

Vroeg optredende symptomen van Dementie met Lewy Bodies: de waarde van de diagnose MCI-DLB en de mogelijke behandeling

Auteurs: M. Th. (Theo) Feitsma, Teus van Laar, Paul L. J. Dautzenberg

Samenvatting

Dementie met Lewy bodies (DLB) is een goed omschreven klinisch beeld. Voor patiënten met DLB kan behandeling met een acetylcholinesterase remmer (AChER) worden overwogen. De vraag is echter of patiënten die maar een deel van de symptomen tonen, in de literatuur aangeduid als MCI-DLB, ook behandeld zouden moeten worden en of deze behandeling de progressie van MCI-DLB naar DLB zou kunnen beïnvloeden.

Met behulp van twee casus wordt het klinische beeld geschetst van MCI-DLB volgens de meest recente inzichten en wordt vervolgens het positieve klinische effect van behandeling met rivastigmine (AChER) beschreven.

In de discussie wordt vervolgens ingegaan op de mogelijke waarde van de diagnose MCI-DLB en op de vraag of deze diagnose andere behandelconsequenties moet hebben dan de diagnose MCI-AD, waarbij momenteel volgens de consensus niet medicamenteus dient te worden behandeld met een AChER.

The possible value of diagnosing MCI-DLB and treatment options

Abstract

Dementia with Lewy Bodies (DLB) is a well-described clinical entity. DLB patients can be treated with acetylcholinesterase inhibitors (AChEI's). However, should we also treat patients who have but part of the symptoms and who are currently described as MCI-DLB? Will these MCI-DLB patients benefit from AChEI's in terms of direct effect on cognition and behaviour and final outcome? Two cases are presented to demonstrate the clinical features of MCI-DLB and the effect of treatment with rivastigmine (AChEI). The discussion then focuses on the possible value of diagnosing MCI-DLB and if this diagnosis should result in a different medication treatment than the diagnosis MCI-AD, for which AChEI medication is not recommended

Kernwoorden: MCI-AD, MCI-DLB, rivastigmine, vroegdiagnostiek

Keywords: MCI-AD, MCI-DLB, Rivastigmine

Dames en Heren,

Voor iedere arts die geconfronteerd wordt met patiënten met cognitieve stoornissen is het steeds weer de vraag of de patiënt op dat moment wel voldoet aan de criteria voor de diagnose dementie en indien dat het geval is, van welk type dementie er dan sprake is. Hierbij wordt het probleem vooral gevormd door die patiënten, die wel sommige typische kenmerken hebben maar niet volledig voldoen aan de diagnose van het betreffende subtype dementie. Voor deze categorie patiënten is de diagnose 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) voorgesteld. Bij patiënten, waarbij de cognitieve achteruitgang groter is dan op grond van leeftijd en opleidingsniveau mag worden verwacht, zonder dat deze directe invloed op hun dagelijks functioneren heeft, wordt dit aangeduid met de term MCI.^{1,3}

De diagnose MCI berust op de volgende pijlers: geheugenklachten, bij voorkeur bevestigd door een informant, gestoorde geheugenfunctie voor leeftijd en opleiding, overige cognitieve functies normaal, intacte ADL-functies, die dus (nog) niet past bij de diagnose dementie. Inmiddels is bekend dat 50% van deze patiënten binnen vijf jaar de ziekte van Alzheimer (AD) zal ontwikkelen.³ Ondertussen is uit onderzoek gebleken dat behandeling van deze groep MCI-AD patiënten met een acetylcholinesteraseremmer (AChER) het uiteindelijke beloop niet verandert maar dat er wel in het eerste jaar na behandeling verbetering kan optreden.⁴

Dementie met Lewy Bodies (DLB) komt bij ongeveer 5-10% van alle patiënten met een dementie voor.⁵ De criteria voor DLB zijn goed omschreven. Centraal staan cognitieve stoornissen die interfereren met de sociale of beroepsmatige functies. Daarnaast moet de patiënt tenminste twee van de drie volgende kernsymptomen hebben: sterk fluctuerende attentie, visuele hallucinaties en/of parkinsonisme.⁶ Daarnaast zijn er een aantal ondersteunende symptomen, zoals frequent vallen, syncope, tijdelijk verlies van bewustzijn, overgevoeligheid voor neuroleptica, wanen, REM slaap gerelateerde gedragstoornissen (RBD), depressie en niet-visuele hallucinaties.

De vraag is nu wat er gedaan moet worden als een patiënt niet volledig voldoet aan de hiervoor genoemde criteria voor de diagnose DLB maar wel serieuze symptomen heeft. Moet er dan bijvoorbeeld wel of niet een medicamenteuze behandeling gestart worden.

Recent is er een eerste goede poging gedaan om voor patiënten met een mogelijk

vroege vorm van DLB het begrip MCI te definiëren.⁷ Jicha et al. onderzochten een patiëntencohort van de Kentucky Alzheimer Disease Center en selecteerden een groep van 21 gevallen met MCI die tussen 1989 en 2006 klinisch waren vervolgd en waarbij post mortem ofwel DLB ofwel AD pathologie was vastgesteld (met uitsluiting van vasculaire pathologie). De inclusiecriteria voor deze populatie waren een minimum leeftijd van 65 jaar, afwezige cognitieve of neurologische stoornissen bij aanvang van de studie, bereidheid tot een jaarlijks algemeen intern, neurologisch en psychologisch onderzoek, en toestemming voor hersenobductie na overlijden. De neuropathologische post mortem bevindingen werden vervolgens gecorreleerd met de klinische gegevens die waren verzameld gedurende de follow up. Deze correlatie toonde een duidelijk verschil in zowel cognitieve als niet-cognitieve verschijnselen tussen de MCI-DLB groep en de MCI-AD groep. Vooral op een letter-fluency test scoorde de MCI-DLB groep slechter dan de MCI-AD groep, maar de MCI-DLB groep scoorde op een 'recall' geheugentest juist significant beter. Niet-cognitieve symptomen, zoals parkinsonisme, hallucinaties, wanen en achterdocht werden alleen in de MCI-DLB groep gezien in de predementiële ziekteperiode.

Hieruit blijkt dus, dat niet-demente patiënten met cognitieve klachten en tevens parkinsonisme of gedragsstoornissen zeer waarschijnlijk een Lewy body gerelateerd ziektebeeld hebben, en dat dit beeld goed van MCI-AD kan worden onderscheiden.

Hiermee is er een belangrijke eerste aanzet tot de definitie van MCI-DLB gegeven. Onderstaand worden twee casus gepresenteerd die passen binnen de definitie van MCI-DLB zoals gesuggereerd door bovenstaand onderzoek en die vervolgens zijn behandeld met een AChER.

Ziektegeschiedenissen

Casus 1

Patiënte A, een 80-jarige, gehuwde, zelfstandig wonende vrouw, met in de voorgeschiedenis cardiovasculair lijden en onder

andere een pacemaker, werd voor het eerst gezien op de geheugenpolikliniek in verband met een kortdurende periode van acute verwardheid negen maanden voor het eerste contact. Deze verwardheid werd veroorzaakt doordat haar echtgenoot voor haar ogen werd aangereken door een auto. De klachten die persisteerden bestonden uit piekeren en weinig concentratie, ook blijkend ten tijde van het onderzoek, terwijl patiënte ADL en BDL zelfstandig was, een goede mobiliteit had, en zelfs nog auto reed. Bij het lichamelijk onderzoek werd eenmalig een verhoogde bloeddruk van 142/110 mm Hg gevonden en een holosystolische soufflé graad II/VI met punctum maximum ter hoogte van de tweede intercostaalruimte rechts. Het oriënterend neurologisch en psychiatrisch onderzoek was ongestoord met een helder sensorium zonder fluctuaties en een normale score op screenende testen voor geheugen (Cognitieve Screenings Test 20/20) en stemming (Geriatric Depression Scale 1/15). Er leek sprake van een passagère aanpassingsstoornis en zij werd terugverwezen naar de huisarts.

Een jaar later werd patiënte teruggezien vanwege geheugenklachten, nachtelijke desoriëntatie, slaapwandelen en gedetailleerd dromen (niet beangstigend), waarbij ze af en toe schimmen in de kamer zag. Daarnaast functioneerde zij overdag nog redelijk goed maar rommelde wel met de medicatie en kon de verzorging van haar thuis revaliderende echtgenoot niet meer aan. Een CT-hersenen toonde een matige diffuse atrofie met leucoaraiosis. Het NPO toonde voldoende inprenting maar laaggemiddelde verwerking van onsamenhangende informatie, een lichte afname in complexe visuo-spatiele vaardigheden en duidelijke problemen in de executieve functies. Vanwege de nachtelijke onrust, de milde visuele hallucinaties en de problemen met de planning werd aan een vroeg stadium van DLB gedacht. Na overleg met patiënt en familie werd gestart met de acetylcholinesteraseremmer rivastigmine in een opbouwschema van 1.5 mg voor de nacht naar uiteindelijk 3dd3 mg. Hierop verdwenen het slaapwandelen en de visuele hallucinaties.

Na weer een jaar werd de dosis rivastigmine verder verhoogd naar 10.5 mg per dag in verband met het opnieuw optreden van heftige nachtelijke dromen. Tijdens de controle een maand later werd voor het eerst een milde rigiditeit aan de linker zijde gevonden. De geheugenfuncties waren formeel nog steeds boven de norm voor haar leeftijd. Een DAT-SPECT scan toonde een verlaagde activiteit in de nucleus caudatus en het putamen rechts, bij een normale activiteit links, wijzend op een presynaptisch dopaminerg defect, in dit geval suggestief voor de diagnose DLB. In het voorjaar van 2009 is patiënte in aansluiting aan een griep, gecompliceerd door een pneumonie vrij plotseling overleden. Obductie werd helaas niet verkregen.

Casus 2

Een 83-jarige zelfstandig wonende weduwe, met in de voorgeschiedenis cardiovasculair lijden, een pacemaker, een radiculair syndroom en twee maal een maagbloeding waarvoor een BII maagresectie, werd op de valpolikliniek gezien in verband met sinds acht maanden bestaande klachten van een zwalkend looppatroon, geheugenklachten en stemmingsstoornissen. Desondanks functioneerde ze nog steeds zelfstandig. Bij het algemeen intern onderzoek werden geen bijzonderheden waargenomen. Het neurologisch onderzoek toonde een instabiel looppatroon, een iets verbreed gangspoor en sensibele uitval in dermatoom S1 links, vooral in de voet, ontstaan na een radiculair syndroom S1. Het psychiatrisch onderzoek toonde een dysfore stemming met matig modulerend affect. Op de Cognitieve Screenings Test behaalde patiënte 17 ½ uit 20 punten en op de Geriatric Depression Scale had zij een afwijkende score van 6 uit 15. De MRI-scan van de hersenen toonde, naast gegeneraliseerde atrofie, meerdere kleine oude lacunaire infarcten in de capsula interna beiderzijds en tevens witte stof afwijkingen (Fazekas II) passend bij perfusiestoornissen. Het NPO liet evidente tekorten op het gebied van mentaal tempo, aandacht en de executieve functies zien. Er werden dus naast een depressie, aanwijzingen op de MRI gevonden voor vasculaire pathologie. Vanwege de stemmingsstoornis werd gestart met cipramil 1 dd. 20 mg.

Na drie weken werd patiënte opgenomen op de afdeling geriatrie in verband met toename van de depressieve stoornissen en nachtelijke visuele hallucinaties (waarbij onbekenden werden opgehangen) en tevens een natrium van 126 mmol/l. Hierop werd de cipramil gestaakt en werd gestart met 30 mg nortriptyline en 1 mg risperidon. De visuele hallucinaties verbeterden, evenals haar stemming. Patiënte kon met deze medicatie weer naar huis worden ontslagen.

Bij een controle 2 maanden later werden parkinsonistische symptomen gevonden en klaagde patiënte over duizeligheid. Hierop werd de risperidon gestopt en werd de nortriptyline vervangen door mirtazepine 30 mg. Het parkinsonisme verdween en de stemming bleef normofoor. Echter, patiënte gaf aan iedere nacht, als ze naar het toilet ging, op de grond webachtige

figuren te zien. Vanwege de milde cognitieve disfunctie, nog niet passend bij de diagnose dementie, werd gedacht een vroeg stadium van DLB, waarna in overleg met patiënte en familie werd gestart met 1.5 mg rivastigmine voor de nacht. Hierop verdwenen de visuele hallucinaties compleet, werd zij minder traag en actiever overdag. Enkele maanden later, in april 2009, nam het parkinsonisme weer toe en traden levendige dromen op bij een normofore stemming. Er was anamnesticch geen sprake geweest van een vasculair accident. Haar geheugenfunctie bleef nagenoeg stabiel. Na switchen van 1,5 mg rivastigmine capsule naar 4,6 mg rivastigmine pleister om 22.00 uur, verdwenen de levendige dromen. De diagnose LBD is bij deze patiënte nog altijd niet gesteld.

Bespreking

Beide casus tonen het natuurlijke beloop van patiënten met corticale Lewy body pathologie, zonder dat er in het begin al sprake is van een volledig uitgekristalliseerde DLB. In beide gevallen blijkt vooral het vroege optreden van visuele hallucinaties het denken in deze richting te sturen. De eveneens aanwezige, maar milde, cognitieve stoornissen waren onvoldoende om tot de diagnose DLB te komen. Ook het optreden van een depressie bij casus 2 was onvoldoende om hieraan te denken. In de praktijk blijkt het ook lastig te zijn om een fluctuerende aandacht te diagnosticeren, omdat daarvoor langduriger observaties nodig zijn, waarbij bijvoorbeeld een goede registratie van slaperigheid overdag plaats moet vinden, omdat dit een goede maat voor een aandachtsstoornis is.⁸ Bij beide casus was vervolgens het constateren van parkinsonisme, al of niet geluxeed door risperidon, een belangrijke factor in het stellen van de diagnose MCI-DLB.

Bij casus 2 is het snelle optreden van parkinsonisme na een relatief lage dosis risperidon een belangrijke bevinding. Enerzijds zegt dit iets over het grote risico op extrapiramidale stoornissen (EPS) door risperidon bij patiënten met een mogelijk Lewy body gerelateerde pathologie, gezien de hoge bindingsaffiniteit van risperidon voor dopamine-receptoren. Anderzijds kan dit een belangrijke aanwijzing zijn voor hypersensitiviteit voor anti-psychotica, zoals bekend is van DLB. Dit betekent, dat aan deze patiënten met het vroeg optreden van visuele hallucinaties bij voorkeur clozapine gegeven moet worden en geen risperidon.⁹ De diagnose DLB kon bij beide patiënten aanvankelijk niet worden gesteld vanwege het ontbreken van objectieveerbare geheugenstoornissen met directe interferentie op het dagelijks functioneren. Echter vanwege vooral de non-cognitieve symptomen werd in verband met de verdenking op een MCI-DLB toch met rivastigmine gestart. Beide patiënten toonden een verbetering van de nachtelijke onrust en de visuele hallucinaties, die ook hun functioneren overdag ten goede kwam.

Er is tot op heden niet aangetoond, dat door het vroegtijdig starten van een acetylcholinesteraseremmer, bijvoorbeeld bij MCI-LBD, de progressie van het ziektebeeld wordt geremd.¹⁰ Echter, beide casus laten zien dat het voorschrijven van rivastigmine in ieder geval een duidelijk klinisch relevant effect heeft op met name de non-cognitieve symptomen, met daardoor een grote invloed op het functioneren thuis.

In een trial met donepezil bij MCI-AD patiënten, was er het eerste jaar een positief effect op de cognitie maar bleek er uiteindelijk na drie jaar geen verlaagde kans op de progressie naar AD te zijn.⁴ Het is dus niet waarschijnlijk dat de conversie van MCI-AD naar AD beïnvloed kan worden door het vroeg voorschrijven van AChER's, hetgeen ook geldt voor de conversie van MCI-DLB naar DLB. Bovendien zijn er geen lange-termijn data bekend van behandeling met AChER's bij MCI-DLB.

Het zal dus vooral moeten gaan om de herkenning van actuele gedragssymptomen en waarnemingsstoornissen en de behandeling daarvan, die juist bij MCI-DLB erg op de voorgrond staan, met visuele hallucinaties als belangrijke uiting hiervan. Visuele hallucinaties bij DLB zijn gecorreleerd aan een afname van de cholinerge projecties naar de frontale en temporale cortex, en de daarmee samenhangende daling van de choline-acetyl-transferase activiteit in de cortex (CHAT).¹¹¹² Op basis hiervan is behandeling met een AChER een logische substitutiebehandeling, waarmee de cholinerge disfunctie in een zo vroeg mogelijk stadium bestreden kan worden.

Bij de behandeling van neurodegeneratieve ziekten is wellicht in de toekomst de herkenning van de separate symptomen, gerelateerd aan kennis over de pathofysiologie daarvan, van veel groter belang dan het herkennen en diagnosticeren van de complete syndromen.

Conclusie

Het herkennen van vroege symptomen van DLB is van waarde, omdat vooral de daarbij optredende gedragssymptomen en

visuele hallucinaties goed behandelbaar lijken, zoals beschreven in de twee casus. Onderzoek in grotere groepen patiënten met deze vroeg optredende symptomen bij DLB is nodig om definitieve conclusies ten aanzien van therapeutische effecten te kunnen trekken. Daarnaast is het afgrenzen van een dergelijk complex van vroege symptomen door bijvoorbeeld de diagnose MCI-DLB van belang voor de herkenning hiervan en voor verder onderzoek naar de progressie van MCI-DLB naar DLB.

Auteurs

M. Th. Feitsma

Amphia Ziekenhuis Breda

Klinisch geriater, afdeling Geriatrie Amphia Ziekenhuis, Breda.

Sinds 2014: Nij Smellinghe Ziekenhuis, Drachten

T. van Laar

Hoogleraar neurologie (Geavanceerde behandeling van de ziekte van Parkinson)

Faculteit Medische Wetenschappen/Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

E-mail:t.van.laar@umcg.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. Petersen RC, Doody R, Kurz A. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2001;58:1985-1992.
2. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-1270.
3. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int. Psychogeriatrics.* 2004;16(2):129-140.
4. Peterson RC, Thomas RG, Grundman M. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment: Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. *NEJM.* 2005;352:2379-2388.
5. McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D. Dementia with Lewy Bodies. *Lancet.* 2004;319:28.
6. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J. Diagnosis and Management of Dementia with Lewy Bodies: third report on the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;271:1863-1872.
7. Jicha GA, Schmitt FA, Abner E et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy Body Disease. *Neurobiology of Aging* 2008; article in press.
8. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF. DLB fluctuations. *Neurology.* 2004;62:181-187.
9. Brown MT, Friedman JH for the Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *NEJM* 1999;340:757-763
10. Feldman HH, Ferris S, Winblad B. Effect of Rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the DDEX study. *Lancet Neurol.* 2007;6:501-512.
11. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal J, Cory-Bloom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's Disease. *Neurology.* 2000;55:1278-1283.
12. Duda JE. Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatric Cogn Disorder.* 2004;17(suppl 1):3-14.