

De ziekte van Huntington

Klinische aspecten

Prof. dr. Raymund A.C. Roos, neuroloog, afdeling neurologie LUMC

INLEIDING

In 1872 beschreef George Huntington een familie met een ziekte welke later zijn naam gekregen heeft. Hij onderkende de erfelijkheid ervan en naast de opvallende motorische stoornissen ook de psychiatrische en cognitieve veranderingen. In de jaren 80 van de vorige eeuw is de tot dan toe gebruikte naam chorea van Huntington veranderd in ziekte van Huntington vanwege het gewicht van de klachten op niet-motorisch gebied.

MOTORIEK

Historisch gezien zijn de voornaamste klinische verschijnselen de veranderingen in de motoriek. Niet voor niets droeg de ziekte niet de naam 'Chorea van Huntington'. Het is ook het meest herkenbare voor de omgeving, maar meer en meer is gebleken dat het maar een deel van de ziekteverschijnselen is. Er zijn de ongewild optredende bewegingen in de gewild te bewegen spieren, chorea, hyperkinesie. Hart en spieren van de inwendige organen worden niet aangedaan. Het patroon is veelal sierlijk en aanvankelijk meer distaal in de ledematen en in het gelaat. Het leidt tot grimassen, wenkbrauwen optrekken, ogen ver openen, mond openen, tong uitsteken en gelaatsspieren aanspannen, meestal asymmetrisch. De gevolgen van de bewegingen uit zich ook in spraakstoornissen (dysarthrie) en slikstoornissen (verslikken). De bewegingen in de handen en vingers zijn als gezegd sierlijk. Het leidt tot onhandigheid en voorwerpen uit de handen laten vallen en minder vaardig worden met de handen. De axiale spiergroepen van de rug doen veel mee en leiden tot strekkende bewegingen van het lichaam.

Ondanks de toegenomen bewegingen neemt totale hoeveelheid beweging af

Bij het actief bewegen wordt het lopen onregelmatig en vaak aangezien voor een dronkenmansgang, struikelen gaat optreden, gevolgd door vallen. Alle patiënten met de ziekte ontwikkelen ook een hypokinesie en een akinesie, een niet kunnen starten en een traagheid in beweging (bradykinesie). Ondanks de toegenomen bewegingen neemt de totale hoeveelheid beweging af. Ook andere vormen van hyperkinesie als dystonie en tics komen voor, maar zijn meestal minder opvallend. De motorische onrust wordt niet altijd door de patiënt als even erg ervaren of zelfs opgemerkt. Behandeling is dan ook lang niet altijd nodig. Pas wanneer de bewegingen de dagelijkse activiteiten gaan hinderen, kan medicatie over-

wogen worden. In de loop van de ziekte zal de chorea geleidelijk afnemen en overstemd worden door enorme rigiditeit en ook spasticiteit leidend tot niet tegen te houden contracturen.

COGNITIEVE VERANDERINGEN

Cognitieve veranderingen kunnen tijdens alle fasen van de ziekte optreden en ook voorafgaan aan de eerste motorische verschijnselen. Kenmerkend is een eerste vertraging van het denkproces (bradyfrenie) zoals dat ook bij subcorticale vormen van dementie wordt gezien. Vaak wordt 'overspannen' zijn als eerste gemeld. Executieve taken gaan steeds slechter. Vaak is er een duidelijk gebrek aan inzicht en een slecht werkend geheugen, vooral het kortwerkende. De flexibiliteit neemt af, evenals de organisatie en planning, ook van de dagelijkse zaken.

PSYCHIATRISCHE SYMPTOMEN

Misschien voor de patiënt en familie wel de meest ingrijpende symptomen betreffen de stemming en het gedrag. Depressie is de meest voorkomende stoornis bij de ziekte. Daarnaast worden angst, ontremming, agressie, obsessief compulsief gedrag, achterdocht, dwang en soms psychosen gezien. Snelle prikkelbaarheid zich uitend in woord en ook in daad zijn voor de patiënt maar vooral voor het gezin een zware belasting.

OVERIGE ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Vermagering

Vermagering is bij alle patiënten met de ziekte van Huntington een probleem. Daar zijn verschillende verklaringen voor. Met het vorderen van de ziekte wordt het kauwen en slikken moeilijker, de patiënt wordt trager en kan steeds moeilijker het eten naar de mond brengen. De bewegingen kunnen toenemen, maar ook de bradykinesie vraagt meer energie in de uitvoering van de dagelijkse taken. Daarnaast gebruikt de patiënt soms ook medicatie welke de eetlust remt. Tevens zijn afwijkingen gevonden in de hypothalamus, in de nucleus tuberolateralis, welke verantwoordelijk is voor de stofwisselingsbalans. Al deze factoren zijn in verschillende mate onderliggend aan het gewichtsverlies.

Slapen

Patiënten met de ziekte van Huntington hebben een verstoord circadiaan ritme. Interessant is dat in de R6/2-muis ook afwijkingen aan de biologische klok in de nucleus suprachiasmaticus zijn gevonden. Geregeld blijkt dat het slaappatroon verschoven is en er bijna een omkering van het dag-en-nachtritme is ontstaan.

Autonome functiestoornissen

Onverwachte aanvallen van hevig transpireren kunnen optreden en enkele malen ook orthostatische hypotensie. Daarbij kan de medicatie ook een rol spelen.

DIAGNOSE

De diagnose ziekte van Huntington wordt gesteld aan de hand van de klinische symptomen en de familie anamnese en wordt bevestigd door de bepaling van de CAG-repeat in het DNA. De klinische symptomen kunnen zeer gevarieerd zijn, de familieanamnese kan moeizaam en onduidelijk zijn. De motorische symptomen zijn het meest kenmerkend en het meest specifiek. Maar sinds 1993 gendiagnostiek mogelijk is en premanifeste gendragers gevolgd zijn in de tijd, is gebleken dat ook psychiatrische en cognitieve symptomen als eerste uiting van de ziekte kunnen optreden. Veelvoorkomend is overspannen raken en dat de relatie last en draagkracht verandert. Verder is er sprake van iets minder aandacht en concentratie en iets trager denken. Dat bij elkaar kunnen de eerste signalen zijn waarvan achteraf gezegd kan worden dat het het begin is geweest van de ziekte.

FAMILIEANAMNESE

De familieanamnese blijft een belangrijk onderdeel uitmaken voor het stellen van de diagnose. In sommige families is dat geen enkel probleem, in andere is de ziekte volkomen onbekend en lijkt de ziekte als het ware de novo te zijn ontstaan. Nadere anamnese levert soms indirecte aanwijzingen op. Een ouder of grootouder die altijd al ongedurig en onrustig was en op het eind van zijn/haar leven heel vergeetachtig in een verpleeginrichting is terechtgekomen en daar is overleden. Een ander voorbeeld kan een lastige voorouder zijn met een 'parkinsonachtig' beeld met veel stemmingswisselingen. Ook komt het nog steeds voor dat een ouder op relatief jonge leeftijd is overleden aan een ongeval of infectie. Bij de zoektocht in de historie kan het niet uitblijven om de eventueel onbekende vader te bespreken.

GENETICA

De lengte van de CAG-repeat op het IT15 is in de normale bevolking het gen tussen de 17 en de 20 repeats. CAG codeert voor het aminozuur glutamine. Bij een aantal van 36 repeats en meer komt de ziekte klinisch voor. Tussen de 36 en 39 herhalingen is er soms een verminderde penetrantie. Naarmate de repeat langer is, is deze ook meer instabiel en kan in de volgende generatie langer geworden zijn. Deze instabiliteit uit zich vooral in de vaderlijke overervinglijn. In de volgende generatie zal de ziekte zich dan dus op jongere leeftijd kunnen manifesteren, anticipatie genaamd. Dit leidt ertoe dat de jongere patiënt (juvenile ziekte) vaak een lange repeat heeft (> 55) en veelal de ziekte van de vader gekregen heeft. Het aantal repeats is omgekeerd evenredig met de beginleeftijd van de ziekte, gedefinieerd als de eerste motorische verschijnselen.

BELOOP

Na een sluipend begin van de ziekte wordt het geleidelijk in jaren duidelijk voor de patiënt en naasten. Motoriek wordt geleidelijk onhandiger en laat meer ongewilde bewegingen zien, het fietsen gaat moeilijker en soms struikelt de patiënt. Aandacht en concentratie kunnen afnemen en in gedrag treedt soms verandering op in de zin van een verhoogde prikkelbaarheid of wisseling in stemming. Het werk kan niet meer volledig uitgevoerd worden. Geleidelijk raakt de patiënt het overzicht over de dagelijkse zaken kwijt en worden financiën overgenomen. Alle dagelijkse zaken die zelf gedaan worden, nemen veel tijd in beslag. In de loop van de jaren neemt de afhankelijkheid verder toe en dan wordt de patiënt afhankelijk van het draagvermogen van de partner en het gezin voor hoelang hoeveel zorg in huis gegeven kan worden. Uiteindelijk is de patiënt volledig ADL-afhankelijk. Het verslikken neemt toe, het eten lukt niet meer zelfstandig, het aan- en uitkleden moet met hulp en het ophouden van de urine lukt niet meer.

BEHANDELING

Behandeling bestaat altijd uit meerdere onderdelen, medicamenteus en niet-medicamenteus. Bij elk symptoom moet men zich afvragen of het wel behandeld moet worden. Geeft het zoveel last dat dit medicatie rechtvaardigt? Vraagt de omgeving om behandeling of de patiënt zelf? Van sommige klachten heeft de omgeving meer last dan de patiënt zelf. Wanneer de patiënt er zelf last van heeft en of zich ervoor schaamt en wanneer het overtollig bewegen in het dagelijks leven stoort, kan met medicatie gestart worden. Zijn er overwegend gedragsstoornissen dan kan behandeling van belang zijn voor zowel de patiënt als de omgeving. Van belang is om medicatie voorschrijven altijd systematisch te doen, stap voor stap, omdat veel niet onderbouwd is en veel patiënten met een relatief lage dosis voldoende effect heb-

Chorea

- Tiapride (max 600 mg)
- Tetrabenazine (max 200 mg)
- Olanzapine (max 20 mg)
- Pimozide (max 6 mg)

Depressie

- Citalopram (max 60 mg)
- Fluoxetine (max 60 mg)
- Valproïnezuur (max 2000 mg)

Agressie

- Citalopram (max 60 mg)
- Olanzapine (max 20 mg)
- Dipiperon (max 360)
- Haloperidol (max 10 mg)

Tabel. Medicamenteuze behandeling motorische stoornissen, depressie en agressie op grond van literatuur en klinische praktijk.

ben. Het is een individuele benadering. Hierbij wordt wel een volgorde in medicatie gehanteerd gebaseerd op de praktijkervaring waar de balans werking/bijwerking bepalend is. In onderstaande tabel zijn enkele veel gebruikte medicijnen voor de verschillende hoofdsymptomen opgesomd.

De niet-medicamenteuze behandeling kan zeer uitgebreid zijn en zal altijd op maat gemaakt moeten worden. Veelal zullen fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, diëtist en psycholoog erbij betrokken zijn. Van belang is in multidisciplinair overleg te komen tot een haalbaar behandelplan dat voor de patiënt en omgeving haalbaar geacht moet worden.

BIJZONDERE BEHANDELING

Bij het voortgaan van de ziekte zal de afhankelijkheid van de patiënt alleen maar verder toenemen en de nadruk komen te liggen op zorg. Onafhankelijk van het gegeven of de betrokkene zich in een eerder stadium heeft uitgesproken over zijn levenseinde, zal er over het levenseinde met de patiënt gesproken moeten worden. Wat zijn de mogelijkheden om de kwaliteit van leven zo lang mogelijk zo goed mogelijk te houden. Tot welke mate van zorg betrokkene acceptabel vindt, verschilt uiteraard per patiënt. Daarom is het goed het uitgangspunt van de patiënt te weten. Want altijd onvoorspelbaar ontstaan er situaties waarin de vraag er opeens is of en hoe nu verder. Herkenbaar is bijvoorbeeld de vraag starten met antibiotica bij de zoveelste verslikpneumonie, of wel of geen sondevoeding. Sondevoeding is levensverlengend en dat kan alleen als de patiënt dat zelf wil of eerder heeft aangegeven. Veel patiënten hebben een schrikbeeld voor ogen van een ouder in het eindstadium van de ziekte. Zij weten dan zeker dat zij het niet op die manier willen. Als in elke andere ziekte geldt dat er ook een moment komt dat gezegd moet worden dat er geen therapie meer beschikbaar is en dat wij moeten aanvaarden dat het is zoals het is. Het kunnen spreken over de dood geeft vaak opluchting, de mogelijkheid het zelf in de hand te kunnen hebben geeft rust. In de afgelopen jaren zijn patiënten lijdend aan de ziekte van Huntington in verschillende stadia van hun ziekte na de vastgestelde zorgvuldige procedure door euthanasie dan wel met hulp bij zelfdoding overleden.

KLINISCHE BEOORDELING

Bij het onderzoek van de patiënt met de ziekte van Huntington moeten al de aspecten van de ziekte worden nagegaan. De belangrijkste zijn in de *Unified Huntington Disease Rating Scale* (UHDRS) opgenomen. Een beoordelingschaal, niet om een diagnose te stellen, maar om een patiënt te vervolgen op enigszins systematische wijze. Behalve de motorische symptomen zijn ook de gedrags- cognitieve en functieschalen hierin opgenomen. Kort samengevat bestaat het neurologisch onderzoek na het gewicht gemeten te hebben uit de volgende items: lopen, koorddansergang, retropulsietest, oogbewegingen (volgen en saccades), spraak, tong uitsteken, dystonie en chorea van gelaat, armen, romp en benen, alternerende bewegingen van vingers en handen,

spiertonus en de test van Luria. Het psychiatrisch onderzoek bestrijkt de belangrijkste symptomen als stemming, prikkelbaarheid, angst, dwangmatigheid in denken en doen. Het cognitieve deel kan uitgevoerd worden volgens de lijn van de MMSE. Voor de patiënten in het laatste stadium voldoen geen van de tot nu gebruikte beoordelingschalen. Daarom is er in het European Huntington Disease Network (EHDN) verband een nieuwe schaal ontwikkeld. De UHDRS en nog een kwaliteit-van-levenschaal wordt jaarlijks bij al de patiënten die daar toestemming voor hebben gegeven afgenomen en vastgelegd in de Europese databank in het samenwerkingsverband van de EHDN.

TOEKOMST

Al de genoemde behandelingen zijn er op gericht de last voor de patiënt en de familie te beperken en de kwaliteit van leven door de beste zorg zo hoog mogelijk te maken. De gewenste ontwikkeling in de behandeling is de preventie van ziekte. De vraag is of op het niveau van de transcriptie van het DNA of RNA ingegrepen zou kunnen gaan worden. Een andere plaats van interventie zou de eiwitfunctie kunnen zijn, waarbij de functie belemmerd wordt of geneutraliseerd. Kan de werking van *huntingtine* gestopt of gereguleerd worden? Internationaal wordt nauw samengewerkt om tot oplossingen te komen. Parallel aan het onderzoek naar medicamenteuze oplossingen zal aandacht besteed moeten worden aan een verantwoorde zorg, ook gebaseerd op onderzoek.

SAMENVATTING

De ziekte van Huntington is een progressieve neurologische ziekte die gekenmerkt wordt door stoornissen in de motoriek, psychiatrische stoornissen en dementie. Daarbij zijn er nog secundaire ziekteverschijnselen als gewichtsverlies, slaapstoornissen en autonome afwijkingen. De ziekte erft autosomaal dominant over en is genetisch gekenmerkt door een trinucleotide repeat (CAG) in het *Huntingtine*-gen op de korte arm van chromosoom 4. De gemiddelde beginleeftijd ligt tussen de 30 en de 50 jaar met een spreiding van 2 tot 82 jaar, de ziekteduur ligt rond de 20 jaar.

De prevalentie is 10 per 100.000. Geschat wordt dat er in Nederland ongeveer 1.700 patiënten zijn en tussen de 6.000 en 9.000 personen met het risico op de ziekte. De ziekte verloopt progressief en leidt tot volkomen afhankelijkheid voor het dagelijkse leven en uiteindelijk tot de dood. Zorg op maat om de gewenste kwaliteit van leven te behouden is de vraag aan de gezondheidszorg.

LITERATUUR

1. Aziz NA, Marck MA van der, Pijl H, et al. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol.* 2008;255(12):1872-80.
2. Bates G, Harper P, Jones L. *Huntington's disease*. 3. Oxford, Oxford University press; 2002.
3. Duijn E van, Kingma EM, Mast RC van der. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(4):441-8.

1. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983;306(5940):234-8.
2. Heemskerk AW, Roos RA. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia*. 2011 Mar;26(1):62-6.
3. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(5):474-83.
4. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):40.
5. Tagle DA, Blanchard-McQuate KL, Valdes J, Castilla L, MacDonald ME, Gusella JF, Collins FS. Dinucleotide repeat polymorphism in the Huntington's disease region at the D4S182 locus. *Hum Mol Genet*. 1993 Apr;2(4):489.

Correspondentieadres
r.a.c.roos@lumc.nl

Handboek functionele psychofarmacologie

Martin van Leen



Redactie:
prof. dr. Anton J.M. Loonen,
prof. dr. J.E. (Hans) Hovens
Aantal pag: 451
Uitgeverij: de Tijdstroom
ISBN: 789058982056
Prijs: € 49,00
Aantal sterren: 4

Een ongewenste bijwerking van de classificatie van psychische stoornissen in categorieën van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) en van de opkomst van de evidence-based psychiatry is het verwaarlozen van de mechanistische farmacotherapie. Zo begint de aanbeveling van dit boek.

Specifieke farmacologische effecten worden vaak toegepast om gericht psychische symptomen te verminderen of te laten verdwijnen. Met de medicamenteuze behandeling

van psychische stoornissen krijgt iedere arts en apotheker te maken. Meestal volstaan de standaarden en richtlijnen goed.

Dit boek beschrijft in de eerste hoofdstukken de werking van psychofarmaca, de rol van neurotransmitters, het neurotransmittersysteem en de aangrijpingspunten van psychofarmaca, hetgeen kan helpen om de achtergronden hiervan te begrijpen. Daarnaast wordt in dit boek uitgelegd hoe ongewenste fenomenen worden veroorzaakt. Deze informatie kan worden toegepast om bijwerkingen en ongewenste geneesmiddeleninteracties te voorkomen.

Na de algemene inleiding wordt ingegaan op specifieke stoornissen en de rol van medicatie. De laatste hoofdstukken zijn gewijd aan de bijwerkingen van alle besproken middelen. Dit boek bevat daardoor veel nuttige informatie voor specialisten ouderengeneeskunde.

Correspondentieadres
m.van.leen@avoord.nl