuitscheiding in de urine. Bij MRI-onderzoek is er een afwijkende signaalintensiteit in de basale kernen te zien door koperstapeling. Omdat het een erfelijke aandoening is, wordt vaak ook genetisch onderzoek gedaan en is het belangrijk dat de familie door een klinisch geneticus gecounseld wordt. Ook deze ziekte kan worden behandeld en daarom is stellen van de diagnose van belang.

### Focale dystonie

Focale dystonie komt veel vaker voor dan gegeneraliseerde dystonie. In Nederland zijn er ongeveer 10.000 patiënten met focale dystonie. Voor focale dystonie wordt minder vaak een oorzaak gevonden. Zoals gemeld begint deze op latere leeftijd (40 jaar tot 50+).

*Torticollis spasmodica (scheefhals)*, ook wel *cervicale dystonie* genoemd, is de meest voorkomende focale dystonie. Het hoofd wordt, soms schoksgewijs, naar opzij wordt gedraaid, vaak gecombineerd met een zekere latero-, retro- of anteflexie. Een opvallend verschijnsel is de mogelijkheid om door aanraking van een deel van het lichaam de dystonie tijdelijk op te heffen (*de geste antagonistique of sensory trick*). Zo kunnen patiënten hun abnormale hoofdstand corrigeren door een lichte aanraking van hun vinger tegen de kin of wang. Deze trucs worden door de patiënt zelf ontdekt en verschillen van patiënt tot patiënt. De oorzaak van torticollis is onbekend. Torticollis komt bij ongeveer 8.000 patiënten in Nederland voor. De behandeling bestaat uit injecties met botulinetoxine in de meest actieve spieren.

*Blefarospasme* begint vaak met een toegenomen oogknipperfrequentie, een geïrriteerd gevoel in de ogen en fotofobie. Geleidelijk treden perioden met spasmen van de musculus orbicularis oculi op, aanvankelijk vaak eenzijdig. De aandoening kan zeer ernstige vormen aannemen, zodat de patiënt vrijwel functioneel blind is. Soms treden ook dystone bewegingen van de onderste aangezichtsspieren op. Men spreekt dan van het *syndroom van Meige*. De aandoening komt vooral tussen het 50<sup>e</sup> en 70<sup>e</sup> jaar voor, er zijn ongeveer 1.500 patiënten in Nederland. De oorzaak van blefarospasme is onbekend. Blefarospasme is iets anders dan *hemifaciale spasme* (► par. 16.2.7), waarbij neurovasculaire compressie van de nervus facialis leidt tot eenzijdige contracties van door die zenuw geïnnerveerde gelaatsmusculatuur.

De andere focale vormen van dystonie zijn zeldzaam. Zo is er *oromandibulaire dystonie* het onwillekeurig openen, sluiten of zijwaarts trekken van de mond, met aanspannen van het platysma en dystone bewegingen van de mond en de gelaatsspieren (grimassen) en dysfone spraak, een ongecontroleerde adductie of abductie van de stembanden, waardoor het stemgeluid geknepen en kreunend wordt.

Ten slotte de *taakspecifieke dystonie*, waarvan de schrijfkramp de meest voorkomende is. Hierbij ontstaan er onwillekeurige contracties in de spieren van de vingers, hand en onderarm tijdens het schrijven. Bij sommige patiënten treedt de stoornis alleen tijdens het schrijven op, bij anderen ontstaat ook uitbreiding naar andere handelingen. Ook de focale dystonie die bij musici of sporters optreden, zoals de zwabbervoet bij schaatsers, is een taakspecifieke dystonie. Alle focale dystonies kunnen met botulinetoxine injecties behandeld worden, vaak met wisselend succes.

Een veelvoorkomende oorzaak voor verworven dystonie is *antipsychotica-gebruik*. Antipsychotica kunnen, naast parkinsonisme, ook andere bewegingsstoornissen veroorzaken, zoals tremor en acuut of pas later optredende dystonie. De acute dystonie kan met zeer alarmerende verschijnselen gepaard gaan, zoals torticollis, trismus, laryngeale spasmen en een extreme dwangstand van de ogen (*oculogyre crisis*). Acute dystonie treedt vooral bij jonge patiënten op, bijvoorbeeld enkele uren na inname van een anti-emeticum. Door een parenteraal toegediend anticholinergicum (biperideen) verdwijnen deze imponerende verschijnselen meestal snel. Na langdurig gebruik van antipsychotica of antihistaminica kunnen (vaak blijvende) extrapiramidale verschijnselen optreden, de zogeheten *tardieve dyskinesieën*. Deze bestaan vooral uit onwillekeurige mond- en tongbewegingen (*fly catcher's tongue*), maar de bewegingsstoornis kan zich uitbreiden naar de extremiteiten. De frequentie van optreden van tardieve dyskinesieën bij chronische gebruikers van antipsychotica is hoog (> 20 %) en de behandeling is moeilijk, zeker wanneer continuering van de antipsychotische behandeling nodig is.

### Aanvalsgewijze dystonie

Hyperkinetische bewegingsstoornissen, en dan met name dystonie, kunnen ook in aanvallen optreden. Dit heet *paroxysmale dyskinesie*. De meest voorkomende vorm is de *paroxysmale kinesiogene dyskinesie*. Het woord kinesiogeen wil zeggen dat de aanvallen worden uitgelokt door beweging. Vooral abrupte bewegingen, zoals ineens opstaan, kunnen een aanval veroorzaken. De aanvallen duren kort (seconden tot minuten) maar kunnen frequent optreden, wel tientallen keren per dag. De eerste klachten ontstaan meestal voor het 20<sup>e</sup> levensjaar. De andere vormen zijn extreem zeldzaam: de *paroxysmale inspanningsgebonden dyskinesie* en de *paroxysmale niet-kinesiogene dyskinesie*. Paroxysmale dyskinesie is meestal een aandoening die in de familie voorkomt en er zijn meerdere meestal autosomaal dominant overervende genen bekend die de aandoening kunnen veroorzaken. Genetisch onderzoek kan de diagnose daarom veelal bevestigen. De kinesiogene aanvallen zijn over het algemeen goed te behandelen met anti-epileptica.

### 27.3.3 Myoclonieën

*Myoclonieën* zijn onwillekeurige, plotse, kortdurende schokachtige spiercontracties. De meeste mensen zullen bekend zijn met fysiologische myoclonieën in de vorm van de hik en inslaapmyoclonieën. Er is een verscheidenheid aan mogelijke oorzaken van myoclonieën, die zowel verworven als genetisch kunnen zijn. Myoclonieën kunnen op verschillende locaties in het zenuwstelsel ontstaan: zowel corticaal, als subcorticaal (vanuit de basale kernen of de hersenstam) als in de perifere zenuwen. Het is handig te proberen de myoclonieën naar dit zogeheten 'anatomisch substraat' in te delen, omdat dit helpt in de zoektocht naar een oorzaak en een behandeling.

*Corticale myoclonieën* komen vaak multifocaal of generaliseerd voor. Ze worden vooral gezien in het gelaat en de distale ledematen, omdat dit de delen van het lichaam zijn met de grootste corticale representatie. Ze kunnen spontaan optreden, maar nemen duidelijk toe bij actie. Ook kunnen corticale myoclonieën soms uitgelokt worden door bijvoorbeeld op de aangedane hand te tikken (stimulus-responsief). Deze myoclonieën worden positief genoemd, daarnaast bestaan er *negatieve myoclonieën* die vanuit de cortex komen. Men ziet ze wanneer een patiënt een bepaalde houding aanneemt en die steeds schoksgewijs niet volhoudt omdat de spiertonus kort wegvalt (*asterixis*): men ziet dat bijvoorbeeld bij een uitgestrekte arm of in het bovenbeen van een staande patiënt. Oorzaken van corticale myoclonieën zijn metabole stoornissen (bijv. hyperthyreoïdie, lever- of nierfalen, of elektrolytstoornissen) en medicamenten (o.a. anti-epileptica, antipsychotica, antidepressiva, antibiotica, enz.). Ook neurodegeneratieve aandoeningen zoals multisysteematrofie of corticobasale degeneratie (► par. 27.2) en de prionziekte van *Creutzfeldt-Jakob* (► par. 28.9) kunnen gepaard gaan met corticale myoclonus. Verder zijn er diverse zeldzame genetische oorzaken voor corticale myoclonus.

*Subcorticale myoclonieën* lijken op corticale myoclonieën, maar treden ook meer proximaal in de ledematen op en dat leidt tot een typisch aanspanningspatroon.

De myoclonieën die gezien worden bij patiënten na een postanoxisch coma na reanimatie zijn vaak een combinatie van subcorticale en corticale myoclonieën. Hetzelfde geldt voor myoclonieën bij een *anti-NMDA-receptorencefalitis* (zie ► par. 23.7).

In de diagnostiek van myoclonieën kan klinisch neurofysiologisch onderzoek van grote waarde zijn. De duur van de myoclonieën kan met EMG bepaald worden. Ook kan een relatie tussen corticale activiteit in het EEG gekoppeld worden aan myoclonieën in het EMG, waarmee dan een corticale oorzaak is aangetoond.

Andere diagnostische stappen zijn het doen van bloedonderzoek naar metabole stoornissen en een MRI-cerebrum, wanneer een medicamenteuze oorzaak is uitgesloten. Als hieruit geen oorzaak naar voren komt, kan genetisch onderzoek ingezet worden, zeker bij patiënten met een jonge beginleeftijd en langzame progressie.

De behandeling van myoclonieën richt zich in eerste instantie op de onderliggende oorzaak, zoals het stoppen van bepaalde medicatie, de correctie van metabole stoornissen of de behandeling van auto-immuunaandoeningen. Symptomatische behandeling van myoclonieën gebeurt meestal met anti-epileptica, waarbij levetiracetam en natriumvalproaat eerste keuze zijn bij corticale myoclonieën, en clonazepam de eerste keuze is bij subcorticale myoclonieën.

### Overmatige schrikreacties

*Hyperekplexia (startle disease)* kan worden opgevat als een syndroom met een bijzondere vorm van myoclonus. Het is een zeldzame, meestal autosomaal overervende aandoening, die gekenmerkt wordt door het optreden van overmatige schrikreacties op stimuli, met name geluiden. De schrikreactie kan gevolgd worden door een kortdurende algehele verstijving, die zo snel kan optreden, dat patiënten kunnen vallen. Aangezien de armen bij zo'n schrikreactie ook verstijfd zijn, kunnen deze patiënten niet goed afweren, waardoor ze bij het vallen op hun gezicht terecht komen. Ze hebben vooral in hun 1<sup>e</sup> levensjaar een duidelijk toegenomen axiale stijfheid, die daarna geleidelijk verdwijnt. Deze stijfheid en schrikkerigheid kunnen zo ernstig zijn dat ze adequaat drinken in de weg zitten; het is daarom belangrijk dit syndroom bij baby's met voedingsproblemen te herkennen. Hyperekplexia komt in families voor en kan veroorzaakt worden door een aantal verschillende genetische afwijkingen. Een lage dosering clonazepam kan de motorische schrikreflex verminderen en heeft ook een gunstig effect op de stijfheid; veel patiënten hebben hier veel baat bij.

#### 27.3.4 Chorea

*Chorea* kenmerkt zich door continue aanwezige, abrupte, onvoorspelbare bewegingen. Vaak ontstaat er een danserig patroon en de dokter die de patiënt tegenover zich ziet denkt, 'zit nou toch eens stil'. Wanneer deze gedachte opkomt is de kans groot dat sprake is van chorea. Een ander kenmerk is dat de choreatische bewegingen soms worden geïntegreerd in doelgerichte bewegingen, bijvoorbeeld het veelvuldig herschikken van het kapsel of de bril. Patiënten hebben niet altijd veel last van de bewegingen.

De bekendste aandoening die gepaard gaat met chorea is de *ziekte van Huntington* (■ fig. 27.2). Dit is een autosomaal dominant overerfelijke ziekte met een sluipend begin tussen het 30<sup>e</sup> en 45<sup>e</sup> levensjaar. De prevalentie in Nederland is ongeveer 8 per 100.000. Naast chorea komen er bij de ziekte van Huntington meestal karakterveranderingen en gedragsstoornissen voor. Daarop volgen motorische stoornissen met chorea en dementie. Depressie, angst, achterdocht, slechte impulscontrole, verslaving, dwanggedachten, wanen en hallucinaties komen veel voor, met vaak grote

wisselingen in het beeld. Alle patiënten vermageren. De ziekteduur is gemiddeld 20 jaar, maar kan meer dan 40 jaar bedragen. Bij ongeveer 5 % van de patiënten begint de ziekte vóór het 20<sup>e</sup> levensjaar. Bij deze *juvenile vorm* verloopt de ziekte snel progressief, waarbij een hypokinetisch-rigide syndroom vooropstaat. Ook hier zijn er vaak ernstige gedragsproblemen.

Het pathologisch-anatomisch beeld wordt gedomineerd door ernstige hersenatrofie, in het bijzonder van de nucleus caudatus, het putamen en de globus pallidus.

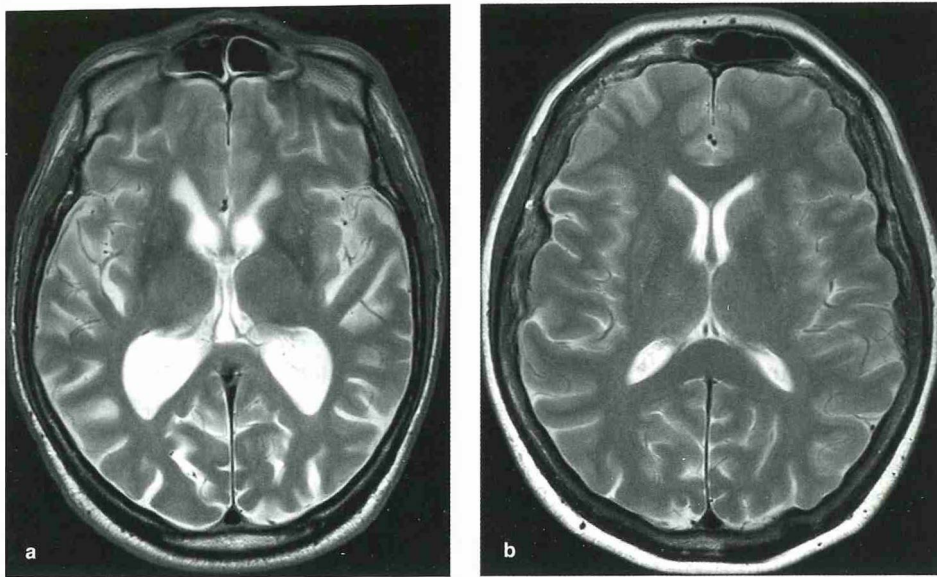
Behandeling van de ziekte van Huntington is symptomatisch met dopamineantagonisten zoals tiapride, pimozide of haloperidol. Ook kan de presynaptische heropname van dopamine geremd worden met tetrabenazine. Dat houdt in dat de productie van dopamine afneemt. Hierdoor wordt de chorea onderdrukt, maar de dementie is niet te beïnvloeden. Antidepressiva en anxiolytica kunnen nodig zijn bij de behandeling van de psychische stoornissen.

Het gen voor de ziekte van Huntington is gelokaliseerd op chromosoom 4 (4p16.3) en bestaat uit een abnormaal lange herhaling (*repeat*). Met genetisch onderzoek kan de diagnose gesteld worden. Naarmate het aantal repeats uitgebreider is, treedt de ziekte eerder op (*anticipatie*). Dit is vooral het geval bij overerving via de vader. De mogelijkheid om de genafwijking aan te tonen bij nog asymptomatische familieleden is niet zonder psychologische gevolgen. Deze moeten goed worden ingeschat en besproken. Om die reden verloopt het genetische onderzoek bij asymptomatische familieleden altijd via een afdeling klinische genetica.

De *chorea van Sydenham* is een subacuut optredende aandoening, vooral bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 15 jaar. Meisjes zijn driemaal zo vaak aangedaan als jongens. De aandoening komt tegenwoordig vrijwel niet meer voor, maar was vroeger de meest voorkomende vorm van chorea en werd ook wel *Sint-Vitus-dans* genoemd. Het betreft een vaak eenzijdig voorkomende, meestal lichte chorea met een spontaan geleidelijk herstel in de loop van enkele maanden. Men ziet soms een recidief in de zwangerschap (*chorea gravidarum*) en tijdens gebruik van orale anticonceptiva. Meestal is er een streptokokkeninfectie aan voorafgegaan.

Een bijzonder vorm van chorea is *ballisme* (► par. 5.1.2). Het gaat daarbij om repetitieve, grote bewegingen van de proximale ledematen. Ballisme komt meestal eenzijdig voor (*hemiballisme*). De slaande bewegingen kunnen zo heftig zijn dat ze tot uitputting leiden. De oorzaak is meestal een infarct in de contralaterale nucleus subthalamicus. Overige oorzaken van ballisme zijn metabole stoornissen (hyperglykemie), medicatie (fentanyl, levodopa, corticosteroiden), infecties (hiv, toxoplasmose, tbc), metastasen en andere vormen van cerebrale beschadiging (stereotactische ingrepen). Antipsychotische medicatie, natriumvalproaat en clonazepam zijn vaak effectief. In het geval van een infarct zijn deze medicijnen doorgaans maar tijdelijk nodig, omdat de verschijnselen na dagen tot weken meestal spontaan uitdoven.





■ **Figuur 27.2** MRI-hersenen van een man van 69 jaar met de ziekte van Huntington. (a) Transversale T2-gewogen opname met een opvallende atrofie van de nucleus caudatus. Hypo-intens aspect van een deel van het putamen en globus pallidus bij ijzerdeposities. Verder globale atrofie. (b) MRI-hersenen van een gezond persoon van dezelfde leeftijd ter vergelijking

### 27.3.5 Tics

*Tics* zijn onwillekeurige, plotselinge, kortdurende, vaak repetitieve en doorgaans stereotiepe bewegingen, die tijdelijk te onderdrukken zijn. Tics worden geclassificeerd op basis van vorm (*motorische en vocale tics*) en complexiteit (*enkelvoudige en complexe tics*)

De meest voorkomende tic is de oogknipper. Tics worden gekenmerkt door het optreden van meestal onaangename sensaties, zoals kriebel, druk, steken of pijn in een bepaald gedeelte van het lichaam, gevolgd door een motorische beweging om deze sensaties op te heffen. Patiënten voelen de tic aankomen en er is vaak een gevoel van opluchting zodra de tic uitgevoerd is. Het is vaak mogelijk de tics enkele minuten te onderdrukken, waarna ze in alle hevigheid naar voren komen. Vocale tics kunnen bestaan uit het zeggen van woorden of het maken van geluiden, bijvoorbeeld kuch- of snuifgeluiden. Enkelvoudige tics beperken zich tot één spier of spiergroep (knippen met de ogen, schudbewegingen met het hoofd, tong uitsteken), terwijl complexe motorische tics leiden tot handelingen, zoals het aanraken van andere personen en een draaideur vijfmaal rondlopen alvorens de winkel binnen te gaan. Enkelvoudige fonetische tics bestaan bijvoorbeeld uit kuchen of blafgeluiden, terwijl complexe fonetische tics kunnen bestaan uit het (dwangmatig) nazeggen van anderen (*echolalie*) of het hardop uiten van obsceniteiten (*coprolalie*).

Tics vormen op de kinderleeftijd de meest voorkomende bewegingsstoornis. Ongeveer 8 tot 10 % van de kinderen op de schoolleeftijd (jongens: meisjes = 3:1) heeft tijdelijk optredende tics. Tics komen en gaan. Meestal verdwijnen de tics tijdens de adolescentie; in de blijvende gevallen neemt

doorgaans de ernst af tijdens volwassenheid. Tics komen vaak familiair voor, maar een genetisch defect is tot nu toe niet aangetoond.

Het *syndroom van Gilles de la Tourette (GTS, maladie des tics)* is een chronisch ticsyndroom, waarbij zowel motorische als vocale tics voorkomen. GTS begint voor het 18<sup>e</sup> levensjaar en de prevalentie is 50 tot 500 per 100.000. Naast het optreden van tics is er vaak sprake van gedragsafwijkingen en stemmingsstoornissen, die voor de GTS-patiënt vaak een groter lijden vormen dan de tics zelf. De belangrijkste gedragsproblemen zijn aandachtsstoornissen (*attention deficit hyperactivity disorder, ADHD*), dwangverschijnselen (*obsessief-compulsieve stoornis*) of agressief gedrag en angst- en stemmingsstoornissen. Hoewel er meestal wordt gesproken van dwangverschijnselen, zoals het frequent moeten controleren of het gas uit is, gaat het bij patiënten met Gilles de la Tourette veel meer om *drangverschijnselen*, het niet kunnen weerstaan van impulsen die van binnenuit of van buitenaf komen. Een voorbeeld van drang is het vertonen van roekeloos gedrag of plotselinge automutilatie met een schaar die op tafel ligt en waaraan geen weerstand kan worden geboden.

Er is vaak geen behandeling nodig voor de tics. Dit hangt af van hoeveel last de patiënt ervan heeft en wat de emotionele of sociale impact is. Wanneer de tics geen problemen geven en geen activiteiten belemmeren, heeft een patiënt vaak voldoende aan goede uitleg, ook aan zijn of haar omgeving. Cognitieve gedragstherapie is een behandelingsmogelijkheid voor tics. Deze therapie richt zich op bewustzijnstraining en het ontwikkelen van alternatieve reacties op de drang die leidt tot een tic. Wanneer cognitieve gedragstherapie alleen niet genoeg helpt, kunnen

medicijnen overwogen worden, zoals clonidine, clonazepam, anxiolytica en antipsychotische medicatie. Bij volwassenen met ernstige Tourette-symptomen die onvoldoende op medicatie reageren, wordt soms diepe hersenstimulatie (► par. 27.4) als behandeling gekozen.

### 27.3.6 Functionele bewegingsstoornissen

*Functionele bewegingsstoornissen* komen veel voor en bestaan in allerlei varianten. De patiënt heeft last van onwillekeurige bewegingen die worden veroorzaakt door een functiestoornis in de hersenen. Er is echter is geen schade in het zenuwstelsel, de hersenen interpreteren de signalen vanuit het lichaam niet goed en reageren anders dan normaal. Er kan sprake zijn van schokken, trillen, zich herhalende bewegingen, standsafwijkingen van de ledematen, verhoogde spierspanning of loopproblemen. Kortom, feitelijk alle in dit hoofdstuk beschreven bewegingsstoornissen kunnen ook veroorzaakt worden door een *functionele neurologische stoornis* (FNS, ► par. 4.4).

Factoren die maken dat patiënten gevoelig zijn voor het krijgen van een functionele bewegingsstoornis zijn bijvoorbeeld een ernstige ziekte doormaken op jonge leeftijd, of een ouder hebben met een functionele stoornis. Ook weten we dat uitlokkende factoren bij functionele stoornissen lichamelijk kunnen zijn, zoals een ongeluk of flauwvallen. Het kunnen ook psychische factoren zijn, zoals hevig schrikken, een paniekaanval krijgen of een emotioneel stressvolle situatie doormaken. Soms is het helemaal niet duidelijk wat de uitlokkende factor is.

Factoren die een functionele stoornis in stand houden, zijn bijvoorbeeld overbelasting, of soms juist te weinig beweging, waardoor de conditie verslechtert. Bezorgdheid over de diagnose kan de klachten ook gedeeltelijk in stand houden. Gelukkig gaan veel functionele symptomen vanzelf over. Helaas is dat niet altijd het geval en worden symptomen chronisch.

Een deel van de patiënten ervaart veel stress, depressie of angstklachten. Deze lijken voornamelijk het gevolg te zijn van de lichamelijke klachten, niet de oorzaak. Ook komen bij mensen met een functionele bewegingsstoornis vervelende ervaringen of psychische problemen in het verleden voor. Bij sommige patiënten zijn psychische problemen mogelijk een aanlegfactor of een instandhoudende factor. Dit is echter maar bij een klein deel van de patiënten het geval en dat is de reden dat de term 'psychogene bewegingsstoornissen' verlaten is. Iedereen kan een functionele stoornis krijgen, zoals op basis van bovenstaande factoren duidelijk zal zijn. Tot slot moet voor alle duidelijkheid opgemerkt worden dat het hier niet gaat om patiënten die een ziekte simuleren met het oog op aandacht of ander persoonlijk gewin.

De diagnose functionele bewegingsstoornis wordt gesteld op basis van positieve symptomen bij het neurologisch onderzoek. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van het feit dat

aandacht voor de klacht de functionele symptomen vaak doet toenemen, terwijl mentale of fysieke afleiding maakt dat de symptomen minder worden of zelfs tijdelijk volledig verdwijnen. We noemen dit *afleidbaarheid*. Veel gebruikte testen zijn mentale opdrachten zoals 'serial sevens', waarbij de patiënt hardop hoofd rekent: 100-7-7-7- enz. Dit leidt de aandacht af van bijvoorbeeld het trillen of schokken, waardoor de bewegingsstoornis zichtbaar afneemt of onderbroken wordt. De afleidbaarheid kan ook onderzocht worden door de patiënt een bewegingsopdracht te geven. Een voorbeeld hiervan is de patiënt met een hand of een voet ritmisch te laten tikken. Hierbij kan het gebeuren dat de bewegingsstoornis aan de contralaterale zijde afneemt of verdwijnt. Bij patiënten met een functionele tremor kan tijdens deze opdracht *entrainment* optreden: hierbij wordt het ritme waarin met de ene hand getikt wordt overgenomen door de tremor in de andere hand.

De hiervoor genoemde positieve aanknopingspunten helpen bij het stellen van de diagnose, maar zijn daarnaast ook nuttig om te gebruiken in de behandeling. Door zichzelf af te leiden of door een bewegingstaak uit te voeren waarvan de bewegingsstoornis afneemt of stopt krijgen patiënten weer controle over hun bewegingen. Zo trainen ze als het ware hun hersenen opnieuw totdat de functionele stoornis verdwenen is. Soms maken patiënten dit zich verrassend snel eigen wanneer het hen getoond wordt en is geen verdere behandeling nodig. Vaker echter moet de behandeling voortgezet worden door een speciaal getrainde fysiotherapeut, die van dezelfde technieken gebruikmaakt.

Functionele bewegingsstoornissen kunnen snel herstellen als de diagnose vroeg gesteld wordt. Als de stoornis echter al lang bestaat, is het veel moeilijker om de behandeling te laten slagen. Een tijdige en duidelijke diagnose, gevolgd door passende behandeling, is daarom van groot belang.

### 27.4 Diepe hersenstimulatie

Voor zowel hypo- als hyperkinetische bewegingsstoornissen is behandeling met *diepe hersenstimulatie* (*deep brain stimulation*, DBS) mogelijk. Dit is een therapie waarbij elektroden in de basale kernen worden geplaatst die daar met elektrische pulsen bewegingen kunnen stimuleren of afremmen.

Diepe hersenstimulatie vindt plaats via een zogenaamde stereotactische ingreep. Dat wil zeggen dat met behulp van een frame op het hoofd met behulp van een driedimensionaal coördinatenstelsel de precieze plaats van de elektrodes binnen de hersenen bepaald kan worden. De behandeling kan dubbelzijdig worden toegepast. De stimulator zelf wordt onderhuids op de borst geïmplanteerd, of in de buikholte.

Deze behandeling wordt het meest toegepast bij patiënten met de ZvP, bij tremoren en bij dystonie, maar ze is ook effectief voor patiënten met myoclonus en tics. Diepe hersenstimulatie wordt overwogen als de klachten toenemen en medicatie niet of niet meer voldoende helpt, of als patiënten de medicatie vanwege bijwerkingen niet meer kunnen verdragen.

27 Bij de ZvP bestaat er een indicatie voor stereotactische ingrepen indien er ernstige responsfluctuaties aanwezig blijven, ondanks optimale farmacotherapie, of bij een ernstige tremor die onvoldoende reageert op medicatie. Voorafgaand aan de ingreep worden de indicatie en de mogelijke contra-indicaties met een team van neurologen, neurochirurgen, psychiaters en neuropsychologen besproken.

Net als bij andere operaties kunnen ook tijdens of na de diepe hersenstimulatie bijverschijnselen optreden. Meestal gaat het om lichte, tijdelijke klachten de eerste dagen na de operatie, zoals verwardheid of geringe zwakte van bijvoorbeeld een arm of been. Soms gaat het spreken wat moeilijker of zijn er balansstoornissen. Daarnaast bestaat er een kleine kans dat er na de operatie een infectie ontstaat. Een ernstige complicatie, zoals een hersenbloeding, komt zelden voor. Er zijn ook verschijnselen die langere tijd na de diepe hersenstimulatie kunnen optreden, zoals problemen met de spraak.

Een andere behandelmogelijkheid is het aanbrengen van een klein letsel in de thalamus of de globus pallidus. Dit wordt gedaan met een ander soort elektrode dan bij diepe hersenstimulatie. De *thalamotomie* is vooral een geschikte optie bij patiënten met een ernstige tremor, als de symptomen duidelijk asymmetrisch zijn. De *pallidotomie* is geïndiceerd voor patiënten met ernstige eenzijdige hyperkinesieën. Deze zogeheten *letseloperaties* kunnen alleen enkelzijdig uitgevoerd worden om te voorkomen dat er bijwerkingen optreden zoals problemen met spreken of slikken. Een enkelzijdige operatie betekent ook dat alleen klachten aan één kant van het lichaam kunnen worden behandeld. Voor sommige patiënten is deze eenmalige ingreep echter een voordeel, omdat er geen uitgebreide nacontroles nodig zijn, zoals bij diepe hersenstimulatie.