



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Impact of Huntington's disease on working and driving

Essink-Jacobs, M.

Citation

Essink-Jacobs, M. (2019, May 8). *Impact of Huntington's disease on working and driving*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72198>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72198>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/72198>

Author: Essink-Jacobs, M.

Title: Impact of Huntington's disease on working and driving

Issue Date: 2019-05-08

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van onderzoek dat wij hebben uitgevoerd naar werken en autorijden met de ziekte van Huntington (HD). HD is een zeldzame, autosomale dominante erfelijke, neurodegeneratieve ziekte die ontstaat door een gen mutatie op chromosoom 4. De ziekte manifesteert zich tussen het 30^e en 50^e levensjaar en heeft een gemiddelde ziekteduur van 17 tot 20 jaar. De ziekte wordt klinisch gekenmerkt door een achteruitgang in de motoriek, cognitieve veranderingen en psychiatrische symptomen, met als gevolg dat patiënten geleidelijk aan worden beperkt in hun dagelijkse activiteiten en dat de kwaliteit van leven verslechtert. De aard en ernst van de symptomen kunnen verschillen per individu. Momenteel is er enkel symptomatische behandeling beschikbaar en geen genezing. Gendragers met HD kunnen worden onderverdeeld in gendragers met een klinische motorische diagnose (manifest) en gendragers zonder klinische diagnose (premanifest).

In de introductie van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) wordt de impact van HD op het dagelijks functioneren van patiënten belicht. Gedurende het ziekteproces neemt de onafhankelijkheid van patiënten met HD geleidelijk af. Cognitieve achteruitgang en gedragsveranderingen zijn over het algemeen ingrijpender voor patiënten met HD en hun familie dan de motorische symptomen. Beperkingen in werk, autorijden, beheren van financiën en een afname in kwaliteit van leven zijn gerelateerd aan afwijkingen in het cognitief functioneren en psychiatrische symptomen. Echter, de invloed van HD symptomen op werkgeschiktheid is nog relatief onbekend. Een afname in de rijvaardigheid is een van de eerstgenoemde veranderingen die HD gendragers rapporteren. Veilig autorijden vraagt om de integratie van complexe motorische, cognitieve, visuele functies en gedrag. Dit zijn factoren die aangedaan kunnen zijn bij patiënten met HD. Onderzoeken naar autorijden met HD zijn schaars, maar eerdere resultaten laten zien dat de rijvaardigheid afneemt in patiënten met HD. Ondanks dat eerder onderzoek suggereert dat er ook in de eerste presymptomatische fase van HD veranderingen in de rijvaardigheid kunnen optreden, is deze hypothese niet eerder onderzocht.

Het primaire doel van dit proefschrift was om werken en rijvaardigheid te onderzoeken in gendragers met HD. We hebben onderzocht welke symptomen van HD voorspellend zijn voor werken en de rijvaardigheid van premanifest en manifest HD vergeleken met controle deelnemers.

We hebben vragenlijst onderzoek uitgevoerd in gendragers met HD ($N = 191$) om redenen voor stoppen met werken en autorijden te bestuderen (**hoofdstuk 2**). Dit onderzoek is uitgevoerd tussen 2016 en 2018 bij de polikliniek Neurologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Gendragers met HD waren gemiddeld 51 jaar oud wanneer zij stopten met werken en dit is aanzienlijk eerder dan de algemene pensioensleeftijd van 65-67 jaar. Daarnaast liet ons onderzoek zien dat een verminderde concentratie van invloed was op zowel de beslissing om te stoppen met werken als de beslissing om te stoppen met autorijden. Interne redenen om te stoppen met autorijden, zoals een slechtere gezondheid en psychologische factoren (e.g., angst) waren de meest genoemde redenen om te stoppen met autorijden. Mannen en vrouwen rapporteerden verschillende redenen om te stoppen met autorijden. Voor mannen bleek een verminderde concentratie de belangrijkste reden, terwijl vrouwen angst en onzekerheid als hun voornaamste reden opgaven om te stoppen. Op basis van deze resultaten adviseren wij een individuele aanpak bij het bespreken van veranderingen in werk en autorijden, waarbij men rekening moet houden met verschillen tussen mannen en vrouwen. Het tijdig bespreekbaar maken van toekomstige aanpassingen in werk en autorijden geeft de patiënten de mogelijkheid om zich voor te bereiden op deze praktische beperkingen als gevolg van HD.

Gendragers met HD kunnen al op relatief jonge leeftijd onbekwaam worden om hun werk voldoende uit te voeren en dit heeft een negatieve invloed op hun kwaliteit van leven. In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht welke klinische symptomen van HD voorspellend zijn voor stoppen met werken. Gegevens van werkende ($N = 114$) en niet werkende ($N = 106$) HD gendragers zijn onderzocht. Achteruitgang in executief functioneren en apathie waren voorspellend voor niet werken in HD gendragers. HD gendragers met een slechter cognitief functioneren en apathie hadden een grotere kans om niet werkzaam te zijn dan gendragers zonder apathie en met een beter cognitief functioneren. Deze resultaten bevestigen dat cognitieve en psychiatrische symptomen belangrijker zijn om te onderzoeken dan de karakteristieke motor symptomen van HD wanneer er sprake is van veranderingen in werk.

Hoofdstuk 4 omvat de resultaten van een literatuuronderzoek waarbij de bevindingen van onderzoeken met een simulator en rijtesten op de weg bij patiënten met HD, Parkinson (PD) en Alzheimer (AD) zijn samengevat. Op basis van de beschreven literatuur is het niet mogelijk om een conclusie te trekken of en wanneer patiënten met een neurodegeneratieve aandoening moeten stoppen met autorijden.

Tot dusver hebben de resultaten van de onderzoeken niet geleid tot richtlijnen die geïmplementeerd kunnen worden in de klinische praktijk. Er zijn veel minder onderzoeken naar autorijden met HD vergeleken met het aantal onderzoeken in PD en AD. Aangezien de etiologie van HD bekend is geeft dit de mogelijkheid om zowel presymptomatische als symptomatische gendragers te onderzoeken, zodat men kan proberen te bepalen wanneer in het ziekteproces veranderingen in de rijvaardigheid optreden. In de meeste onderzoeken werd meer dan de helft van de patiënten met een neurodegeneratieve aandoening geclassificeerd als veilige rijder. Dit suggereert dat een advies om te stoppen met autorijden niet enkel gebaseerd moet worden op een klinische of genetische diagnose. Individuele beoordeling is van belang en veranderingen in de rijvaardigheid moeten, idealiter elk jaar, worden getoetst. Ook als het rijbewijs eerder met een langere periode is verlengd, wordt her-testen aanbevolen vanwege het progressieve karakter van neurodegeneratieve stoornissen. De rol van de behandelaar is essentieel om een gesprek over potentieel stoppen met autorijden op het juiste moment te starten en de patiënt en zijn familie te voorzien van de juiste verwijzingen en informatie.

In eerder onderzoek werd gesuggereerd dat een verslechtering in de rijvaardigheid reeds zou kunnen optreden in de vroege, presymptomatische fase van HD. Echter, deze hypothese was nog niet eerder onderzocht. Het doel van het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6** was om de rijvaardigheid in verschillende verkeerssituaties (i.e., stad en snelweg) te vergelijken tussen verschillende stadia van HD en gezonde controles. Dit observationele, cross-sectionele onderzoek is uitgevoerd in het Leids Universitair Medisch Centrum en het Centre for Human Drug Research in Leiden. Er zijn 29 controle deelnemers, 28 premanifest HD en 30 manifest HD geïnccludeerd. De rijvaardigheid werd getest met behulp van een rij simulator en er werd een uitgebreide neuropsychologische testbatterij afgenomen om te bepalen of de uitkomsten van deze taken voorspellend zijn voor autorijden.

Onze resultaten lieten zien dat manifest HD de neiging hebben om voorzichtiger te rijden in een rij simulator wanneer de snelheidslimiet hoger is en dat zij minder controle hebben over het voertuig op de snelweg vergeleken met premanifest HD en controles (**hoofdstuk 5**). Dit suggereert dat patiënten met HD met name fouten maken op operationeel en tactisch niveau. Premanifest HD gendragers rapporteerden een aantal zelf opgelegde restricties in hun rijgedrag, maar er werden geen veranderingen in de rijvaardigheid in de rij simulator geobserveerd. Met de gebruikte parameters kon er onderscheid worden gemaakt tussen manifest HD en controles, wat het gebruik van een rij simulator als maat voor rijvaardigheid in

onderzoek verder ondersteunt. Toekomstig onderzoek is nodig om te bepalen of een simulator ook gebruikt kan worden om veranderingen in de rijvaardigheid te meten over een langere periode (i.e., longitudinaal).

Uitslagen van klinische testen, zoals neuropsychologisch onderzoek, kunnen ondersteunend zijn voor behandelaren wanneer zij eventuele veranderingen in de rijvaardigheid bespreken met patiënten en hun families. Wij hebben onderzocht of de cognitieve, motorische of gedragsveranderingen die voorkomen bij HD voorspellend zijn voor rijvaardigheid (**hoofdstuk 6**). Manifest HD scoorden slechter op alle klinische testen vergeleken met controles. Er waren geen significante verschillen tussen premanifest HD en controles. Een instabieler lichaamshouding en vertraagde verwerkingsnelheid bleken voorspellers voor rijvaardigheid in manifest HD. Motorisch functioneren bleek gerelateerd aan de rijprestaties, maar was geen voorspeller. Dit is vergelijkbaar met voorgaand onderzoek waaruit bleek dat cognitieve achteruitgang een betere voorspeller is voor rijvaardigheid dan motorische beperkingen. Psychiatrische symptomen waren niet gerelateerd aan rijvaardigheid. Slechtere prestaties op klinische screeningstaken kunnen behandelaren ondersteunen in hun verwijzing voor een officiële rijtest op de weg. Een HD specifieke testbatterij die gevalideerd is en waarin cut-off scores zijn gedefinieerd is momenteel nog niet ontwikkeld. Dit is noodzakelijk alvorens een dergelijke testbatterij kan worden geïmplementeerd in de klinische praktijk.

Simulator ziekte is een bijwerking die voorkomt in onderzoek met simulatoren. De symptomen van simulator ziekte zijn vergelijkbaar met wagenziekte, zoals transpireren, duizeligheid en misselijkheid. In onze studie hebben wij vergeleken of gendragers met HD gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van simulator ziekte dan controle deelnemers, om de potentiële oorzaken van simulator ziekte in kaart te brengen (**hoofdstuk 7**). Daarnaast hebben we onderzocht of de cognitieve en motorische symptomen van HD het risico op het ontstaan van simulator ziekte verhogen. Hierdoor zou de kans op uitval door simulator ziekte ook kunnen toenemen. Rond de 30% van de deelnemers in onze studie viel uit als gevolg van simulator ziekte. De meest gerapporteerde symptomen van simulator ziekte waren moeite met concentreren, duizeligheid, misselijkheid, transpireren en de neiging tot overgeven. Wij concludeerden dat HD gendragers geen significant hogere kans hadden om simulator ziekte te ontwikkelen dan controle deelnemers. Onze resultaten bevestigden de bevindingen uit voorgaande studies dat een hogere leeftijd en vrouwelijk geslacht geassocieerd zijn met het ontstaan van simulator ziekte. Daarnaast bleek dat een vertraging in de oogbewegingen voorspellend was

voor uitval, terwijl verminderd cognitief functioneren niet voor een hoger risico op simulator ziekte zorgde. Onderzoekers moeten zich bewust zijn van het voorkomen van simulator ziekte bij het ontwikkelen van studieprotocollen. Meer training in de simulator en aanpassingen in de scenario's zouden het ontstaan van simulator ziekte wellicht kunnen verminderen.

Tot slot worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samengevat in **hoofdstuk 8**. De klinische implicaties worden besproken en er worden suggesties gedaan voor nader onderzoek. Momenteel is er geen genezing voor HD en ligt de focus van behandeling op het behouden van kwaliteit van leven en het ondersteunen van patiënten en hun families. Het behoud van onafhankelijkheid door middel van werk en autorijden, voor zolang mogelijk en veilig, heeft een substantiële impact op het algemeen functioneren van patiënten met HD. De resultaten van dit proefschrift laten zien dat stoppen met werken en autorijden belangrijke onderwerpen zijn voor gendragers met HD. Behandelaren moeten worden voorgelicht over de impact van stoppen met werken en autorijden, zodat zij in staat zijn om patiënten van de juiste informatie te voorzien. Daarnaast is individuele beoordeling van de rijvaardigheid noodzakelijk en de aanbeveling om te stoppen met rijden zou niet alleen gebaseerd moeten worden op de genetische aanwezigheid van HD of ziektestadium. Multidisciplinaire screening met een HD specifieke testbatterij wordt aanbevolen en moet worden geïmplementeerd in de klinische praktijk.

Appendix