
Progressieve Supranucleaire Verlamming. Interventie middels acetylcholineesteraseremmer?

Auteurs: Harmke Nijboer, Paul L. J. Dautzenberg

Samenvatting

Progressive supranucleair verlamming (PSP) is een zeldzame, ernstige progressieve neurologische aandoening met complexe symptomatologie. Wij beschrijven een 3-tal casussen, die in de periode 2005-2008 zijn vervolgd. Ondanks de aanwezigheid van internationale criteria sinds 1996, zijn de diagnosestelling en behandeling nog steeds moeilijk. In deze drie casussen is gekozen voor rivastigmine; redenen daarvoor worden kort toegelicht. Onder het gebruik van rivastigmine zijn cognitieve stoornissen nauwelijks toegenomen. Meer onderzoek hiernaar lijkt aangewezen.

Progressive supranuclear palsy: acetylcholinesterase-inhibitor a possible therapy?

Abstract

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a serious neurologic disease which is seldom diagnosed due to its complexity. In 1996 international diagnostic criteria were developed by a group of experts, the diagnosis remains complicated. We describe three cases, which were followed in the period 2001-2008. In these case reports we elaborate on the therapeutic use of rivastigmine. During off-label rivastigmine use, patients showed minimal further cognitive decline, specifically with respect to frontal defects. However, larger studies and trials are necessary to explore the effects of rivastigmine in patients with PSP

Kernwoorden: acetylcholinesterase remmer, behandeling, cognitieve stoornis, progressieve supranucleaire paralyse

Keywords: Cognitive impairment, Progressive supranuclear palsy, Therapy

Inleiding

Op de valpolikliniek van de afdeling klinische geriatrie worden wij met enige regelmaat geconfronteerd met progressive supranucleair palsy (PSP), een langzaam progressieve neurologische aandoening, gepaard gaand met een parkinson(isme), visusstoornissen en cognitieve stoornissen met frontale kenmerken waarvoor geen geregistreerde behandeling bestaat. Verschillende overwegingen maken dat bij deze patiënten off-label behandeling met rivastigmine, een acetylcholinesterase remmer, kan worden overwogen. Op de valkliniek in het Jeroen Bosch ziekenhuis worden jaarlijks ongeveer 300 patienten gescreend. Wij presenteren de casussen van drie patiënten die via een dergelijke poli met PSP zijn gediagnosticeerd.

Ziektegeschiedenissen

Patiënt A, een 74-jarige zelfstandig wonende gehuwde vrouw, wordt door haar huisarts verwezen met klachten van toenemende traagheid en vallen sinds 2 jaar. In verband met parkinsonisme (bradykinesie, rusttremor van de rechter hand), milde orthostase met balansstoornissen en valangst, wordt op de valpolikliniek de waarschijnlijkheidsdiagnose ziekte van Parkinson gesteld en gestart met L-dopamine (Sinemet). Een MRI hersenen laat matige corticale atrofie en forse leucauriosis zien. Screenend neuropsychologisch onderzoek laat een cognitieve screening test (CST) zien van 20/20, maar de fluency, kloktekening en het ziekte-inzicht zijn gestoord. Een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (NPO) toont afwijkingen op de volgende domeinen: een vertraagd werktempo, beneden gemiddeld geschatte intelligentie, milde begripsstoornissen en

duidelijke stoornissen in uitvoerende controle functies. Ondanks de gestarte behandeling blijft patiënte geregeld vallen en in toe nemende mate moeite vertonen met het heffen van de ogen en het formuleren van haar taal. De geconsulteerde neuroloog bevestigt een verticale blikparese en bouwt zonder problemen de 187,5 mg L-dopamine af. Een Dopamine Transporter Scan (DaT-scan) toont een gestoorde opname in het putamen en nucleus caudatus rechts meer dan links passend bij mogelijke PSP. De diagnose PSP met subcorticale frontale kenmerken wordt gesteld en dit leidt tot een uitvoerig familieberaad. De vitale echtgenoot dringt aan op "welke behandeling, waar dan ook!". Hierop wordt gestart met off-label rivastigmine volgens maandelijks oplopend schema tot een dosis van 2x 6mg. Zes maanden na start rivastigmine wordt amantadine (2 maal daags 200 mg) toegevoegd in verband met apathie. Patiënte gaat in ¾ jaar langzaam achteruit met vooral toename van de rigiditeit. De cognitieve symptomen blijven globaal stabiel (CST 17,5/20), zonder frontale gedragsproblemen. Twee jaar na het eerste contact met patiënte wordt zij opgenomen wegens een acuut CVA met een hemiparese links. Zij overlijdt enkele maanden later thuis aan de gevolgen van een verslikpneumonie.

Patiënt B, een zelfstandig wonende gehuwde 74- jarige man, wordt door zijn neuroloog verwezen met sinds 4 jaar loopstoornissen, zonder afwijkingen op de MRI hersenen en door een oogarts geobjectiveerde gezichtsveld beperking sinds 6 maanden. Tevens heeft hij klachten van apathie en sedert 2 jaar milde cognitieve stoornissen met woordvindstoornissen. Tijdens het neurologisch onderzoek wordt, behoudens afhankende oogleden leidend tot tranen, geen afwijkingen opgemerkt. Tijdens het psychiatrisch onderzoek valt een gebrek aan ziektebesef op, ondanks een maximale CST score van 20/20, een normale kloktekening en Meander, een test die visuoconstructieve vaardigheden meet. In loop van een half jaar gaat de mobiliteit verder achteruit. Zijn echtgenote geeft aan dat hij de gehele dag in de stoel doorbrengt, vaak met gesloten ogen. Hij wordt verwezen naar een academisch ziekenhuis alwaar bradykinesie, een asymmetrisch verhoogde tonus, een mimiek-arm gelaat en een verticale blikparese worden geconstateerd. De diagnose luidt een waarschijnlijke PSP en hij start met in totaal 250 mg L-dopamine therapie. Een jaar later reageert patiënt onvoldoende op in totaal 2 mg haloperidol bij een delier na een pertrochantere femur fractuur ten gevolge van een val. Op de off-label combinatie risperdone en rivastigmine verbleekt het delier. Revalidatie vindt plaats in een somatisch verpleeghuis, alwaar de risperdone wordt afgebouwd, maar de 2x6mg rivastigmine gehandhaafd blijft. Tijdens poliklinisch vervolg is het delier geheel verbleekt en bedraagt de CST 17,5/20. Wel spreekt de patiënt traag en er is milde apathie. Ruim 1,5 jaar na het stellen van de diagnose overlijdt hij thuis aan een verslikpneumonie.

Patiënt C, een 64-jarige zelfstandig wonende weduwe, wordt door haar neuroloog verwezen met sinds 2 maanden vallen, bij M. Parkinson, waarvoor in totaal 187,5 mg L-dopamine. Patiënte is hetero-anamnestic trager geworden zonder geheugenklachten. Wel zijn er frontale gedragsstoornissen aanwezig zoals ontremming in eten. Tijdens het neurologisch onderzoek wordt een bradyfrenie vrouw gezien, met een vertraagde oogvolgbeweging, maar geen blikparese. Tijdens het psychiatrisch onderzoek is er een matig ziektebesef en inzicht. De CST bedraagt een score van 20/20. Aanvullend uitgebreid NPO toont slechts milde stoornissen aan. Een SPECT-scan laat een licht gestoorde dopamine D2 receptorstatus beiderzijds zien. De volgende maanden nemen de frontaal symptomen en parkinson verschijnselen toe. Een opname vindt plaats en L-dopamine wordt tot een dosis 3x 250 mg verhoogd zonder verandering in mobiliteit. Ter evaluatie van de gedragsstoornissen is zij bereid tot verlenging van opname bij de Ouderenpsychiatrie. Daar escaleert de situatie; ze kan zich niet aan de regels houden en slaat enkele verpleegkundigen. Er wordt persoonlijkheidsproblematiek geconstateerd, maar geen aanwijzingen voor een frontaal kwab dementie. De HMPAO hersenschorsperfusie-scan toont eveneens een normale frontale cortex aan, echter wel een matige perfusie van de basale kernen. In de maanden thuis gaat ze zichtbaar achteruit; ze valt dagelijks met forse hematomen tot gevolg. Er ontstaan klachten van dubbelzien, slikproblemen en er wordt een verticale blikparese geconstateerd. De diagnose waarschijnlijk PSP wordt gesteld en bevestigd door de geconsulteerde neuroloog. Een hernieuwd NPO toont nu uitval aan van de uitvoerende functies en afname in werktempo. Op de tweede MRI hersenen worden enkele kleine witte stof afwijkingen gezien en de DaT-scan toont een afname in het putamen met lateraliserende suggestie bij PSP. Er treden hallucinaties op en er wordt gestart met de combinatie rivastigmine patch (4,6 mg/24 uur) én quetiapine (12,5mg). Na 2 weken neemt de apathie en bradykinesie af en verdwijnen de hallucinaties. Inmiddels verblijft patiënte in een kleinschalig woonproject binnen een PG-verpleeghuis. De quetiapine werd volledig afgebouwd.

Bespreking

Progressieve supranucleaire verlamming is een ernstig, progressief neurologisch syndroom, waarvan de oorzaak onbekend is. De prevalentie wordt geschat op 6% tot 10% van de Parkinson patiënten en 6-7 gevallen per 100.000 en ontstaat meestal tussen het 50e en 60e jaar.^{1,2}

Diagnose

Het debuut van symptomen omvat traag looppatroon, vallen, vergeetachtigheid en dubbelzien.^{3,4} Voor patiënt A en C waren de traagheid en vallen het eerste symptoom. Patiënte B begon met loopstoornissen en visusklachten. Tabel 1 beschrijft de NINDS-SPSP criteria door middel van kernsymptomen en Tabel 2 de ondersteunende symptomen. Volgens deze criteria hadden patiënten A, B en C een waarschijnlijke PSP. Er bestaat voor de diagnose PSP geen specifiek aanvullend onderzoek, maar een MRI – cerebrum kan het zogenaamde penguin silhouette sign vertonen, dat ontstaat door een afname van de omvang van de hersenstam op een midsagitale doorsnede van de pons. Deze bevinding kan de diagnose ondersteunen.⁵

Tabel 1 NINDS-SPSP-criteria, de kernsymptomen.

A progressieve akinesie en rigide syndroom na het 40 ^{ste} jr.
B progressieve verticale supranucleair verlamming
C vertraging van de verticale saccades
D progressieve en prominente posturale instabiliteit leidend tot vallen in het 1 ^{ste} jaar van de ziekte.

Mogelijke PSP gekenmerkt door a + d en óf b óf c. Een waarschijnlijke PSP wordt beschreven als a + b en d en een definitieve PSP is een waarschijnlijke diagnose die ook histopathologisch bevestigd is. (Litvan, Humana Press, Atypical Parkinsonian Disorders 2005).

Tabel 2 Tabel 2 NINDS-SPSP-criteri, de ondersteunende symptomen

Ondersteunende symptomen
symmetrische akinesie
proximale rigiditeit
retrocollis of abnormale nekpositie
geen respons op L-dopatherapie
vroege slikklachten
cognitieve verslechtering in abstractievermogen en verbale fluencyfrontale gedragstoornissen

Oogproblemen. De oogproblemen beginnen met een stoornis van de geconjugeerde oogbewegingen en convergentiestoornissen, later een verticale blikparese. Kenmerkend voor deze blikparese is het 'poppekop' fenomeen: door onvermogen omhoog en omlaag te kijken krijgt een patiënt een starende blik en beweegt zijn gehele hoofd mee om goed te kunnen zien. Het belangrijkste kenmerk dat uiteindelijk leidt tot het stellen van de diagnose is de verticale blikparese, die in een meer gevorderd stadium van de ziekte optreedt, zoals bij al onze beschreven patiënten het geval is.^{6,7} Een verticale blikparese is echter niet uniek voor PSP en wordt in diverse andere ziektebeelden beschreven, zoals een infarct in de hersenstam,⁸ bij het syndroom van Creutzfeldt-Jakob,^{9,10} en bij Lewy Body dementie (LBD).^{11,12} Mede hierdoor wordt de diagnose 'progressieve supranucleaire verlamming' gemiddeld pas 3 jaar na het ontstaan van de eerste klachten gesteld.^{6,13}

Instabiliteit. De posturale instabiliteit wordt gekenmerkt door plotse vallen vaak achterover en wordt bij 96% van de PSP patiënten gezien.¹⁴ Het is te wijten aan de axiale rigiditeit van nek- en rompspieren waarbij het hoofd achterover gehouden wordt en de milde rigiditeit van ledematen.

Cognitieve stoornissen. De cognitieve problemen zijn beschreven als subcorticale frontale kenmerken, maar in slechts weinig literatuur wordt de term dementie syndroom genoemd.^{15,16}

Uitvoerig NPO bij PSP resulteren in een afname van abstract denken en verbale fluency, afgenomen uitvoerende functies zoals probleemoplossend denken en concept formatie. In het verloop van de cognitieve stoornissen ziet men motore perseveratie en frontale gedragsstoornissen zoals apathie ontstaan. Apathie, ontremming of depressie kan zelfs het eerste symptoom zijn waar patiënt zich mee presenteert.¹⁴ Het psychiatrisch profiel kan lijken op een frontaal syndroom gekenmerkt door lichte vergeetachtigheid, traag denken, emotionele labiliteit, concentratiestoornissen en persoonlijkheidsveranderingen.^{6,17} Patiënt A en B ontwikkelden beiden apathie gedurende het ziekteproces. Patiënt C onderschrijft de presentatie met frontale gedragsstoornissen en de verdenking FTD in het begin van het ziekteproces.

Behandeling en prognose

De prognose van PSP leidt tot ernstige invalidering met een mediane overleving na het verschijnen van de eerste symptomen van 6 jaar.¹⁴ Pneumonie, veelal als gevolg van aspiratie, is de meest voorkomende doodsoorzaak, zoals bij patiënten A en B. Er bestaat geen curatieve therapie. Op grond van de motorsymptomen worden anti-Parkinsonmiddelen gegeven; echter, ondanks hoge doseringen, zelden succesvol.¹⁸ Omdat er een verlaagde GABA-receptoren in de frontale cortex zijn aangetoond is er één studie uitgevoerd met de GABA-agonist zolpidem. In deze dubbelblinde studie (n=10) werd een significante verbetering geconstateerd in de verticale oogbewegingen en in de motore functies.¹⁹ Ook het cholinerge deficit speelt waarschijnlijk een belangrijk rol bij het ontstaan van PSP. Cholineacetyltransferase is een meetbare marker van cholinerge neuronale integriteit en is duidelijk verlaagd bij PSP patiënten.²⁰

Behandeling met cholinesteraseremmers is echter beperkt onderzocht. In een studie met donepezil (n=6) hadden de patiënten een MMSE score van 22.6 ± 3.4 bij een gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar. Patiënten kregen gedurende slechts drie maanden medicatie, maar NPO objectiveerde geen significante verbeteringen.²¹ Bij PSP zijn er voor zover wij weten geen studies of casereports met galantamine of rivastigmine verricht. In dit artikel zijn drie patiënten met PSP behandeld met rivastigmine. Een overweging om rivastigmine te geven ligt in het feit dat uitvoerende functies een gevarieerd functieproces omschrijven en veronderstelling is dat dit proces vooral gestoord kan zijn bij deficits in de frontaalkwab door een cholinerg tekort. Projecties van thalamische neuronen, die voornamelijk acetylcholineesterase bevatten, enerveren alle corticale gebieden. De butyrylcholineesterase activiteit is relatief hoog in de thalamische nuclei die projecteren op de frontale corticale structuren. Juist hierdoor zou door rivastigmine, dat ook een butyrylcholineesterase remming heeft, effect kunnen worden bereikt op het ontstaan van de frontale kenmerken.^{22,23} Patiënt A ontwikkelde geen frontale gedragsproblemen bij vrijwel intact cognitief functioneren, patiënt B kreeg milde apathie in de eind fase en patiënt C is nog in leven, maar de ontremming en hallucinaties verdwenen. Bij geen van deze drie patiënten werden bijwerkingen geconstateerd.

Conclusie

De diagnose PSP is een neurologische diagnose, die zelden juist gediagnosticeerd wordt doordat het een complexe presentatie betreft. Wij beschrijven een drietal casussen die gedurende de jaren 2001-2008 werden vervolgd. Ondanks de internationale criteria die in 1996 werden opgesteld blijft de diagnose moeilijk te stellen. In deze case reports tonen we voorzichtige stappen in de behandeling van PSP. Gedurende off-label rivastigmine gebruik zagen wij nauwelijks progressie in het cognitief falen en met name geen frontale ontremming optreden. Meer onderzoek naar deze indicatie is gewenst.

Auteurs

H. Nijboer

Klinisch geriater Afdeling Geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis

Klinisch geriater, Geheugen Centrum, Jeroen Bosch Ziekenhuis, s Hertogenbosch.

E-mail: h.nijboer@JBZ.nl

P. L. J. Dautzenberg

Afdeling geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis's Hertogenbosch

Klinisch geriater, Geheugen Centrum, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch.

Corresponderend auteur

e-mail: p.dautzenberg@JBZ.nl

Literatuurlijst

1. Lubarsky M and Juncos JL. Progressive supranuclear palsy: a current review. *Neurologist*. 2008 Mar;14(2):79-882
2. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):1-9.
3. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964;10333-59.
4. Friedman DI, Jankovic J, McCrary JA. Neuro-ophthalmic findings in progressive supranuclear palsy. *J Clin Neuro Ophthalmol*. 1992;12104-9.
5. Oba H, Yagishita A, Terada H et al New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2050-5.
6. Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steel-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1986;361005-
7. Tackmann W. Die progressive supranucleare Lahmung. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1992;811534-7.
8. Alemdar M, Kamaci S, Budak F. Unilateral midbrain infarction causing upward and downward gaze palsy. *J Neuroophthalmol*. 2006 Sep;26(3):173-6.
9. Huber FM, Bour F, Sazdovitch V et al Creutzfeldt-Jakob disease with slow progression. A mimicry of progressive supranuclear palsy. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2007;(2):125-30
10. Prasad S, Ko MW, Lee EB et al. Supranuclear vertical gaze abnormalities in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2007 Feb 15;253(1-2):69-72.
11. Clerici F, Ratti PL, Pomati S, Maggiore L, Dementia with Lewy bodies with supranuclear gaze palsy: a matter of diagnosis. *Neurol Sci*. 2005 Dec;26(5):358-61
12. Brett FM, Henson C, Staunton H. Familial diffuse Lewy body disease, eye movement abnormalities, and distribution of pathology. *Arch Neurol*. 2002 Mar;59(3):464-7.
13. Kristensen MO. Progressive supranuclear palsy – 20 years later. *Acta Neurol Scand*. 1985;71177-89.
14. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G et al Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):1-9. Review.
15. Maher ER, Smith EM, Lees AJ. Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;481234-
16. Perkin GD, Lees AJ, Stern GM, Kocen RS. Problems in the diagnosis of PSP (Steele-Richardson-Olszewski-syndrome). *Can J Neurol*. 1964;10333-59.
17. Ward C. Characteristics and symptom management of progressive supranuclear palsy: a multidisciplinary approach. *J Neurosci Nurs*. 2006 Aug;38(4):242-7. Review.
18. Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol*. 1993;16338-46.
19. Daniele A, Moro E, Bentivoglio AR. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):543-4.
20. Kasashima S, Oda Y. Cholinergic neuronal loss in the basal forebrain and mesopontine tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2003 Feb;105(2):117-24.
21. Fabbrini G, Barbanti P, Bonifati V et al Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand*. 2001 Feb;103(2):123-5.
22. Bullock R, Lane R Executive dyscontrol in dementia, with emphasis on subcortical pathology and the role of

butyrylcholinesterase. *Curr Alzheimer Res.* 2007 Jul;4(3):277-93.

23. Moretti R, Torre P, Antonello RM et al Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2003 Sep-Oct;18(5):265-72.