



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Prevalence and burden of pain in Huntington's disease

Sprenger, G.P.

Citation

Sprenger, G. P. (2025, September 4). *Prevalence and burden of pain in Huntington's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4259702>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4259702>

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

Nederlandse Samenvatting

De ziekte van Huntington (ZvH) is een zeldzame autosomale-dominante overerfelijke neurodegeneratieve ziekte. De abnormale Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) lengte in het huntingtine gen op chromosoom 4, wat coderend is voor het huntingtine eiwit, veroorzaakt een afwijkend huntingtine eiwit. Het afwijkende huntingtine eiwit leidt tot een progressieve afname van zenuwcelstructuren en tot aantasting van de hersenen. In het bijzonder het striatum, een centraal in de hersenen gelegen groep zenuwcellen, is ten opzichte van andere gebieden extra gevoelig voor het afwijkende huntingtine eiwit. Al vroeg in het ziekteproces, voordat de ziekte zich motorisch manifesteert, vindt aantasting van de zenuwcelstructuren in het striatum plaats.

Wat betreft de klinische diagnose van de ZvH wordt een onderscheid gemaakt tussen de premanifeste en manifeste fase in de ZvH. Waar in de premanifeste fase de motorische symptomen nog ontbreken, zijn die in de manifeste fase aanwezig. Aan de hand van de karakteristieke motorische symptomen zoals chorea, dystonie, rigiditeit en balansproblemen, wordt bepaald of de ziekte manifest is. De manifeste fase van de ZvH wordt op basis van de 'Total Functional Capacity' schaal onderverdeeld in verschillende fasen: vroege fase, tussenfase en laatste fase van de ZvH. Verder wordt op basis van de leeftijd waarop de eerste symptomen zich manifesteren ('age at symptom onset') ook nog grofweg een verdeling gemaakt in de volgende vormen: juveniele- (<21^{ste} levensjaar), volwassen- (≥ 21 en $\leq 59^{\text{ste}}$ levensjaar) en 'late-onset' ($\geq 60^{\text{ste}}$ levensjaar) ZvH. Een omgekeerde associatie is aanwezig tussen de CAG-lengte en de leeftijd waarop de ziekte zich manifesteert. Dat betekent dat bij een langere CAG-herhaling, de symptomen zich op een jongere leeftijd manifesteren.

Naast de bekende motorische symptomen leidt de ZvH ook tot *neurocognitieve* (vertraagde informatieverwerking, aandachtsproblemen, geheugenstoornissen en executieve problemen), *neuropsychiatrische* (prikkelbaarheid, depressie, angststoornissen en apathie) en een cluster van andere *niet-motorische symptomen* (gewichtsverlies, slaapstoornissen, metabole en endocriene verstoringen). Subtiële neurocognitieve en/of neuropsychiatrische symptomen kunnen 10 - 15 jaar voor de motorische symptomen al aanwezig zijn. Bij verdere progressie kan de ziekte leiden tot een uitgebreide neurocognitieve stoornis (dementie).

Pijn is een ander ten onrechte onderbelicht symptoom bij de ZvH. De enkele beschikbare studies over pijn bij de ZvH geven verschillende resultaten. Zo wordt in de ene studie geconcludeerd dat pijn een veel voorkomend symptoom is bij de ZvH, terwijl in andere studies het tegenovergestelde wordt geconcludeerd. Mogelijk komt

deze discrepantie voort uit het feit dat in deze studies kleine en heterogene groepen van patiënten met de ZvH zijn geïnccludeerd, wat de kans op uiteenlopende conclusies vergroot. Gegeven het beperkte aantal studies is het te vroeg voor een definitieve conclusie of pijn een belangrijk symptoom is bij de ZvH. Studies gericht op pijn bij de ZvH zijn essentieel, omdat pijn een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven en bestaande behandelingen vooralsnog alleen gericht zijn op het verminderen van de symptomen van de ziekte ter verbetering van de kwaliteit van leven (**hoofdstuk 1**).

In dit proefschrift wordt systematisch onderzocht of en in hoeverre pijn een belangrijk symptoom is bij de ZvH. Naast een overzichtsstudie van bestaande literatuur (**hoofdstuk 2**) is met behulp van verschillende wereldwijde databanken getracht om pijn zo uitgebreid mogelijk bij de ZvH in kaart te brengen (**hoofdstukken 3 en 4**). De prevalentie van pijn, de mate van belemmering in het dagelijks functioneren door pijn (pijn interferentie), pijnlijke aandoeningen en het gebruik van analgetica, alsook de mate van pijnlast, zijn onderzocht tussen de verschillende ziektestadia en vormen van de ZvH. Ter bevordering van de behandeling van pijn bij de ZvH, is een experiment ontwikkeld waarmee zowel het effect van de ZvH op de verwerking van pijn, alsook de psychometrische eigenschappen van een pijnobservatieschaal onderzocht kunnen worden (**hoofdstuk 5**).

De overzichtsstudie van de bestaande literatuur toonde aan dat pijn een veel voorkomend symptoom is in de ZvH met een geschatte prevalentie van 40% (**hoofdstuk 2**). De prevalentie van pijn varieerde echter tussen de 10% tot 75%. Vanwege de methodologische beperkingen van de geïnccludeerde studies kon niet nader worden bepaald wat de prevalentie van pijn is tussen de verschillende stadia en vormen van de ZvH. Daarom werd onder anderen het databank van een internationale studie (ENROLL-HD studie) gebruikt om de prevalentie van pijn interferentie, pijnlijke aandoeningen en gebruik van pijnstillers in de verschillende ziektestadia te onderzoeken (**hoofdstuk 3**). De prevalentie van alle uitkomstmaten verschilde tussen de ziektestadia, echter de 'overall' prevalentie van pijn interferentie was 34%, van pijnlijke aandoeningen 17% en gebruik van pijnstillers 13%. In vergelijking met de controlegroep was de prevalentie van pijn interferentie het hoogst in de tussenfase (42%) van de ZvH, terwijl de prevalentie van pijnlijke aandoeningen en gebruik van pijnstillers juist het laagst was in de tussen- en laatste fase (respectievelijk, 15% en 12%) van de ZvH.

Om de kennis van pijn bij de ZvH verder te verdiepen is een ander internationale databank gebruikt (REGISTRY-HD studie) (**hoofdstuk 4**). Uit desbetreffende studie bleek dat de prevalentie van pijn, pijn interferentie, en de daaruit voortvloeiende

pijnlast, tussen de verschillende ziektestadia en vormen van de ZvH verschilt. Pijn is het meest voorkomend in de laatste fase (47%), terwijl pijn interferentie in de tussenfase (43%) van de ZvH. Zowel pijn (53%) als pijn interferentie (50%) zijn het meest voorkomend in de vorm van de ZvH met een relatief late beginleeftijd (>60). Verder bleek uit de studie dat met name in de manifeste fase van de ziekte de pijnlast hoog is, zelfs hoger ten opzichte van mensen met chronische pijn. Het is extra opvallend dat in de manifeste fase, en in het bijzonder in de laatste fase van de ziekte, juist dan sprake lijkt te zijn van een onder-behandeling met pijnstillers (**hoofdstuk 4**).

Voorts zijn overeenkomsten in de bevindingen tussen de **hoofdstukken 3 en 4** ten aanzien van de prevalentie van pijn en pijn interferentie, in vergelijking tot de prevalentie van pijnlijke aandoeningen en gebruik van pijnstillers. In beide hoofdstukken wordt namelijk aangetoond dat de prevalentie van pijn en pijn interferentie toeneemt in de manifeste fase van de ZvH, terwijl de prevalentie van pijnlijke aandoeningen en analgetica juist lijkt af te nemen. Een mogelijke verklaring voor deze discrepantie is dat de ZvH zelf pijn veroorzaakt, een symptoom waar het klinische werkveld onvoldoende van bewust is en daarom ook niet gediagnosticeerd en behandeld wordt. Een tweede mogelijke verklaring is dat de ontwikkeling van de symptomen bij verergering van de ziekte in combinatie met de diversiteit aan symptomen tussen de verschillende vormen van de ZvH, mogelijk van invloed is op de oorzaken van pijn en de voorgeschreven pijnstillers.

Fundamentele kennis over het effect van de ZvH op de verwerking van pijn, maar ook studies gericht op het verbeteren van de diagnostiek van pijn, zijn van belang voor adequate behandeling. Een experimentele studie is ontwikkeld waarmee beide punten onderzocht kunnen worden (**hoofdstuk 5**). Op basis van medisch-ethische en methodologische overwegingen zal eerst de uitvoerbaarheid van het experiment worden onderzocht in de vroege en tussenfase van de ZvH (**hoofdstuk 5**). Wat betreft de verwerking van pijn biedt het experiment de mogelijkheid om pijn dempende en pijn stimulerende systemen te meten. Het striatum vervult een belangrijke rol in deze pijnsystemen. Een verstoorde verwerking van pijn bij de ZvH kan derhalve worden verwacht. Verder biedt het experiment de mogelijkheid om de bruikbaarheid van een pijnobservatieschaal te onderzoeken: Pain Assessment in Impaired Cognition scale (PAIC15). Een pijnobservatieschaal vervult een essentiële rol in het herkennen van pijn, in het bijzonder wanneer het rapporteren van pijn wordt bemoeilijkt door problemen in de neurocognitieve functies en/of door taal- en articulatie- problemen.

Tot slot worden in **hoofdstuk 6** de belangrijkste conclusies gegeven, aangevuld met een discussie over en adviezen voor zowel het klinische werkveld als voor toekomstig

wetenschappelijk onderzoek. Samenvattend laat onderhavige studie zien dat pijn een veel voorkomend en klaarblijkelijk belangrijk symptoom is bij de ZvH. Niettemin lijkt mogelijk sprake te zijn van een risico op onder-behandeling met pijnstillers. Gezien de methodologische kanttekeningen van het onderzoek, zoals beschreven in **hoofdstuk 6**, zijn voor het beter begrijpen van pijn bij de ZvH, prospectieve studies gewenst die gebruik maken van unidimensionale, multidimensionale pijnschalen, alsook schalen die uitgebreid de pijnlast kunnen meten. Aansluitend zijn fundamentele studies noodzakelijk om het effect van de ZvH op de pijnverwerking beter te begrijpen. Als laatste, gezien de typische motorische symptomen bij de ZvH (bijvoorbeeld chorea), kan mogelijk het herkennen van pijn worden bemoeilijkt in vergelijking tot andere neurodegeneratieve aandoeningen. Er wordt geadviseerd om bekende pijnobservatieschalen bij de ZvH te onderzoeken, en nader te bepalen of een specifiek aangepaste pijnobservatieschaal voor de ZvH noodzakelijk is.