



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neuropsychiatric phenomena in Huntington's disease

Reedeker, W.

Citation

Reedeker, W. (2016, May 12). *Neuropsychiatric phenomena in Huntington's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/39413>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/39413>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/39413> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Reedeker, Nanda

Title: Neuropsychiatric phenomena in Huntington's disease

Issue Date: 2016-05-12

Chapter 8

Summary and concluding remarks Nederlandse samenvatting

Summary and concluding remarks

This thesis describes a study on neuropsychiatric symptoms in Huntington's Disease (HD). This cohort study was performed in HD mutation carriers (both pre-motor symptomatic and motor symptomatic), and a control group of non-carriers that had an a-priori 50% risk for HD. The study started in may 2004 and a second measurement was performed 2 years later. The aim of this study was to study the presence and course of both formal psychiatric disorders and neuropsychiatric symptoms, and to find correlates and predictors associated with the psychiatric phenomena.

Irritability is a common neuropsychiatric symptom in patients with HD. The term 'irritability' has been used as a description of behaviour varying from bad temper to violent outbursts. We used the Irritability Scale to assess the prevalence of irritability in HD; the results are presented in Chapter 2. Since it was not known what cut-off should be used in HD for the assessment of irritability in HD, we began with a psychometric study of the Irritability Scale. The Irritability Scale was tested using receiver operating characteristic analysis against different cut-offs of the irritability factor of the Problem Behaviours Assessment (PBA) scale. A robust cut-off score of ≥ 14 points was found, indicating that 35% of the mutation carriers were irritable, while only 9% of the non-carriers were irritable ($p = 0.001$). There was a moderate level of agreement between self-report and informant-report scores (intraclass correlation (ICC) = 0.61). Using univariate and multivariate regression analyses, independent correlates of self-reported irritability were being married/living together, CAG repeat length, and the use of benzodiazepines. Using the same model with the informant's irritability score, use of benzodiazepines was the only significant independent correlate of irritability.

The results of our cross-sectional study on apathy are described in Chapter 3. Apathy is characterized as a syndrome with a lack of motivational behaviour, with loss of goal directed behaviour, cognitive activities, and emotions. Using the Apathy Scale and a previously described cut-off score of ≥ 14 points, we found that 32% of all mutation carriers were apathetic, whereas none of the controls were. Mutation carriers with apathy were more often depressed, and used more often antidepressants or neuroleptics. Since apathy may be a symptom of depression, we also analyzed mutation carriers with apathy after exclusion of 10 depressed patients. Multivariable logistic regression analysis showed that these non-depressed mutation carriers with apathy were more often male, used more often neuroleptics or benzodiazepines, and were in a more advanced stage of the disease.

Hypokinesia is an important motor disturbance in HD but its clinical, neuropsychiatric, and cognitive correlates are largely unknown. The results of our study on associations between hypokinesia and mental rigidity and apathy are described in Chapter 4. Our hypothesis was that motor rigidity (hypokinesia) and mental rigidity or apathy are related in HD. Analysis of our data showed an

association between hypokinesia and the presence of apathy and cognitive deterioration, both global and executive cognitive functioning. Hypokinesia was also associated with the use of antipsychotics and disease stage. Hypokinesia score was inversely associated with the TFC score (a measure for global daily functioning), also after adjusting for chorea, use of antipsychotics, apathy, and global and executive cognitive functioning. Using forward logistic regression analysis, poor executive cognitive functioning was the only independent correlate of hypokinesia. In conclusion, the presence of moderate to severe hypokinesia in HD patients co-occurs with executive cognitive dysfunction and adversely affects global functioning.

The results of our longitudinal study on apathy and its predictors are given in Chapter 5. At 2-year follow-up, 14% of the subjects without apathy at baseline had developed apathy according to the Apathy Scale. The only predictor for the development of apathy at follow-up was a lower score on the Mini-Mental State Examination at baseline, suggesting that poorer cognitive functioning precedes apathy in HD. Unexpectedly, 41% of the subjects with apathy at baseline did no longer fulfill the criteria of apathy at follow-up. Unfortunately, we could not assess predictors of remittance of apathy in this group because of the small sample size. Twenty subjects had persistent apathy, with a low baseline score on the Symbol Digits Modalities Test as the only predictor. These results showed that apathy in HD is closely linked to global and executive cognitive performance.

We describe the course of the common neuropsychiatric symptoms depression, irritability, and apathy in HD using the PBA during a 2-year follow-up period in Chapter 6. Multivariate linear regression analysis was performed to assess their relationships with the change of the motor score of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS-m) in premotor symptomatic and motor symptomatic mutation carriers. These factors were related to the progression of motoric symptoms over a 2-year period.

The median depression score of all participants decreased, whereas irritability and apathy scores did not change significantly. An increase in irritability was related to an increase in motor score in at baseline premotor symptomatic mutation carriers only. Irritability may therefore be an early marker for disease progression.

The presence and course of formal psychiatric disorders is described in Chapter 7. Formal psychiatric disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV) were assessed using the Composite International Diagnostic Interview. Of all mutation carriers without a formal psychiatric disorder at baseline, 15% had an incident psychiatric disorder after two years, mostly a major depressive disorder (64%). Baseline characteristics that were predictive of incident psychiatric disorders after 2 years were lower education, having no children, a lower level of global daily functioning, a previous psychiatric disorder, and the use of psychotropic medication. Of the 15 patients with a formal psychiatric diagnosis at baseline, eight patients no longer had a

psychiatric disorder at follow-up. All seven patients with a persistent psychiatric disorder were female and their most prevalent diagnosis was generalized anxiety disorder.

This cohort study confirms that neuropsychiatric symptoms frequently occur in patients with HD. We expected a diminished insight in patients with a neuropsychiatric symptoms like irritability, but most patients were aware of their irritability, which was shown with a moderate level of agreement between self-report and informant-report scores.

A strong relationship was found between the presence of psychopathology, cognitive functioning and global daily functioning. Since early diagnosis and treatment of psychiatric disorders may improve the quality of life of both patients and their caregivers, professionals working with HD patients should be aware of the high prevalence of psychopathology in HD. Irritability may be an early sign of the disease, but only apathy was closely related to the progression of HD indicating a relationship with the progressive neurodegenerative nature of the disease. However, we also found associations with the use of psychotropic medications. Therefore, we recommend a frequent evaluation of the use of psychotropic medication, in particular in advanced stage patients who often use many types of medications.

Unfortunately, there are only a few small studies on treatments of neuropsychiatric symptoms of HD. Since there is no cure for this disease yet, we recommend to develop randomized controlled trials for symptomatic treatments to improve the quality of life of patients.

Samenvatting en conclusies

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar neuropsychiatrische fenomenen bij de ziekte van Huntington. Het onderzoek is verricht bij zowel presymptomatische als symptomatische mutatie dragers van de ziekte van Huntington en een controlegroep van niet-mutatie dragers die een a-priori 50% risico hadden op de ziekte van Huntington. De studie is gestart in mei 2004 en 2 jaar na de baseline meting is een tweede meting verricht. Het doel van de studie was om de aanwezigheid en het beloop van neuropsychiatrische symptomen te onderzoeken. Ook werden correlaten en voorspellers van de neuropsychiatrische fenomenen onderzocht.

Prikkelbaarheid is een veelvoorkomend neuropsychiatrisch symptoom bij patiënten met de ziekte van Huntington. De term 'prikkelbaarheid' werd gebruikt om gedrag te beschrijven dat kan variëren van een slecht humeur tot impulsdoorbraken. In ons onderzoek is de Prikkelbaarheidsschaal gebruikt om de prevalentie van prikkelbaarheid bij de ziekte van Huntington te onderzoeken. De resultaten hiervan zijn weergegeven in hoofdstuk 2. Omdat er geen afkappunt bekend was voor de aanwezigheid van prikkelbaarheid volgens de Prikkelbaarheidsschaal bij de ziekte van Huntington, werd eerst een psychometrische studie verricht van de Prikkelbaarheidsschaal. De Prikkelbaarheidsschaal werd middels een 'receiver operating characteristic' analyse afgezet tegen verschillende afkappunten voor prikkelbaarheid volgens de Problem Behaviours Assessment (PBA) schaal.

Een afkappunt van ≥ 14 punten werd vastgesteld, waarbij bleek dat 35% van de mutatie dragers prikkelbaar was, tegen 9% van de niet-mutatie dragers ($p = 0.001$).

Er werd een redelijke overeenkomst vastgesteld tussen de zelfrapportagevragenlijst en de bij de informant afgenomen vragenlijst (intra-class correlatie (ICC) = 0.61). Middels univariate en multivariate regressieanalyse werden het samenwonen/getrouwd zijn, de CAG-repeatlengte en het gebruik van benzodiazepines als onafhankelijke variabelen voor prikkelbaarheid gevonden. Bij toepassing van hetzelfde model op de vragenlijst van de informanten, werd het gebruik van benzodiazepines als enige onafhankelijke variabele gevonden.

De resultaten van het cross-sectionele onderzoek naar apathie bij de ziekte van Huntington worden beschreven in hoofdstuk 3. Apathie is een neuropsychiatrisch syndroom dat gekenmerkt wordt door een gebrek aan motivatie, verminderd doelgericht gedrag en afvlakking van emoties. Met de Apathieschaal (afkappunt van ≥ 14 punten) werd gevonden dat 32% van de mutatie dragers apathisch was, terwijl van de controlegroep niemand apathisch was.

Mutatie dragers met apathie waren vaker depressief en gebruikten vaker antidepressiva of neuroleptica. Omdat apathie een symptoom van depressie kon zijn, werd de analyse herhaald in de mutatie dragers zonder depressie. Multivariate logistische regressieanalyse liet zien dat deze niet-

depressieve mutatie dragers met apathie vaker van het mannelijke geslacht waren, dat ze vaker neuroleptica of benzodiazepines gebruikten en dat de ziekte bij hen verder gevorderd was.

Hypokinesie is een belangrijk motorisch symptoom van de ziekte van Huntington. Het is onduidelijk welke neuropsychiatrische en cognitieve correlaten samengaan met hypokinesie. Onze hypothese was dat motorische rigiditeit (hypokinesie) en mentale rigiditeit (apathie) samen voor zouden komen bij de ziekte van Huntington. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven in hoofdstuk 4. Analyse van onze data liet een associatie zien tussen hypokinesie en de aanwezigheid van apathie en cognitieve achteruitgang (zowel globaal als executief). Hypokinesie was ook geassocieerd met het gebruik van antipsychotica, het ziektestadium en een verminderd algemeen functioneren. Na logistische regressieanalyse was alleen een slechter executief cognitief functioneren onafhankelijk gecorreleerd met hypokinesie.

De resultaten van onze longitudinale studie betreffende voorspellers van apathie bij de ziekte van Huntington zijn beschreven in hoofdstuk 5. Bij het vervolgonderzoek na 2 jaar bleek dat 14% van de onderzochte deelnemers die geen apathie hadden bij de beginmeting, apathie had ontwikkeld. De enige voorspeller voor het ontwikkelen van apathie was een lagere score op de Mini-Mental State Examination bij de beginmeting, wat suggereert dat slechter cognitief functioneren voorafgaat aan apathie bij de ziekte van Huntington.

Een onverwachte bevinding was dat 41% van de deelnemers die bij de beginmeting apathie had, bij de vervolgmeting niet meer apathisch was. Helaas konden we geen voorspellers vinden voor het in remissie gaan van de apathie omdat het aantal patiënten te klein was. Twintig deelnemers hadden nog steeds apathie bij de vervolgmeting, en bij hen was een lagere score bij de beginmeting op de executieve Symbol Digits Modalities Test de enige voorspeller. Deze resultaten laten zien dat apathie bij de ziekte van Huntington sterk samenhangt met zowel globaal als executief cognitief functioneren.

In hoofdstuk 6 wordt het beloop van frequent voorkomende neuropsychiatrische symptomen als depressie, prikkelbaarheid en apathie bij de ziekte van Huntington beschreven. Deze symptomen werden vastgesteld met de PBA en het beloop daarvan werd over een periode van 2 jaar onderzocht. Multivariate lineaire regressieanalyse werd verricht om de veranderingen in motorscore volgens de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS-m) in premotorsymptomatische en motorsymptomatische mutatie dragers te onderzoeken in relatie tot deze neuropsychiatrische symptomen.

Gedurende de twee jaar nam de depressiescore af, terwijl de prikkelbaarheids- en apathiescores niet significant veranderden. Alleen bij de oorspronkelijk premotorsymptomatische mutatie dragers was een toename van prikkelbaarheid gerelateerd aan een toename in de motorscore. Prikkelbaarheid zou daarom een vroege manifestatie voor ziekteprogressie kunnen zijn.

De aanwezigheid en het beloop van formele psychiatrische stoornissen is beschreven in hoofdstuk 7. De aanwezigheid en het beloop van psychiatrische stoornissen werd vastgesteld met behulp van het Composite International Diagnostic Interview waarbij de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4de editie (DSM-IV) worden gebruikt.

Vijftien procent van alle mutatiedragers zonder een formele psychiatrische diagnose bij de beginmeting, had een psychiatrische stoornis bij de vervolgmeting. Meestal was dit een (ernstige) depressieve stoornis (64%).

Bij de patiënten zonder een psychiatrische stoornis bij de beginmeting waren een lager opleidingsniveau, kinderloosheid, een lager niveau van algemeen functioneren, een eerdere psychiatrische stoornis en het gebruik van psychotrope medicatie bij de beginmeting voorspellend voor het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis na 2 jaar.

Van de 15 patiënten met een formele psychiatrische diagnose bij de beginmeting hadden er acht geen psychiatrische diagnose meer bij de vervolgmeting. De zeven patiënten met een persisterende psychiatrische diagnose waren van het vrouwelijke geslacht en de meest gestelde diagnose was een gegeneraliseerde angststoornis.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek bevestigt dat neuropsychiatrische fenomenen frequent voorkomen bij patiënten met de ziekte van Huntington. Aangezien vroege diagnostiek en behandeling van psychopathologie de kwaliteit van leven van zowel patiënten als hun verzorgers/familie kan verbeteren, moeten professionals die Huntingtonpatiënten behandelen gericht diagnostiek doen naar psychopathologie. Uit het beschreven onderzoek is gebleken dat prikkelbaarheid mogelijk een vroege manifestatie is van het ziekteproces en dat apathie een relatie heeft met progressie van de ziekte van Huntington. Omdat het gebruik van psychotrope medicatie mogelijk geassocieerd is met apathie, is frequente evaluatie van het gebruik van psychotrope medicatie belangrijk, vooral in een meer gevorderd stadium van het ziekteproces, omdat er dan vaak sprake is van polyfarmacie.

Verder onderzoek naar mogelijke effectieve symptomatische behandelingen van psychiatrische fenomenen van de ziekte van Huntington is noodzakelijk om hen als behandelaars beter bij te kunnen staan.

