



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The UHDRS and UHDRS-FAP assessments in Huntington's disease

Winder, J.Y.

Citation

Winder, J. Y. (2019, June 20). *The UHDRS and UHDRS-FAP assessments in Huntington's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74052>

Version: Not Applicable (or Unknown)
License: [Leiden University Non-exclusive license](#)
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74052>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/74052> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Winder, J.Y.

Title: The UHDRS and UHDRS-FAP assessments in Huntington's disease

Issue Date: 2019-06-20

NEDERLANDSE SAMENVATTING



De ziekte van Huntington (ZvH) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening, die veroorzaakt wordt door een autosomale dominante overervende cytosine-adenine-guanine (CAG) trinucleotide verlenging in het Huntingtine gen op chromosoom 4. De ziekte wordt klinisch gekarakteriseerd door motorische verslechtering, cognitieve achteruitgang en gedragsproblemen. Als de ZvH vordert, leiden de symptomen tot functionele achteruitgang en verlies van onafhankelijkheid. De gemiddelde leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert is tussen de 30 en 50 jaar en de gemiddelde duur van de ziekte is 17 tot 20 jaar. De ZvH is op dit moment een ongeneeslijke ziekte en het is niet mogelijk om het begin van de ziekte uit te stellen, dan wel progressie van de ziekte te remmen.

In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar de meeteigenschappen van de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) en de Unified Huntington's Disease Rating Scale-For Advanced Patients (UHDRS-FAP) in verschillende stadia van de ZvH. Deze scorelijsten zijn ontwikkeld om de aanwezigheid, ernst en progressie van symptomen systematisch te volgen over de tijd. Om verandering van symptomen nauwkeurig te meten, zijn betrouwbare en valide scorelijsten essentieel. De UHDRS bestaat uit een motorisch, cognitief, functioneel en gedragsdomein. De UHDRS-FAP omvat een motorisch, cognitief, somatisch en gedragsdomein, en is speciaal ontwikkeld voor patiënten met vergevorderde ZvH.

De klinische beoordeling van motorische symptomen bij de ZvH wordt doorgaans verricht met behulp van de Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score (UHDRS-TMS). De UHDRS-TMS bestaat uit 31 items, waarmee chorea, dystonie, oogbewegingen, bradykinesie/rigiditeit en lopen/balans worden beoordeeld. Alle items kunnen gescoord worden van 0 tot en met 4, waarbij 0 'normale bevindingen' en 4 'ernstige afwijkingen' aangeeft. Om symptomen te meten is een hoge interbeoordelaarsbetrouwbaarheid wenselijk. Daarom is een onderwijsvideo en een jaarlijkse online certificatie ontwikkeld en ingevoerd. Wij hebben de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de UHDRS-TMS en van de subitems onderzocht in 944 deelnemers die voor het eerst meededen aan de online UHDRS-TMS certificatie (**hoofdstuk 2**). De UHDRS-TMS, koorddansersgang, pronatie/supinatie linkerhand en de retropulsietest hadden een goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid. Een slechte interbeoordelaarsbetrouwbaarheid werd gevonden voor dystonie van de romp, dystonie van de linker- en rechterarm, dystonie van het linker- en rechterbeen, tongprotrusie en rigiditeit van de linkerarm. Wij concludeerden hieruit dat de scoring van deze items moeilijk te interpreteren is, waarschijnlijk als gevolg van de subjectiviteit van de antwoordmogelijkheden. Een andere belangrijke bevinding van dit onderzoek was dat de deelnemers significant slechter scoorden tijdens hun tweede certificatie vergeleken met hun eerste certificatie. We hebben daarom geadviseerd dat deelnemers de UHDRS-TMS onderwijsvideo voor elke certificatie opnieuw moeten kijken.

In onderzoeksverband wordt de UHDRS-TMS ook gebruikt om onderscheid te maken tussen premanifeste personen (gendragers die nog geen symptomen hebben) en manifeste patiënten (gendragers die wel symptomen hebben ontwikkeld). We hebben onderzocht of de oogbewegingsitems van de UHDRS-TMS waren aangedaan in premanifeste gendragers vergeleken met gezonde controles (**hoofdstuk 3**), aangezien met gecomputeriseerde apparatuur afwijkingen van de oogbewegingen waren gevonden vóór het begin van de ZvH. Zeventig premanifeste personen en 27 controles werden onderzocht. Horizontale oogvolgbewegingen waren het enige oogbewegingsitem dat frequenter was aangedaan in premanifeste personen dichtbij begin van de ziekte vergeleken met controles. Voor de verticale oogvolgbewegingen, horizontaal en verticaal begin van de saccade en horizontale en verticale snelheid van de saccade gold dit niet. Wij veronderstelden dat horizontale oogvolgbewegingen als enige sensitief genoeg waren om beginnende afwijkingen van de oogbewegingen te detecteren bij risicodragers.

Bij patiënten met vergevorderde ZvH belemmeren plafond- en bodemeffecten van de UHDRS het vastleggen van veranderingen. Voor patiënten in een laat stadium van de ZvH is daarom de UHDRS-FAP ontwikkeld. Wij hebben de eigenschappen van de UHDRS-FAP en de UHDRS onderzocht bij 40 patiënten met vergevorderde ZvH, die in een verpleeghuis woonden of daar dagbehandeling kregen (**hoofdstuk 4**). Beide scorelijsten werden afgenomen op dezelfde dag en werden na zeven dagen herhaald door een onafhankelijke arts. De ernst van de ZvH werd verdeeld in vijf stadia door middel van de Total Functional Capacity (TFC) schaal van de UHDRS; stadium 1 bestond uit patiënten met een vroeg stadium van de ZvH en stadium 5 bestond uit patiënten met een laat stadium van de ZvH. De motorische scores van de UHDRS-FAP en UHDRS waren de enige domeinen met een significant slechtere score in TFC stadium 5 vergeleken met TFC stadium 4. Verder onderzoek deed vermoeden dat de motorische score van de UHDRS-FAP beter differentieerde tussen patiënten in de hoogste TFC stadia dan de motorische score van de UHDRS (UHDRS-TMS). We hebben hieruit geconcludeerd dat de motorische score van de UHDRS-FAP mogelijk het monitoren van de ziekte kan verbeteren, en dientengevolge ook de zorg, bij patiënten in een laat stadium van de ZvH in verpleeghuizen. Daarnaast werden ook een hoge interne consistentie en hoge interbeoordelaarsbetrouwbaarheid gevonden voor de motorische en cognitieve scores van beide scorelijsten.

We hebben onze studie in 29 patiënten met vergevorderde ZvH voortgezet door de UHDRS-FAP en UHDRS nogmaals af te nemen na zes maanden (**hoofdstuk 5**). De motorische en cognitieve scores van de UHDRS-FAP verslechterden na zes maanden, terwijl de motorische en cognitieve scores van de UHDRS niet veranderden. Deze uitkomst impliceert dat de UHDRS-FAP, in tegenstelling tot de UHDRS, ziekteprogressie kan detecteren bij patiënten in een laat stadium van de ZvH. We hebben daarom geadviseerd om de motorische en cognitieve scores van de UHDRS-FAP te gebruiken in verpleeghuizen

om de zorg te verbeteren door middel van het meten van ziekteprogressie en het evalueren van het effect van interventies. De Functional Assessment Scale (FAS) en de Independence Scale (IS) van het functionele domein van de UHDRS en de Care Dependency Scale (CDS) verslechterden ook na zes maanden. De gedragsscores van de UHDRS-FAP en de UHDRS verbeterden juist bij patiënten met de ZvH in TFC stadia 4 en 5. Wij vermoedden dat psychiatrische symptomen afnemen door emotionele vervlakking en afgenomen ziekte-inzicht als de ziekte vordert.

In hetzelfde cohort van patiënten met vergevorderde ZvH hebben we de demografische en klinische verschillen onderzocht tussen 28 verpleeghuisbewoners en 12 patiënten die dagbehandeling kregen (**hoofdstuk 6**). De deelnemers met dagbehandeling waren vaker getrouwd dan de verpleeghuisbewoners en waren zelfstandiger: de FAS was significant hoger. Er werden geen correlaties gevonden tussen verpleeghuisopname en motorische verschijnselen, cognitieve prestaties en psychiatrische symptomen. Niet getrouwd zijn had de grootste voorspellende waarde voor verpleeghuisopname. We concludeerden hieruit dat een partner waarschijnlijk helpt bij dagelijkse taken die een patiënt niet zelfstandig had kunnen doen, wat ervoor zorgt dat iemand langer thuis kan blijven wonen. We veronderstelden daarom dat hulp aan ongetrouwde patiënten door thuiszorginstanties die gespecialiseerd zijn in de ZvH zou kunnen leiden tot interventies en behandelingsstrategieën die verpleeghuisopname kunnen uitstellen.

Concluderend, zijn de motorische symptomen van de ZvH betrouwbaar vast te stellen met de UHDRS-TMS. Er zijn echter wel studies nodig om te onderzoeken hoe, met name, de dystonie items verbeterd kunnen worden. Bij patiënten met vergevorderde ZvH was de UHDRS-FAP sensitiever dan de UHDRS wat betreft het detecteren van veranderingen gedurende de tijd en daarom zou de UHDRS-FAP geïmplementeerd moeten worden in verpleeghuizen. Het huwelijk bleek een beschermer voor verpleeghuisopname. Verder onderzoek is echter nodig om de rol van partners/verzorgers in het uitstellen van verpleeghuisopname in kaart te brengen.

List of publications

Winder JY, Roos RAC. Premanifest Huntington's disease: examination of oculomotor abnormalities in clinical practice. *PLoS ONE* 2018; 13: 1–8.

Winder JY, Roos RAC, Burgunder J-M, Marinus J, Reilmann R. Interrater reliability of the Unified Huntington's Disease Rating Scale-Total Motor Score certification. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 290–295.

Winder JY, Achterberg WP, Marinus J, Gardiner SL, Roos RAC. Assessment scales for patients with advanced Huntington's disease: comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 527–533.

Winder JY, Achterberg WP, Roos RAC. Marriage as protector for nursing home admission in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2018; 7: 251–257.

Winder JY, Achterberg WP, Gardiner SL, Roos RAC. Longitudinal assessment of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) and UHDRS-For Advanced Patients (UHDRS-FAP) in patients with late stage Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2019; 0: 00–00.

Van Diemen MPJ, Hart EP, Kan H, Van der Grond J, Bergheanu S, Abbruscato A, Mead L, Coppen EM, **Winder JY**, Van Beelen I, Webb A, Roos RAC, Groeneveld G-J. A two-part study to assess the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SBT-020 in patients with early stage Huntington's disease. *Submitted*.

Van Diemen MPJ, Van Beelen I, Hart EP, Hameeteman PW, Coppen EM, **Winder JY**, Den Heijer J, Moerland M, Kan H, Van der Grond J, Webb A, Roos RAC, Groeneveld G-J. Brain bio-energetic state is not correlated to muscle mitochondrial capacity in Huntington's disease. *Submitted*.

Dankwoord

Nu ik aan het einde gekomen ben van mijn promotietraject, wil ik een aantal mensen bedanken voor hun advies, hulp en steun bij de totstandkoming van dit proefschrift. Allereerst wil ik alle patiënten en hun familieleden bedanken die mee hebben gedaan aan dit onderzoek. Zonder hun deelname en inzet was dit onderzoek niet mogelijk geweest.

Mijn promotoren, Raymund Roos en Wilco Achterberg, ben ik zeer dankbaar voor hun begeleiding en fijne samenwerking. Prof. Roos, bedankt voor uw enthousiasme en duidelijkheid, evenals de ruimte voor eigen inbreng en ideeën. Prof. Achterberg, bedankt voor uw commentaar en het altijd kijken vanuit een andere invalshoek, wat dit proefschrift zeker ten goede is gekomen.

Tevens ben ik dank verschuldigd aan de medewerkers van het Huntington Centrum Topaz Overduin, die vragenlijsten hebben ingevuld en de patiënten gemotiveerd hebben aan het onderzoek mee te doen. Veel dank hiervoor.

Mijn dank gaat ook uit naar Sarah Gardiner voor haar hulp bij de uitvoering van het onderzoek. Dank je wel voor je inzet en flexibiliteit gedurende het onderzoek. Eveneens wil ik Han Marinus bedanken voor het meedenken over statistische analyses. Bedankt voor het altijd snel beantwoorden van mijn vragen.

Uiteraard wil ik ook mijn collega's van het Huntington-team in het LUMC bedanken. Kasper, Emma, Milou, Marye, Anne en Marit, bedankt voor jullie gezelligheid en humor op de werkvloer, maar ook daarbuiten. Mede dankzij jullie heb ik altijd plezier gehad in mijn werk.

Als laatste wil ik mijn familie en vrienden bedanken voor hun interesse gedurende mijn promotietraject. In het bijzonder bedank ik mijn ouders die altijd belangstelling hebben getoond voor mijn onderzoek, dat zo ver van hun eigen werkgebied af ligt. Dank jullie wel voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Curriculum vitae

Jessica Winder werd geboren op 14 januari 1989 in Alkmaar. Na het behalen van haar gymnasiumdiploma aan het Murmellius Gymnasium in Alkmaar in 2007, begon zij aan de studie geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Een deel van haar coschappen deed ze in het Steve Biko Academic Hospital in Pretoria, Zuid-Afrika. Tijdens haar coschappen werd ze geboeid door de neurologie en koos ze ervoor haar semi-artsstage te doen op de afdeling neurologie in het toenmalige Kennemer Gasthuis in Haarlem (nu Spaarne Gasthuis). In 2013 studeerde ze af als arts en werkte achtereenvolgens als ANIOS neurologie in het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda en het toenmalige Medisch Centrum Haaglanden in Den Haag (nu Haaglanden Medisch Centrum), waar ze de basis legde voor haar klinische vaardigheden. Door haar belangstelling voor bewegingsstoornissen, begon ze in 2015 aan een promotietraject naar de ziekte van Huntington in het Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden onder begeleiding van prof. dr. R.A.C. Roos en prof. dr. W.P. Achterberg. Haar promotieonderzoek richtte zich specifiek op de UHDRS en UHDRS-FAP scorelijsten die bij de ziekte van Huntington gebruikt worden. Zij heeft een deel van de klinische gegevens voor haar onderzoek verzameld in het Huntington Centrum Topaz Overduin in Katwijk. Tevens heeft ze tijdens haar promotietraject als uitvoerend onderzoeker gewerkt voor de internationale studies Enroll-HD, LEGATO-HD en Trihep3-HD. Na haar promotieonderzoek heeft ze kortdurend als ANIOS neurologie in het OLVG in Amsterdam gewerkt en nu is zij werkzaam als ANIOS neurologie in het Erasmus MC in Rotterdam.

