



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2015 – 2016

PSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN BIJ PREMANIFESTE ZIEKTE VAN HUNTINGTON

Clea STAELENS

Promotor 1: Prof. dr. Gilbert Lemmens

Promotor 2: Dr. Gunter Heylens

**Masterproef voorgedragen in de master in de specialistische geneeskunde
volwassenpsychiatrie**



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2015 – 2016

PSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN BIJ PREMANIFESTE ZIEKTE VAN HUNTINGTON

Clea STAELENS

Promotor 1: Prof. dr. Gilbert Lemmens

Promotor 2: Dr. Gunter Heylens

**Masterproef voorgedragen in de master in de specialistische geneeskunde
volwassenpsychiatrie**

Inhoudstafel

Abstract	1
Inleiding	2
Algemeen.....	2
Klinische symptomen en verloop	2
Diagnose	3
Neuropathologie	4
Behandeling	4
Doelstelling	5
Methodologie	5
Resultaten	6
Prevalentie van psychiatrische symptomen bij prHD.....	6
Beeldvorming bij prHD	11
Discussie.....	13
Is er sprake van een psychiatrisch prodroom bij HD?.....	13
Depressieve symptomen	13
Angst.....	14
Obsessief-compulsieve symptomen (OCS)	14
Prikkelbaarheid	15
Apathie.....	15
Psychotische symptomen	15
Sociale cognitie (emotieherkenning en ToM).....	16
Kort samengevat	16
Vergelijkbaarheid studies	16
Klinische aanbevelingen en ethische vragen	18
Conclusie.....	20

Abstract

Achtergrond

De ziekte van Huntington (HD) is een neurodegeneratieve aandoening met autosomaal dominante overerving, gekenmerkt door een trias van symptomen: motorische afwijkingen, cognitief disfunctioneren en psychiatrische verschijnselen. Het premanifeste stadium van HD (prHD) is een recenter beschreven fase die ontstaan is vanuit detectie en karakterisatie van bepaalde cognitieve en gedragsymptomen bij personen *at risk* die nog jaren af staan van het optreden van de motorische symptomen die tot op heden worden gebruikt voor de klinische diagnose. PrHD kan tot 15 jaar voor de aanvang van motorische symptomen verschijnen.

Doelstelling

In een literatuurstudie wens ik een antwoord te formuleren op de volgende vragen: Wat is de prevalentie van psychiatrische symptomen bij prHD, in vergelijking met niet-dragers? Kunnen we spreken van een psychiatrisch prodroom bij HD?

Methodologie

Er werd een literatuuronderzoek gedaan aan de hand van een zoektocht in Medline, Web of Science. De referentielijsten werden nagekeken voor aanvullende relevante publicaties. Studies die personen at risk voor HD onderzoeken, waarvan de gen-status ongekend of gekend is, die nog geen klinische (motorische) diagnose van Huntington hebben, werden geïncludeerd. Studies met patiëntengroepen met manifeste motorische symptomen en dus een klinische diagnose van HD werden geëxcludeerd. De zoektocht wordt beperkt tot studies gepubliceerd binnen de periode 2000-2016.

Resultaten

Negenentwintig studies zijn weerhouden in dit literatuuroverzicht. Hieruit blijkt dat individuen met prHD zich kunnen presenteren met prikkelbare stemming, depressieve of angstklachten, obsessief-compulsieve symptomen, apathie en/of stoornissen in sociale relaties tot jaren voor het optreden van motorische symptomen. Resultaten zijn grotendeels consistent wat betreft prikkelbaarheid, apathie en dwang, terwijl voor depressieve en angstklachten inconsistente resultaten werden gevonden. De prevalentie bleek wel verhoogd wanneer enkel studies met grootste samples in rekening werden gebracht.

Conclusie

Ondanks variaties in prevalentiecijfers, kunnen we stellen dat neuropsychiatrische symptomen een belangrijk belastend aspect vormen van prHD. We kunnen ons daarom de vraag stellen of er geen argumenten zijn voor de inclusie van psychiatrische criteria in de klinische diagnose. Het is belangrijk alert te zijn op het optreden van psychiatrische stoornissen bij prHD die goed behandeld kunnen worden. Multidisciplinaire evaluatie en behandeling van HD mutatie dragers is essentieel met aandacht voor motorische, psychiatrische en cognitieve symptomen.

Inleiding

Algemeen

De ziekte van Huntington (HD) is een progressief neurodegeneratieve aandoening. Overerving gebeurt autosomaal dominant, hetgeen betekent dat het nageslacht 50% kans heeft om de ziekte te ontwikkelen (voor testing 'risicodragers' genoemd). Het HD-gen bevindt zich op de korte arm van chromosoom 4 en is een cytosine-adenine-guanine (CAG)-repeat die leidt tot het eiwit huntingtine (1). Afhankelijk van het aantal herhalingen is er sprake van een verschillende klinische penetrantie. Bij meer dan 35 repeats vormt zich een mutant eiwit, met waarschijnlijk een toxisch verhoogde functie. Er is sprake van 100% penetrantie bij meer dan 40 repeats. Huntingtine komt tot expressie in alle lichaamsweefsels en toxische fragmenten werden gevonden in cellichamen en zenuwuiteinden van neuronen. De vele functies van dit eiwit en de oorzaken van de regionale toxiciteit in de hersenen zijn nog nagenoeg onbekend (2). De westerse prevalentie van HD is 5,70/100.000 (3). De leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert varieert sterk, omgekeerd evenredig met de lengte van de CAG-repeats (4), maar ligt gemiddeld rond het veertigste levensjaar. Er wordt geschat dat omgevingsfactoren, onder andere middelenmisbruik, een derde van de variantie in aanvangsleeftijd bepalen (5). Overleving na klinische diagnose is gemiddeld 15 jaar (1).

Klinische symptomen en verloop

Bij HD zien we een klinische trias van motorische symptomen, psychiatrische symptomen en cognitieve deterioratie. Het klinische fenotype is hoogst variabel, hoewel het een monogenetische aandoening is.

Het karakteristieke symptoom van HD is de chorea die bestaat uit onwillekeurige, dansachtige en vloeiende bewegingen van gelaat, romp en extremiteiten. Daarnaast zijn er motorische afwijkingen als incoördinatie, motorische impersistentie, vertraagde oogvolgbewegingen, uiteindelijk evoluerend naar hypokinesie en rigiditeit. Deze bewegingsstoornissen zijn progressief (1). De cognitieve disfunctie bij HD betreft executieve functies, maar ook geheugen, visuospatiële aandacht en praxis, en is tevens progressief van aard. Ook psychiatrische stoornissen komen frequent voor bij HD. Meest voorkomend zijn stemmingsstoornissen, naast angststoornissen, dwangklachten en psychotische stoornissen (6). Het aantal suicides ligt naar schatting 5-10 maal hoger dan bij de algemene bevolking (1). In

tegenstelling tot motorische en cognitieve symptomen, lijken psychiatrische of gedragsymptomen niet die stapsgewijze progressie te vertonen.

Recent werd er wel een premanifest stadium van HD (prHD) beschreven vanuit detectie van cognitieve en gedragsymptomen bij risicodragers die nog jaren af staan van het optreden van de motorische symptomen. Dit stadium wordt verder onderverdeeld in het presymptomatische en het prodromale stadium (7;8). In het presymptomatische stadium vertonen individuen geen subjectieve symptomen, meetbare afwijkingen of klinische tekens. Tot 10-15 jaar voor de formele diagnose, komen individuen in het prodromale stadium, waarbij reeds subtiele motorische, cognitieve en gedragsveranderingen verschijnen, maar waarbij niet voldaan is aan de hieronder beschreven criteria voor een formele HD-diagnose.

Weinig is bekend over het al dan niet optreden van psychiatrische symptomen in prHD. Recent onderzoek focust zich in toenemende mate op prHD, met hoop op ontwikkeling van therapeutische interventies (9). Dit is ook belangrijk gezien verscheidene studies hebben gesuggereerd dat cognitieve en gedragsmatige stoornissen een grotere bron zijn van disfunctioneren dan de bewegingsstoornissen bij personen met HD.

Diagnose

Motorische symptomen (chorea enerzijds en afwijkingen in willekeurige bewegingen anderzijds, met incoördinatie, bradykinesie en rigiditeit), een positieve familieanamnese en een positieve DNA-test (beschikbaar sinds 1993) vormen de basis van de diagnose.

Symptomen worden gescoord aan de hand van de 'Unified Huntington Disease Rating Scale' (UHDRS), die motoriek, gedrag, emotie en functioneren omvat. De UHDRS is het meest gebruikte instrument zowel in klinische als in research settings voor de evaluatie van HD. De totale motor score op de UHDRS gaat van 0 tot 124. Subtiele motorische veranderingen beginnen jaren vooraleer HD wordt gediagnosticeerd, en wanneer de motorische score 15-20 of meer is op 124, zijn klinici meestal zeker genoeg om op de UHDRS-subschaal 'diagnostic confidence level' (DCL), een score van 4 te geven, welke wijst op manifest HD. De formele diagnose van HD is aldus gebaseerd op de motorische symptomen.

De klinische evaluatie van premanifeste HD individuen includeert de DCL-subschaal van de UHDRS, welke scoort op basis van de overtuiging van de clinicus dat de motorische tekens wijzen op HD. De DCL-score gaat van 0 (= normaal), 1 (= aspecifieke motorische afwijkingen, 50% betrouwbaarheid), 2 (= motorische afwijkingen die kunnen wijzen op HD, 50-89%

zekerheid), 3 (= motorische afwijkingen die aannemelijk zijn/waarschijnlijk passen bij HD, 90-98% zekerheid), tot 4 (= onmiskenbare tekens van HD, 99% betrouwbaarheid).

Meestal is het zo dat men bij een DCL van 4 bij een persoon met positieve familiale anamnese spreekt van klinisch manifest HD, maar Reilmann e.a. (2014) stelden een nieuwe diagnostische classificatie voor die beter de natuurlijke evolutie van HD weergeeft. Gebaseerd op de DCL en totale functionele capaciteit (TFC) van de UHDRS, kan HD onderverdeeld worden in de categorieën “genetisch bevestigd” met subcategorieën “presymptomatisch”, “prodromaal” en “manifest” en “niet genetisch bevestigd” verder onderverdeeld in “klinisch at risk”, “klinisch prodromaal” en “klinisch manifest” (8).

Neuropathologie

Het genetisch defect veroorzaakt als voornaamste neuropathologische verandering op MRI een progressieve atrofie van het striatum, en in mindere mate ter hoogte van de neocortex en extrastriatale structuren (hippocampus, thalamus...). Ziekteprogressie is geassocieerd met meer wijdverspreid neuronaal verlies en hersenatrofie (10).

Neuroanatomische afwijkingen zijn gedetecteerd vele jaren voor het optreden van motorische symptomen, waardoor hersenbeeldvorming aan belang heeft gewonnen (11).

Behandeling

Er bestaat tot op heden geen curatieve of ziektemodificerende behandeling voor HD. Enkel symptomatische behandelingen van motorische, gedrags- en psychiatrische symptomen. Tetrabenazine en antipsychotica worden gebruikt als behandeling voor chorea (1), antidepressiva ter behandeling van comorbide stemmingsklachten en ondersteunende (psychosociale) maatregelen ter bevordering van kwaliteit van leven.

Doelstelling

Deze literatuurstudie beoogt een antwoord te formuleren op volgende vragen: Wat is de prevalentie van psychiatrische symptomen bij prHD-patiënten, in vergelijking met niet-dragers (verder controles genoemd)? Kunnen we spreken van een psychiatrisch prodroom bij HD?

Methodologie

Er werd een literatuuronderzoek gedaan aan de hand van een zoektocht in Medline, Web of Science met volgende zoektermen in titel 'Huntington disease', en/of abstract 'prodromal/premanifest/preclinical Huntington disease', 'gene-carriers', 'psychiatric/behavioral symptoms'. Op basis van resultaten werd nog specifiekler gezocht aan de hand van de termen 'mood disorder(s)', 'affect', 'anxiety', 'obsessive', 'compulsive', 'psychosis', 'impulse control', 'apathy', 'personality', 'irritability'. De referentielijsten werden nagekeken voor aanvullende relevante publicaties.

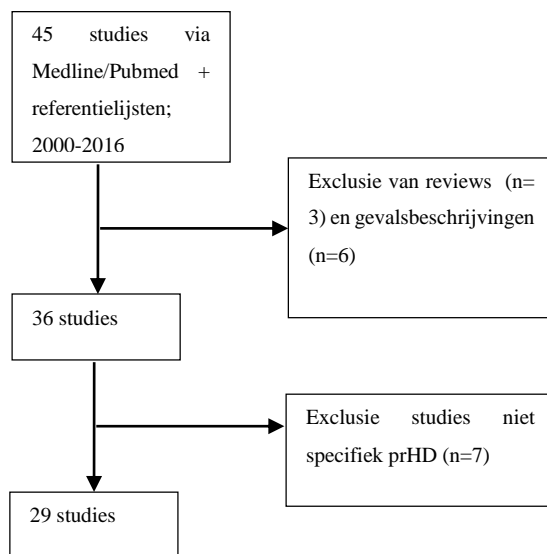
Studies die personen at risk voor HD onderzoeken, waarvan de gen-status ongekend of gekend is, die nog geen klinische (motorische) diagnose van Huntington hebben, werden geïncludeerd. Studies met patiëntengroepen met manifeste motorische symptomen en dus een klinische diagnose van HD werden geëxcludeerd. De zoektocht wordt beperkt tot studies gepubliceerd binnen de periode 2000-2016.

Resultaten

Prevalentie van psychiatrische symptomen bij prHD

Relevante bevindingen van weerhouden studies worden weergegeven in *tabel 1*. In het merendeel van de studies worden prHD vergeleken met een controlegroep van risicodragers die de mutatie niet hebben. In enkele studies is er geen controlegroep, of wordt er vergeleken met de algemene populatie.

Studies die niet specifiek prHD behandelen werden geëxcludeerd. Ook enkele resultaten van een grote, multinationale, nog lopende, observationele studie van HD in Europa (REGISTRY) zijn om dezelfde reden geëxcludeerd (12-14). Gevalsbeschrijvingen werden eveneens niet weergegeven in de tabel, maar de belangrijkste bevindingen zijn weergegeven in de tekst. Dit wordt schematisch weergegeven in onderstaande flowchart (*figuur 1*).



Figuur 1: Flowchart artikelselectie

Studie	Definitie prHD	N	Meet-instrumenten	Resultaten prHD of prHD vs controles; gemiddelde score (standaarddeviatie) (tenzij anders aangegeven)
Berrios et al. (2001) (15)	Neurologisch onderzoek specialist (UHDRS), cut-off niet gespecificeerd	26 prHD Geen controlegroep	CIDI, PER, BDI, IRR, MOC, STAI	Depressie (23%), angst: (11.5%), psychose (0%), verhoogde prikkelbaarheid
Soliveri et al. (2002) (16)	QNE, cut-off niet gespecificeerd	17 prHD 28 C	BPRS HAM-D (cut-off ≥ 17) HAM-A SANS SAPS	Depressie 5.8 (6.0) vs 1.7 (3.4) (p < 0.0001) Angst 6.2 (5.9) vs 3.3 (4.7) (p = 0.0019) Negatieve symptomen 2.1 (5.6) vs 0.1 (0.4) (p < 0.0001) Positieve symptomen en BPRS: NS
Berrios et al. (2002) (17)	Neurologisch onderzoek specialist (UHDRS), cut-off niet gespecificeerd	32 prHD 66 C	CIDI, PER, BDI, IRR, MOC, STAI	Depressie, angst, persoonlijkheid, OCS, CIDI: NS Prikkelbaarheid: IRR inward 58.73 vs 38.55 (p < 0.0012) IRR outward 74.68 vs 30.17 (p < 0.0012)
Witjes-Ané et al. (2002) (18)	Geen data	46 prHD 88 C	UHDRS-b Longitudinaal 18 maand	Somberheid 2.58 (3.56) vs 1.33 (2.77) (p=0.01) Eigenwaarde 2.18 (4.04) vs 0.74 (2.09) (p=0.007) Agressie 1.51 (3.48) vs 0.38 (1.5) (p = 0.04) Compulsies 0.64 (2.29) vs 0.23 (1.75) (p=0.03) Angst, suicidegedachten, prikkelbaarheid, obsessies: NS <i>Tijdens follow-up</i> agressie (p=0.004) obsessies (p=0.04) <i>Na 18 maand</i> eigenwaarde (p=0.03)
Kirkwood et al. (2002) (19)	Motor score ≤ 2 (motorische tekens mogelijks HD) 3 = HD	12 prHD 31 C	MMPI	Cynische hostiliteit (p = 0.04) en prikkelbaarheid (p 0.005) andere schalen NS
Decruyenaere et al. (2003) (20)	Geen data	33 prHD 33 C	BDI STAI SCL-90-R (totaal) IES MMPI ik-sterkte	Depressie, angst, ik-sterkte, coping: NS <i>5 jaar na predictieve test</i> Depressie, angst, globaal disfunctioneren: NS Specifieke distress: vermijding en testresultaatgebonden negatieve gevoelens (p<0.05)
Paulsen et al. (2005) (21)	Motor score ≤ 2 (motorische tekens mogelijks HD) 3 = HD	1483 prHD Geen controlegroep	UHDRS - b	<i>Motor score</i> <i>Prevalentie suïcidale ideaties (%)</i> 0 9.1 1 19.8 2 23.5 3 18.5 Suïcidale ideaties (p<0.05). Kritieke periode voor krijgen formele diagnose, bij optreden oft signs
Paulsen et al. PREDICT-HD (2006) (22)	DCL < 4	441 prHD 53 C	SCL-90-R BDI BHS	SCL-90-R subscores GSI, PST, PSDI (p<0.001) Depressie (BDI p<0.001 ; BHS p=0.02) Niveau van distress positief gecorreleerd aan DCL
Duff et al. PREDICT-HD (2007) (23)	DCL < 4	589 prHD 92 C	SCL-90-R	GSI 52.6 (11.2) vs 47.3 (8.9) * PST 52.5 (11.2) vs 47.9 (9.6) * PSDI 50.9 (8.9) vs 46.0 (6.8) * Obsessief-compulsief 55.8 (10.4) vs 49.6 (8.7) * Interpersoonlijk 53.5 (10.2) vs 49.8 (7.7) * Depressie 53.5 (10.7) vs 48.7 (9.0) * Angst 51.1 (9.9) vs 46.3 (7.9) * Hostiliteit 52.6 (10.6) vs 47.4 (6.9) * Fobische angst 49.7 (8.2) vs 45.9 (3.9) * Psychoticisme 53.3 (9.3) vs 48.3 (6.6) * * p<0.05

				Somatische klachten en paranoia NS Significant meer psychiatrische symptomen (OCS > depressie > angst), toenemend dichterbij geschatte aanvang HD. Correlatie met functionele capaciteit																		
Marshall et al. (2007) (24)	DCL < 2	49 prHD (29 PC1; 20 PC2 ¹) 171 C	SCL-90-R CES-D (cut-off ≥ 16)	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><i>PC1 vs C</i></td> <td><i>PC2 vs C</i></td> </tr> <tr> <td>Obsessief-compulsief</td> <td>P = 0.13 (NS)</td> <td>P = 0.003</td> </tr> <tr> <td>Interpersoonlijk</td> <td>P = 0.06 (NS)</td> <td>P = 0.007</td> </tr> <tr> <td>Angst</td> <td>P = 0.02</td> <td>P = 0.02</td> </tr> <tr> <td>Paranoïdie</td> <td>P = 0.03</td> <td>P = 0.05</td> </tr> <tr> <td>Psychoticisme</td> <td>P = 0.02</td> <td>P = 0.004</td> </tr> </table> <p>Depressie, somatische klachten, hostiliteit, fobische angst: NS</p> <p>Depressie PC1: 18,5% vs 9% (NS, p = 0.18) PC 2 : 25% vs 9% (p = 0.03)</p>		<i>PC1 vs C</i>	<i>PC2 vs C</i>	Obsessief-compulsief	P = 0.13 (NS)	P = 0.003	Interpersoonlijk	P = 0.06 (NS)	P = 0.007	Angst	P = 0.02	P = 0.02	Paranoïdie	P = 0.03	P = 0.05	Psychoticisme	P = 0.02	P = 0.004
	<i>PC1 vs C</i>	<i>PC2 vs C</i>																				
Obsessief-compulsief	P = 0.13 (NS)	P = 0.003																				
Interpersoonlijk	P = 0.06 (NS)	P = 0.007																				
Angst	P = 0.02	P = 0.02																				
Paranoïdie	P = 0.03	P = 0.05																				
Psychoticisme	P = 0.02	P = 0.004																				
Julien et al. (2007) (25)	QNE, cut-off niet gespecificeerd	89 prHD 115 C	CIDI (DSM-III)	DSM diagnoses (lifetime-en puntprevalentie) = NS Depressieve symptomen 25% vs 15% (p<0.05) Manische symptomen (prikkelbaarheid) 11% vs 4% = NS (p = 0.06) 6-9 jaar voor geschatte aanvang HD: prikkelbaarheid ± 20%																		
Witjes-Ané et al. (2007) (26)	Geen data	46 prHD 88 C	UHDRS-b Longitudinaal	Verschuif tussen meting van prHD en controles baseline en follow-up is NS, ook niet na 3 jaar.																		
van Duijn et al. (2008) (27)	DCL < 2	55 prHD 56 C	CIDI	12-maand prevalentie depressie, angststoornis, manie, psychose, totaal: NS In vergelijking met algemene populatie: Majeur depressieve stoornis = S (p=0.001) OCD (p=0.003) GAD (p=0.03)																		
Kingma et al. (2008) (28)	DCL < 2	55 prHD 56 C	PBA	Depressie 2.54 (2.71) vs 1.32 (1.94) (p=0.04) Apathie 1.01 (1.86) vs 0.11 (0.40) (p<0.001) Prikkelbaarheid 1.53 (1.88) vs 0.68 (1.21) (p=0.02)																		
Beglinger et al. PREDICT-HD (2008) (29)	DCL < 4	300 prHD 108 C	SCOPI (OCS)	Checken 30.76 (11.38) vs 28.09 (9.61) (p = 0.02) Impulsen 11.31 (4.07) vs 9.88 (2.72) (p<0.0001) Wassen, rituelen, verzamelen, totaalscore: NS Omgekeerd-U patroon: controles en near-to-onset groep < far-to-onset < mid-to-onset																		
Tabrizi et al. TRACK-HD (2009) (30)	UHDRS-TMS ≤ 5 en DCL < 4	120 prHD 123 C	PBA	<i>Gemiddelde verschil (95% BI)</i> Depressie 1.23 (-0.15;2.58) NS (p=0.08) Apathie 0.72 (0.18;1.27) p<0.01 Prikkelbaarheid 1.50 (0.57;2.63) p<0.01																		
Klöppel et al. (2010) (31)	Cut-off niet gespecificeerd	16 prHD 16 C	BDI, STAI, BIS, IRR	Depressie, angst, prikkelbaarheid : NS																		
Duff et al. PREDICT-HD (2010) (32)	DCL < 4	745 prHD 163 C	FSBeS	<i>Zelfrapportage</i> Apathie 13.7 (6.1) vs 11.7 (4.2) (p=0.001) Disinhibitie 19.3 (5.8) vs 18.8 (4.7) NS (p=0.21) Executieve disfunctie 26.6 (9.5) vs 24.3 (7.1) (p=0.001) <i>Partnerrapportage</i> Apathie 12.3 (5.4) vs 11.0 (3.9) (p=0.001) Disinhibitie 16.9 (5.6) vs 15.7 (3.8) (p=0.001) Executieve disfunctie 24.9 (9.5) vs 22.0 (6.5) (p=0.001)																		

¹ preclinical respectievelijk zonder en met motorische afwijkingen suggestief voor HD

² betrouwbaarheidsinterval

Van Duijn et al. (2010) (33)	DCL < 2	55 prHD 56 C	AS (cut-off ≥ 14) CIDI	Apathie 32% vs 0% (p<0.001) Depressie 5% vs 0% (p<0.05)
Fiedorowicz et al. PREDICT-HD (2011) (34)	DCL < 4	735 prHD 194 C	PSS LES UHDRS BDI (cut-off >13)	Suïcidaal gedrag: NS (p=0.08)) Tendens naar toegenomen suïcidaliteit verder van geschatte aanvang HD, maar NS 1,6% ondernam suïcidepoging en 0.1% geslaagde suïcide prHD; geen suïcide(pogingen) in controlegroep (follow-up gemiddeld 3.7 jaar).
Hubers et al. (2012) (35)	DCL < 2	11 prHD 56 C	AS (cut-off ≥ 14) PBA (cut-off >1) CIDI	PBA-suïcidaliteit 20.4% vs 0% Depressie: NS
Reedeker et al. (2012) (36)	DCL < 2	39 prHD 43 C	IS (cut-off ≥ 14) PBA-irritability UHDRS-b	Prikkelbaarheid 45/130 (35%) vs 4/43 (9%) (p 0.001)
Tabrizi et al. TRACK-HD (2013) (9)	UHDRS-TMS ≤ 5 en DCL <4	58 prHD-A 46 prHD-B ³ 97 C	PBA Longitudinaal 36 maand	Depressie <i>prHD-A vs C</i> NS Apathie NS (p=0.069) <i>prHD-B vs C</i> p=0.038 Prikkelbaarheid NS NS Totaal NS (p=0.32) p = 0.024
Epping et al. (2013) PREDICT-HD (37)	DCL < 4	803 prHD 223 C	BDI (cut-off > 13) BHS UHDRS-b SCL-90-R	Depressie (P<0.001) Depressieve symptomen namen niet toe met nabijheid tot diagnose en geen correlatie CAG-lengte.
Gray et al. IMAGE-HD (2013)(38)	UHDRS-TMS ≤ 5	35 prHD 33 C	SCOPI FrSBe HADS	Verzamelen 12.0 (4.0) vs 15.5 (7.0) (p<0.01) Checken, wassen, rituelen, impulsen, totaalscore: NS Apathie, disinhibitie, executieve disfunctie, totaalscore: NS Angst 6.0 (3.4) vs 5.0 (2.8) (p < 0.01) Depressie NS
Vinther-jensen et al. (2014) (39)	UHDRS-TMS ≤ 5	51 prHD Geen controlegroep	SCL-90-R HAM-D	39.2% vertoonden neuropsychiatrische symptomen ⁴ , cognitieve stoornissen of beide: 29.4% neuropsychiatrische groep (25.5% neuropsychiatrische symptomen en 3.9% neuropsychiatrische symptomen en cognitieve achteruitgang) en 9.8% groep met enkel cognitieve achteruitgang)
Epping et al. PREDICT-HD (2015) (40)	DCL < 4	1007 prHD 298 C	SCL-90-R Longitudinaal 10 jaar	<i>Baseline én longitudinaal:</i> 8 zelfrapportages (GSI, PST, PSDI, Obsessief-compulsief, Interpersoonlijk, Depressie, Hostiliteit, Fobische angst) (p<0.05) 11 partnerrapportages (GSI, PST, PSDI, Somatisch, Obsessief-compulsief, Interpersoonlijk, Depressie, Angst, Hostiliteit, Fobische angst, Psychoticisme) (p<0.05)
Van den Stock et al. (2015) (41)	UHDRS-TMS ≤ 5	20 prHD 20 C	BDI STAI PBA	Depressie, angst: NS Depressie 2.35 (2.9) vs 1.15 (1.6) NS (p=0.11) Apathie 2.5 (3.6) vs 0.5 (0.7) (p=0.024) Prikkelbaarheid 1.85 (2.35)vs0.65(0.67) (p=0.039) Totaal PBA 11.2 (11.1) vs 4.7 (4.3) (p=0.023)
Martinez-Horta et al. REGISTRY (2016) (42)	UHDRS-TMS < 5	34 prHD-A en 24 prHD-B 101 C	PBA (cut-off ≥ 2)	Depressie <i>PrHD-A PrHD-B C</i> 4.3 (8.8) 5.2 (6.7) 4.4 (6.7) NS Apathie 1.5 (3.2) 4 (4) 0.1 (0.9) (p=0.001) Prikkelbaarheid 1.9 (4.4) 4.5 (5.9) 1.3 (3.3) (p=0.000) Psychose 0 (0) 0.2 (0.8) 0.1 (0.6) NS

³ prHD-A en B respectievelijk \geq en < 10.8 jaar van voorspelde diagnose)

⁴ minstens 1 van 3 volgende: a) psychotrope farmaca; b) SCL-90-R GSI T-score ≥ 63 of T-score ≥ 63 in meer dan 2/9 symptoomdimensies; c) HAM-D score ≥ 13 (= matig - ernstige depressie)

				<p>Executieve disfunctie 0.6 (1.6) 2.1 (4.1) 1 (3.8) (p=0.001)</p> <p>prHD-A: 50% minstens 1 symptoom: depressie (32%), prikkelbaarheid (32%), apathie (23%), executieve disfunctie (9%), psychose (0%)</p> <p>prHD-B : 80% minstens 1 symptoom: apathie (64%), irritatie (56%), depressie (52%), executieve disfunctie (32%), psychose (4%)</p> <p>Significante toename psychiatrische symptomen tussen prHD-B vs prHD-A (p=0.002) en prHD-B vs controles (p=0.036), maar niet tussen prHD-A vs controles</p>
--	--	--	--	---

Tabel 1: Studies naar prevalentie psychiatrische symptomen prHD (significante resultaten vetgedrukt)

prHD: premanifest Huntington Disease; UHDRS: Unified Huntington Disease Rating Scale; CIDI: Composite International Diagnostic Interview; PER: Personality Deviance Scale; BDI: Beck Depression Inventory; IRR: Snaith's Irritability Scale; MOC: Maudsley Obsessive-compulsive Questionnaire; STAI: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; QNE: Quantified neurology exam for HD; C: controles; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; NS: niet significant; OCS : obsessief-compulsieve symptomen ; UHDRS(-b): Unified Huntington Disease Rating Scale – behavioral; MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-revised; IES: Impact of Event Scale; DCL: diagnostic confidence level; BHS: Beck Hopelessness Scale; GSI, Global Severity Index; PST, Positive Symptom Total; PSDI, Positive Symptom Distress Index; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression scale; DSM: Diagnostic Statistical Manual; OCD: obsessive-compulsive disorder; GAD: generalized anxiety disorder; PBA: Problem Behavior Assessment; SCOP: Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathologic Impulses; TMS: total motor score (UHDRS); BIS: Barratt's Impulsivity Scale; FSBeS: Frontal Systems Behavioral Scale; AS: Apathy Scale; PSS: Psychiatric Status Schedule, LES: Life Experiences Survey; IS: Irritability Scale; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale

In de tabel zijn 29 studies weerhouden met studiepopulaties variërend van 11 tot 1483 prHD-individueen. De studies maakten ondermeer gebruik van de UHDRS - subschaal gedrag (6 studies) en/of de klachtenlijst *Symptom Checklist-revised* (SCL-90-R) (7 studies) en/of zelfrapportage vragenlijsten voor depressie waaronder de *Beck Depression Inventory* (BDI) (8 studies), angst waaronder de *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (5 studies), obsessief-compulsieve symptomen via de *Schedule of Compulsions, Obsessions and Pathologic Impulses* (SCOP) (2 studies) en de *Maudsley Obsessive-compulsive Questionnaire* MOC (2 studies), prikkelbaarheid via de *Snaith's Irritability Scale* (IRR) (3 studies) en de *Irritability Scale* (IS) (1 studie), of symptomen geassocieerd met schade ter hoogte van frontale hersensystemen (apathie, disinhibitie, executieve functies), namelijk de *Frontal Systems Behavioral Scale* (FSBeS) (2 studies). Andere maakten gebruik van semigestructureerde interviews, zoals de *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) (6 studies) en de *Problem Behavior Assessment* (PBA) (7 studies), en/of interviews specifiek voor depressie HAM-D (2 studies), angst HAM-A (1 studie), apathie *Apathy Scale* (AS) (2 studies), psychotische symptomen, SANS (1 studie), SAPS (1 studie).

Van de 22 studies die depressieve symptomen hebben gemeten toonden 12 studies een significante toename van depressieve symptomen bij prHD in vergelijking met controles; terwijl 10 studies geen verschillen konden aantonen (16;22;23;25;28;32;33;37;42). Wanneer enkel de studies met de grootste steekproeven in rekening worden gebracht zijn depressieve symptomen significant verhoogd. Angst werd onderzocht in 12 studies waarvan 5 een significante verhoging aantoonden van prHD t.o.v. controles (16;23;24;38;40), en 7 studies niet (17;18;20;25;27;31;41). Obsessief-compulsieve symptomen (OCS) waren in de gevonden studies consistent meer prevalent bij prHD dan controles (18;23;24;27;29;38;40), met uitzondering van 2 studies (op totaal van 9) (17;25). Apathie was consistent verhoogd in 7 van de 8 studies die dit symptoom hebben gemeten (9;28;30;32;33;41;42). Twaalf studies deden onderzoek naar de prevalentie van prikkelbare stemming, en rapporteerden grotendeels consistente resultaten van verhoogde prikkelbaarheid in prHD (9 van de 12 studies) (15;17;19;25;28;30;36;41;42). Deze psychiatrische symptomen lijken minder te correleren met ‘*disease burden*’, i.t.t. motorische en cognitieve symptomen (30).

Hoewel verdere uitwerking ervan buiten het bestek van deze masterproef valt is het interessant te vermelden dat ook de sociale cognitie, ondermeer herkenning van emoties en ‘*theory of mind*’ (ToM), significant gestoord verloopt bij prHD in vergelijking met controles (43). In 2012 verscheen hierover een systematische review (44) en in 2016 een meta-analyse (45). Ook in prHD blijken er al problemen op te duiken beroepsmatig en op vlak van sociale interactie. Er zijn problemen met bewaren van ‘emotioneel overzicht’, met name het correct identificeren en interpreteren van alsook antwoorden op emoties en intenties van anderen, essentieel om zich sociaal aangepast te gedragen. Vooral herkenning van negatieve emoties lijkt reeds snel aangetast (44;45).

Er zijn in de literatuur tevens een aantal gevalsbeschrijvingen te vinden waarin patiënten worden beschreven met significante psychiatrische stoornissen en minimale motorische symptomen (46-49).

Beeldvorming bij prHD

De mogelijkheid dat subtiele neuropathologische veranderingen optreden voor enige detecteerbare motorische stoornis, wordt ondersteund door bewijs van zowel structurele en functionele beeldvormingsstudies dat vroege veranderingen aantoont in het striatum maar ook extrastriatale regio’s bij prHD. Een systematisch overzicht van beeldvormingsstudies valt

buiten het bestek van deze masterproef, maar de belangrijkste bevindingen worden hieronder kort samengevat.

De meest consistente bevinding is striatale atrofie (9;22;50-55). Naast atrofie van grijze stof (GS) is er ook reeds vroeg (tot 15 jaar voor geschatte diagnose) aanwezigheid van wijdverspreide witte stof (WS) atrofie, vooral rond striatum, in het corpus callosum (CC) en ter hoogte van posterieure WS banen (30;56;57).

Ook op microstructureel niveau, aan de hand van Diffusie Tensor Imaging (DTI), zijn bij prHD afwijkingen in WS banen gevonden ondermeer ter hoogte van het CC, namelijk lagere fractionele anisotropie en vooral toegenomen radiale diffusie, gerelateerd aan WS beschadiging hoogstwaarschijnlijk te wijten aan afbraak van myelinescheden (56;58-60). Afwijkingen in de corticocorticale vezels van het CC kunnen resulteren in corticale ‘disconnectie’ effecten (58). Er blijkt ook verlies te zijn van corticaal GS volume, maar dit treedt later op en is minder dramatisch dan de striatale atrofie (52;61;62).

De ernst van klinische manifestaties bij (pr)HD lijkt niet louter af te hangen van neuronaal verlies, maar ook van voorafgaande neuronale disfunctie en reorganisatie van netwerken, aangetoond aan de hand van fMRI.

PET studies toonden veranderingen aan in hersenmetabolisme (striataal, corticaal, cingulaire cortex) (63;64), dopaminerge functie (postsynaptisch dopaminesysteem met D1 en D2-receptoren ter hoogte van striatum en corticaal (65;66)) en toegenomen activatie van microglia (65;67).

Discussie

Is er sprake van een psychiatrisch prodroom bij HD?

Verschillende studies, alsook enkele grote, longitudinale observationele studies, PREDICT-HD, TRACK-HD en REGISTRY, toonden aan dat zowel prHD als vroeg manifeste HD mutatiedragers (cfr. verschillende afkappunten) meer psychiatrische symptomen vertoonden dan niet-dragers/ controles (*tabel 1*). Individuen met de genmutatie voor HD kunnen zich presenteren met prikkelbare stemming, depressieve of angstklachten, obsessief-compulsieve symptomen, apathie en/of stoornissen in sociale relaties tot jaren voor het optreden van chorea. De symptomen worden verondersteld veroorzaakt te zijn door de pathofysiologische veranderingen die optreden in HD en niet louter door het besef van de ziekte (reactieve symptomen) (17;25;27). Ze zijn mogelijks geassocieerd met disfunctie van limbische en corticostriatale (cognitieve controle) circuits die frequent aangetast zijn bij HD.

Depressieve symptomen

Een kleine meerderheid van de weerhouden studies tonen toename van depressieve symptomen in prHD in vergelijking met niet-dragers (16;22;23;25;28;32;33;37;42). Wanneer enkel de studies met de grootste steekproeven in rekening worden gebracht zijn depressieve symptomen significant verhoogd.

Depressieve symptomen namen niet toe met nabijheid tot diagnose. Er werd een significante correlatie gevonden tussen depressieve symptomen enerzijds en vrouwelijk geslacht, voorgeschiedenis van depressie en een licht verminderd functioneren anderzijds. Daarentegen werd geen correlatie gevonden met CAG-lengte en met tijd sinds genetische testing (40).

Er is weinig onderzoek gedaan naar het suïciderisico in prHD, maar de bestaande studies vermelden een prevalentie van suïcidale ideaties onder mutatiedragers die oploopt tot 20% en het hoogst is in de fase vlak voor het krijgen van een formele diagnose, bij optreden van specifieke motorische tekens (21;35). Bij hun onderzoek naar de prevalentie van suïcidaal gedrag (suïcidepogingen en geslaagde suïcides), werd door Fiedorowicz e.a. (2011) geen significante verhoging gevonden bij prHD in vergelijking met een controlegroep (34).

De meest robuuste risicofactoren voor suïcidaliteit zijn een voorgeschiedenis van suïcidepoging(en) en aanwezigheid van depressie (34). De risicofactor depressie is van groot

belang gezien het een mogelijk behandelbare risicofactor is voor suïcide. Dit wijst op het belang van screening naar depressieve syndromen/symptomen in prHD. Ook gebruik van benzodiazepines is mogelijks een onafhankelijke voorspeller voor optreden van suïcidale ideaties (12).

In de IMAGE-HD studie wordt een verminderde prefrontale activiteit gemeten, en dit leek gerelateerd aan toegenomen scores voor depressie en verminderde cognitieve prestaties in prHD (38).

Angst

Gebruik makende van metingen van algemene psychologisch disfunctioneren en/of symptoommetingen (SCL-90, HAM-A...) werd meestal geen significant verschil gevonden tussen prHD en niet-dragers, maar de studie met de grootste steekproef vonden dat prHD meer angstsymptomen rapporteerden dan controles (23). Een andere studie rapporteert een trend van een verhoogde prevalentie van GAD (27). De prevalentiecijfers voor angststoornissen waren 0-17% wanneer gebruik werd gemaakt van een gestructureerd klinisch interview (CIDI) (15;17;25;27).

Obsessief-compulsieve symptomen (OCS)

OCS worden beschreven als afzonderlijke entiteit en niet onderdeel van angstsymptomen, omwille van de grotere associatie met cognitieve symptomen bij (pr)HD, vooral executieve disfunctie.

OCS blijken meer prevalent bij prHD dan controles, met grotendeels consistente resultaten. Duff en collega's (2007) vonden significant meer OCS bij prHD in vergelijking met controles en deze symptomen correleerden met de functionele capaciteit, wat suggereert dat, zelfs in prHD, deze symptomen een impact kunnen hebben op het functioneren. Echter, in deze studie werd gebruik gemaakt van de SCL90-R wat niet het meest geschikte instrument om OCS te meten (23). In een studie van Beglinger et al. (2008) waren significant meer OCS aanwezig in prHD-patiënten in vergelijking met controles. Het OCS fenotype in prHD manifesteert zich vooral als obsessief piekeren en controleren, alsook pathologische impulsen (29). De neuropathologie van OCS en HD lijkt overlap te vertonen, met afwijkingen ter hoogte van basale ganglia en (orbito)frontostriatale netwerken (68).

Prikkelbaarheid

Prikkelbaarheid is een eerder aspecifiek symptoom, en er worden grote verschillen in prevalenties gerapporteerd: bij 73% van de prHD patiënten volgens een overzichtsartikel van van Duijn e.a. (68), terwijl in de studie door Julien e.a. 20% van prHD patiënten, onbewust van hun genetische status, verhoogde niveaus van prikkelbaarheid vertoonden ten opzichte van slechts 4% van de controlegroep (25). De resultaten zijn grotendeels consistent in het aantonen van toegenomen prikkelbaarheid bij prHD (15;17;19;25;28;30;36;41;42). Het is een van de vroegste en meest frequent optredende psychiatrische symptomen en is geassocieerd met inflexibiliteit, perseveratieve preoccupaties, verbale uitbarstingen tot agressie (69). De CAG-lengte en het gebruik van benzodiazepines zijn mogelijk gecorreleerd aan scores van prikkelbaarheid (36).

Prikkelbaarheid werd gelinkt aan de activiteit ter hoogte van de amygdala en verminderde connectiviteit tussen amygdala en orbitofrontale cortex, betrokken in emotieverwerking en –regulatie (31) en is mogelijk ook te wijten aan cognitieve overload (executieve disfunctie leidt tot irritatie) (70).

Apathie

Apathie was consistent verhoogd in 7 van de 8 studies die dit symptoom hebben gemeten bij prHD (9;28;30;32;33;41;42).

Apathie is het neuropsychiatrische symptoom of syndroom dat meest robuust geassocieerd is met ziekteprogressie en cognitieve en motorische disfunctie bij HD. Apathiescores lijken gecorreleerd met mannelijk geslacht, gebruik van antidepressiva en/of antipsychotica en aanwezigheid van depressie (33).

Het is mogelijk dat apathie in HD meer gerelateerd is aan grijzestof wijzigingen, die later optreden dan witte stof veranderingen. Toch zijn verhoogde scores ook reeds in prHD waargenomen en niet louter in correlatie met depressieve symptomen (9;28;30;32;33).

Psychotische symptomen

Psychotische symptomen worden zelden gerapporteerd bij prHD, maar worden wel vermeld in enkele gevalbeschrijvingen. Hierin werd een mogelijke familiale presentatie beschreven, wat kan wijzen op gelijktijdige overerving van psychose genen samen met het Huntingtine gen (71).

Sociale cognitie (emotieherkenning en ToM)

In prHD blijken er ook al problemen op te duiken beroepsmatig en op vlak van sociale interactie. Er zijn problemen met bewaren van ‘emotioneel overzicht’, met name het correct identificeren en interpreteren van alsook antwoorden op emoties en intenties van anderen, essentieel om zich sociaal aangepast te gedragen. Vooral herkenning van negatieve emoties lijkt reeds snel aangetast (44;45).

Kort samengevat

Wanneer we focussen op het prHD stadium zien we dat patiënten zich vaker presenteren met een prikkelbare stemming, apathie en/of dwangklachten. Ook lijken depressieve en angstklachten vaker voor te komen, maar hier zijn de resultaten in de literatuurstudie inconsistent. Psychotische symptomen worden weinig gerapporteerd, en zijn nagenoeg beperkt tot gevalsbeschrijvingen.

Vergelijkbaarheid studies

De literatuurstudie leverde een aantal belangrijke multinationale, longitudinale observationele studies op, waaronder PREDICT-HD waarin 800 prHD en 200 controles reeds meer dan 10 jaar worden opgevolgd (klinisch, neuropsychologisch en beeldvorming), REGISTRY waarin 1993 HD-mutatiedragers zijn geïncludeerd (geen beeldvorming) en TRACK-HD met inclusie van 360 individuen waarvan 120 premanifest HD, 120 vroeg HD en 120 controles, longitudinale data over 36 maanden, jaarlijkse metingen, zowel klinisch als beeldvorming.

Verschillende methodologische beperkingen bemoeilijken generalisatie van resultaten en vergelijkbaarheid tussen studies.

Zoals hoger reeds vermeld is de diagnose van HD gebaseerd op de motorische evaluatie aan de hand van UHDRS en DCL. De vergelijkbaarheid van studies is niet evident ondermeer omwille van verschillende definities van prHD, te wijten aan andere afkappunten (*zie tabel 1*). Zo werd in PREDICT-HD het afkappunt voor prHD vastgelegd op $DCL < 4$. In TRACK-HD werden individuen met $UHDRS-TMS \leq 5$ en $DCL < 4$ gegroepeerd in de prHD-groep. In REGISTRY wordt een nog strengere definitie van prHD gehanteerd, namelijk $UHDRS-TMS \leq 4$. In nog andere studies (27;28;35;72;73) wordt gesproken van prHD bij $DCL 0$ of 1 wat ook een strengere afkapwaarde is in vergelijking met PREDICT-HD.

Ten tweede is er de mogelijkheid van selectie bias gezien enkel een beperkt percentage (geschat op 15% (37)) personen ‘at risk’ de genetische testing ondergaan én deelnemen aan studies en bovendien vormt aanwezigheid van onstabiele psychiatrische ziekte of behandeling met antipsychotica meestal een exclusie criterium in studies.

Ten derde het gebruik van verschillende meetinstrumenten die verschillen in sensitiviteit en/of specificiteit om de soms subtiele psychiatrische veranderingen (categoriale versus dimensionele metingen) te meten (17;23;25;68;74;75). Vaak is er bij prHD sprake van complexere beelden, die moeilijk te classificeren zijn volgens de DSM. Daarom werd ook hier gekozen voor een indeling op symptoomniveau.

Duff e.a. (2010) en Epping e.a. (2013) hebben metingen gescoord door mutatie dragers (zelfrapportage) uit de PREDICT-HD studie vergeleken met metingen door de partners (32;40). Hogere symptoomscores werden gerapporteerd door de partners, wat een verminderd ziektebesef/inzicht suggereert bij prHD. Dit stelt ook de betrouwbaarheid van voorgaand onderzoek in vraag, met mogelijks onderschattingen wanneer gebruik gemaakt werd van zelfrapportagevragenlijsten. Recentere studies maken gebruik van een semigestructureerd interview, dus inschatting door de clinicus wat mogelijks een correcter beeld geeft (cfr verminderd ziekte-inzicht).

In alle studies waren de deelnemers op de hoogte van hun genetische status, behalve in deze van Berrios e.a. (2002) (17) en Julien e.a. (2007) (25). Een positieve predictieve test zou ook kunnen leiden tot toegenomen klachten. Metingen van psychologisch functioneren (te) dicht bij genetische testing zou vertekende resultaten kunnen geven. Hubers e.a. vonden geen significant verschil in suïcidaliteit tussen individuen die genetisch testresultaat ontvingen in jaar voor onderzoek en deze die resultaat meer dan een jaar ervoor kregen.

De meeste studies maken gebruik van een demografisch vergelijkbare controlegroep waarvan de deelnemers ook ‘at risk’ zijn voor HD, dus een ouder met HD hebben, maar zelf een negatieve genetische test hebben. In TRACK-HD werd gebruik gemaakt van een gemengde groep van at risk personen en partners van gendragers.

Een aantal studies hebben een naturalistische studie-opzet, waarbij het moeilijk is om alle variabelen en confounders te controleren, zo beïnvloedt ondermeer het gebruik van medicatie de resultaten. Een minderheid van de studies vermeldde het percentage dat behandeld werd met psychofarmaca. Bij Tabrizi e.a. (2009) was medicatiegebruik vergelijkbaar tussen groepen, maar het feit dat 50% van de steekproef antidepressiva nam, kan de prevalentie van depressie, prikkelbaarheid en agressie maskeren.

In grote studies is er meestal sprake van een laagfrequente follow-up, bijvoorbeeld klinisch 1 jaarlijks en beeldvorming om de 2 jaar. Klinische studies noodzaken eigenlijk frequentere evaluaties, veel symptomen kunnen immers gemist worden.

Klinische aanbevelingen en ethische vragen

Aan de hand van een oplijsting van voorkomende psychiatrische symptomen bij prHD beoogt deze literatuurstudie deze symptomen van (pr)HD bij klinici in de aandacht te brengen en een aanzet te geven voor klinische aanbevelingen.

Bij personen at risk voor HD, met positieve predictieve testing is regelmatig psychiatrische evaluatie door huisarts, neuroloog of psychiater aangewezen, daar psychiatrische klachten, zoals depressie en suïcidaliteit, aanwezig kunnen zijn. Deze dienen evidence-based te worden behandeld. Extra voorzichtig omspringen met benzodiazepines gezien deze apathie en prikkelbaarheid kunnen doen toenemen bij prHD.

Ook bij personen met een positieve familiale anamnese van HD, die geen genetische testing hebben ondergaan, kunnen psychiatrische klachten mogelijke voortekenen zijn van ziekte.

Voor psychiaters is het belangrijk om voldoende kennis te hebben van bewegingsstoornissen en aandachtig te zijn voor mogelijke neurologische oorzaken voor psychiatrische presentaties. Bij angst- en depressieve klachten, zeker wanneer er ook sprake is van apathie/prikkelbaarheid is het aangewezen te screenen naar motorische klachten en nagaan van familiale motorische anamnese. Zo kan worden voorkomen dat neuropsychiatrische symptomen de diagnose van HD zouden vertragen en zo implicaties hebben op de aanpak, prognose, autonomie en kwaliteit van leven.

Middelen gebruikt voor symptomatische behandeling van chorea, zoals tetrabenazine kunnen bradykinesie, rigiditeit, maar ook depressie of sedatie veroorzaken (1). Antipsychotica, die vaak worden voorgeschreven omwille van de bewegingsstoornissen, maar ook omwille van prikkelbaarheid/gedragsverandering kunnen ondermeer een nefaste impact hebben op het cognitief functioneren, neuropsychiatrische symptomen als depressie en apathie, het ziekte-inzicht alsook de motorische symptomen bij HD.

Idealiter worden potentiële behandelingen gericht op *at risk* personen op moment van of voor de vroege stadia van neurodegeneratie, vooraleer functionele achteruitgang optreedt, met als uiteindelijk doel het in een vroeg stadium onderbreken van ziekteprogressie. Een vroegere identificatie van ziekte is nuttig wanneer er een doeltreffende behandeling bestaat om de ziekte

te vertragen of de progressie ervan te stoppen. Bij afwezigheid hiervan, zoals bij HD, is het moeilijker om vroegdetectie te rechtvaardigen, laat staan aan te moedigen. Ook is er bezorgdheid rond de impact van predictieve testing op suïciderisico (76).

Het thema vroegdetectie van HD heeft ethische, sociale, medische en onderzoeks-implicaties. Identificatie van prHD individuen is interessant vanuit onderzoeksperspectief, want zou kunnen leiden tot efficiëntere klinische studies. Vanuit klinisch standpunt zou een vroegere identificatie ook voordelen kunnen hebben, zoals betere planning voor medische en wettelijke besluitvorming, start van behandelplannen en keuzes in levensstijl (kinderen, werk, leefomstandigheden). Echter, dit dient afgewogen te worden tegenover de risico's, namelijk toegenomen stress/reactieve symptomen (inclusief suïciderisico), veranderingen sociale relaties, discriminatie (o.a. verzekeringen).

Nieuwe, bredere diagnostische criteria voor de klinische diagnose van HD, alsook nieuwe meetinstrumenten (77) worden momenteel onderzocht. Dit zal een multidisciplinaire aanpak vergen.

Conclusie

HD behoort van oudsher tot het terrein van de neurologie. Echter, bij deze aandoening komen, zelf al in het premanifeste stadium, naast subtiele motorische tekens, frequent psychiatrische symptomen voor waarvan depressieve symptomen, angst, prikkelbaarheid/disinhibitie en apathie in studies het meest worden gerapporteerd. Ondanks variaties in prevalentiecijfers, kunnen we stellen dat neuropsychiatrische symptomen een belangrijk belastend aspect vormen van prHD (23;78). We kunnen ons daarom de vraag stellen of er geen argumenten zijn voor de inclusie van psychiatrische criteria in de klinische diagnose van HD, die tot op heden uitsluitend gebaseerd is op motorische symptomen.

Het is, ook bij prHD, belangrijk alert te zijn op het optreden van psychiatrische stoornissen die goed behandeld kunnen worden. Multidisciplinaire evaluatie en behandeling van HD mutatie dragers is essentieel met aandacht voor motorische, psychiatrische en cognitieve symptomatologie.

Referenties

- (1) Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):218-28.
- (2) Esmaeilzadeh M, Ciarmiello A, Squitieri F. Seeking brain biomarkers for preventive therapy in Huntington disease. *CNS Neurosci Ther* 2011 Oct;17(5):368-86.
- (3) Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012 Aug;27(9):1083-91.
- (4) Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010 Mar 5;153B(2):397-408.
- (5) Byars JA, Beglinger LJ, Moser DJ, Gonzalez-Alegre P, Nopoulos P. Substance abuse may be a risk factor for earlier onset of Huntington disease. *J Neurol* 2012 Sep;259(9):1824-31.
- (6) Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001 Dec;16(8):439-45.
- (7) Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014 Apr;10(4):204-16.
- (8) Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord* 2014 Sep 15;29(11):1335-41.
- (9) Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013 Jul;12(7):637-49.
- (10) Waldvogel HJ, Kim EH, Tippett LJ, Vonsattel JP, Faull RL. The Neuropathology of Huntington's Disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;22:33-80.
- (11) Niccolini F, Politis M. Neuroimaging in Huntington's disease. *World J Radiol* 2014 Jun 28;6(6):301-12.
- (12) Hubers AA, van DE, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard LG, et al. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013 Oct;151(1):248-58.
- (13) van DE, Craufurd D, Hubers AA, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Dec;85(12):1411-8.
- (14) Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett S, Wild EJ, Tabrizi SJ, et al. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Dec;82(12):1409-12.
- (15) Berrios GE, Wagle AC, Markova IS, Wagle SA, Ho LW, Rubinsztein DC, et al. Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Res* 2001 Jul 24;102(3):217-25.
- (16) Soliveri P, Monza D, Piacentini S, Paridi D, Nespolo C, Gellera C, et al. Cognitive and psychiatric characterization of patients with Huntington's disease and their at-risk relatives. *Neurol Sci* 2002 Sep;23 Suppl 2:S105-S106.

- (17) Berrios GE, Wagle AC, Markova IS, Wagle SA, Rosser A, Hodges JR. Psychiatric symptoms in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers: a comparison with gene negative at risk subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2002 Mar;105(3):224-30.
- (18) Witjes-Ane MN, Zwinderman AH, Tibben A, Van Ommen GJ, Roos RA. Behavioural complaints in participants who underwent predictive testing for Huntington's disease. *J Med Genet* 2002 Nov;39(11):857-62.
- (19) Kirkwood SC, Siemers E, Viken R, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, et al. Longitudinal personality changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002 Sep;15(3):192-7.
- (20) Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, et al. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 2003 Jan;11(1):30-8.
- (21) Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2005 Apr;162(4):725-31.
- (22) Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, et al. Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study. *Arch Neurol* 2006 Jun;63(6):883-90.
- (23) Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Stout JC. Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007 Dec 15;62(12):1341-6.
- (24) Marshall J, White K, Weaver M, Flury WL, Hui S, Stout JC, et al. Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol* 2007 Jan;64(1):116-21.
- (25) Julien CL, Thompson JC, Wild S, Yardumian P, Snowden JS, Turner G, et al. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Sep;78(9):939-43.
- (26) Witjes-Ane MN, Mertens B, van Vugt JP, Bachoud-Levi AC, Van Ommen GJ, Roos RA. Longitudinal evaluation of "presymptomatic" carriers of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(3):310-7.
- (27) van DE, Kingma EM, Timman R, Zitman FG, Tibben A, Roos RA, et al. Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington's disease compared with mutation-negative first-degree relatives. *J Clin Psychiatry* 2008 Nov;69(11):1804-10.
- (28) Kingma EM, van DE, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008 Mar;30(2):155-61.
- (29) Beglinger LJ, Paulsen JS, Watson DB, Wang C, Duff K, Langbehn DR, et al. Obsessive and compulsive symptoms in prediagnosed Huntington's disease. *J Clin Psychiatry* 2008 Nov;69(11):1758-65.
- (30) Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009 Sep;8(9):791-801.
- (31) Kloppel S, Stonnington CM, Petrovic P, Mobbs D, Tuscher O, Craufurd D, et al. Irritability in pre-clinical Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2010 Jan;48(2):549-57.
- (32) Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Wang C, Stout JC, et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(2):196-207.
- (33) van DE, Reedeker N, Giltay EJ, Roos RA, van der Mast RC. Correlates of apathy in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(3):287-94.

- (34) Fiedorowicz JG, Mills JA, Ruggie A, Langbehn D, Paulsen JS. Suicidal behavior in prodromal Huntington disease. *Neurodegener Dis* 2011;8(6):483-90.
- (35) Hubers AA, Reedeker N, Giltay EJ, Roos RA, van DE, van der Mast RC. Suicidality in Huntington's disease. *J Affect Disord* 2012 Feb;136(3):550-7.
- (36) Reedeker N, Bouwens JA, Giltay EJ, Le Mair SE, Roos RA, van der Mast RC, et al. Irritability in Huntington's disease. *Psychiatry Res* 2012 Dec 30;200(2-3):813-8.
- (37) Epping EA, Mills JA, Beglinger LJ, Fiedorowicz JG, Craufurd D, Smith MM, et al. Characterization of depression in prodromal Huntington disease in the neurobiological predictors of HD (PREDICT-HD) study. *J Psychiatr Res* 2013 Oct;47(10):1423-31.
- (38) Gray MA, Egan GF, Ando A, Churchyard A, Chua P, Stout JC, et al. Prefrontal activity in Huntington's disease reflects cognitive and neuropsychiatric disturbances: the IMAGE-HD study. *Exp Neurol* 2013 Jan;239:218-28.
- (39) Vinther-Jensen T, Larsen IU, Hjermand LE, Budtz-Jorgensen E, Nielsen TT, Norremolle A, et al. A clinical classification acknowledging neuropsychiatric and cognitive impairment in Huntington's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:114.
- (40) Epping EA, Kim JI, Craufurd D, Brashers-Krug TM, Anderson KE, McCusker E, et al. Longitudinal Psychiatric Symptoms in Prodromal Huntington's Disease: A Decade of Data. *Am J Psychiatry* 2015 Oct 16;appiajp201514121551.
- (41) Van den Stock J, De Winter FL, Ahmad R, Sunaert S, Van LK, Vandenberghe W, et al. Functional brain changes underlying irritability in premanifest Huntington's disease. *Hum Brain Mapp* 2015 Jul;36(7):2681-90.
- (42) Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van DE, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016 Apr;25:58-64.
- (43) Johnson SA, Stout JC, Solomon AC, Langbehn DR, Aylward EH, Cruce CB, et al. Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain* 2007 Jul;130(Pt 7):1732-44.
- (44) Henley SM, Novak MJ, Frost C, King J, Tabrizi SJ, Warren JD. Emotion recognition in Huntington's disease: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 Jan;36(1):237-53.
- (45) Bora E, Velakoulis D, Walterfang M. Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res* 2016 Jan 15;297:131-40.
- (46) Nagel M, Rumpf HJ, Kasten M. Acute psychosis in a verified Huntington disease gene carrier with subtle motor signs: psychiatric criteria should be considered for the diagnosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2014 May;36(3):361-4.
- (47) Grabski B, Siwek M, Dudek D, Jaeschke R, Banaszkiwicz K. [Schizophrenia-like psychotic symptoms in a patient with confirmed Huntington's disease: a case report]. *Psychiatr Pol* 2012 Jul;46(4):665-75.
- (48) Amann B, Sterr A, Thoma H, Messer T, Kapfhammer HP, Grunze H. Psychopathological changes preceding motor symptoms in Huntington's disease: a report on four cases. *World J Biol Psychiatry* 2000 Jan;1(1):55-8.
- (49) Chuo YP, Hou PH, Chan CH, Lin CC, Liao YC. Juvenile Huntington's disease presenting as difficult-to-treat seizure and the first episode of psychosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2012 Jul;34(4):436-11.

- (50) Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Aug;79(8):874-80.
- (51) Aylward EH, Liu D, Nopoulos PC, Ross CA, Pierson RK, Mills JA, et al. Striatal volume contributes to the prediction of onset of Huntington disease in incident cases. *Biol Psychiatry* 2012 May 1;71(9):822-8.
- (52) Aylward EH, Nopoulos PC, Ross CA, Langbehn DR, Pierson RK, Mills JA, et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Apr;82(4):405-10.
- (53) Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2004 Jul 13;63(1):66-72.
- (54) Aylward EH. Magnetic resonance imaging striatal volumes: a biomarker for clinical trials in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014 Sep 15;29(11):1429-33.
- (55) Aylward E, Mills J, Liu D, Nopoulos P, Ross CA, Pierson R, et al. Association between Age and Striatal Volume Stratified by CAG Repeat Length in Prodromal Huntington Disease. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1235.
- (56) Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 2012 Jan;11(1):42-53.
- (57) Paulsen JS, Magnotta VA, Mikos AE, Paulson HL, Penziner E, Andreasen NC, et al. Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 2006 Jan 1;59(1):57-63.
- (58) Rosas HD, Lee SY, Bender AC, Zaleta AK, Vangel M, Yu P, et al. Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: implications for cortical "disconnection". *Neuroimage* 2010 Feb 15;49(4):2995-3004.
- (59) Stoffers D, Sheldon S, Kuperman JM, Goldstein J, Corey-Bloom J, Aron AR. Contrasting gray and white matter changes in preclinical Huntington disease: an MRI study. *Neurology* 2010 Apr 13;74(15):1208-16.
- (60) Di PM, Luders E, Cherubini A, Sanchez-Castaneda C, Thompson PM, Toga AW, et al. Multimodal MRI analysis of the corpus callosum reveals white matter differences in presymptomatic and early Huntington's disease. *Cereb Cortex* 2012 Dec;22(12):2858-66.
- (61) Nopoulos P, Magnotta VA, Mikos A, Paulson H, Andreasen NC, Paulsen JS. Morphology of the cerebral cortex in preclinical Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2007 Sep;164(9):1428-34.
- (62) Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008 Apr;131(Pt 4):1057-68.
- (63) Ciarmiello A, Cannella M, Lastoria S, Simonelli M, Frati L, Rubinsztein DC, et al. Brain white-matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):215-22.
- (64) Ciarmiello A, Giovacchini G, Orobello S, Bruselli L, Elifani F, Squitieri F. 18F-FDG PET uptake in the pre-Huntington disease caudate affects the time-to-onset independently of CAG expansion size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Jun;39(6):1030-6.
- (65) Pagano G, Niccolini F, Politis M. Current status of PET imaging in Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 Feb 22.

- (66) Pavese N, Politis M, Tai YF, Barker RA, Tabrizi SJ, Mason SL, et al. Cortical dopamine dysfunction in symptomatic and premanifest Huntington's disease gene carriers. *Neurobiol Dis* 2010 Feb;37(2):356-61.
- (67) Tai YF, Pavese N, Gerhard A, Tabrizi SJ, Barker RA, Brooks DJ, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007 Jul;130(Pt 7):1759-66.
- (68) van DE, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(4):441-8.
- (69) Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001 Oct;14(4):219-26.
- (70) Gregory S, Scahill RI, Seunarine KK, Stopford C, Zhang H, Zhang J, et al. Neuropsychiatry and White Matter Microstructure in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2015;4(3):239-49.
- (71) Correa BB, Xavier M, Guimaraes J. Association of Huntington's disease and schizophrenia-like psychosis in a Huntington's disease pedigree. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:1.
- (72) Bouwens JA, van DE, van der Mast RC, Roos RA, Giltay EJ. Irritability in a Prospective Cohort of Huntington's Disease Mutation Carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;27(3):206-12.
- (73) Reedecker W, van der Mast RC, Giltay EJ, Kooistra TA, Roos RA, van DE. Psychiatric disorders in Huntington's disease: a 2-year follow-up study. *Psychosomatics* 2012 May;53(3):220-9.
- (74) Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Sep;71(3):310-4.
- (75) Thompson JC, Harris J, Sollom AC, Stopford CL, Howard E, Snowden JS, et al. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(1):53-60.
- (76) Robins Wahlin TB. To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns* 2007 Mar;65(3):279-87.
- (77) Vaccarino AL, Sills T, Anderson KE, Bachoud-Levi AC, Borowsky B, Craufurd D, et al. Assessment of depression, anxiety and apathy in prodromal and early huntington disease. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1242.
- (78) Paulsen JS. Early Detection of Huntington Disease. *Future Neurol* 2010 Jan;5(1).