



**HÁSKÓLI
ÍSLANDS**

Faraldsfræði Huntington sjúkdóms á Íslandi

2008-2022

Saga Briem

Júní 2023

Lokaverkefni til BS-prófs
í Læknisfræði

LÆKNADEILD

Faraldsfræði Huntington sjúkdóms á Íslandi

Saga Briem

Lokaverkefni til BS-prófs í Læknisfræði
Aðalleiðbeinandi: Ólafur Árni Sveinsson
Meðleiðbeinendur:
Jón Jóhannes Jónsson
Vigdís Fjóla Stefánsdóttir

Læknadeild
Heilbrigðisvísindasvið
Háskóli Íslands
Reykjavík, júní 2023

Faraldsfræði Huntington sjúkdóms á Íslandi
2008-2022

Ritgerð þessi er 16 eininga lokaverkefni til BS gráðu
við Læknadeild Háskóla Íslands

Höfundarréttur © 2023 Saga Briem
Öll réttindi áskilin

Ágrip

Faraldsfræði Huntington sjúkdóms á Íslandi

Saga Briem¹, Jón Jóhannes Jónsson², Vigdís Fjóra Stefánsdóttir² og Ólafur Árni Sveinsson³

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Erfðafræðideild Landspítalans, ³Taugadeild Landspítalans

Inngangur: Huntington sjúkdómur (HS) er sjaldgæfur, ættlægur taugahrönnunarsjúkdómur sem einkennist af ofhreyfingum, geðröskun og heilabilun. Sjúkdómurinn erfist ríkjandi og stafar af cýtósín-adenín-gúanín þríkirnaþenslu í huntingtin geninu. Algengi er hæst í einstaklingum af evrópskum uppruna en er hlutfallslega lágt á Íslandi. Markmið þessarar rannsóknar var að kortleggja algengi og nýgengi Huntington sjúkdóms á Íslandi á tímabilinu 2008-2022 ásamt kyn, aldur, einkenni, ættlægni, meðferð og horfur.

Efni og aðferðir: Framkvæmd var afturskyggn gagnarannsókn þar sem upplýsingum úr sjúkraskrá einstaklinga með greininguna Huntington sjúkdóm á tímabilinu 1. janúar 2008 til 31. desember 2022 var safnað. Einnig var stuðst við upplýsingar frá erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala og frá taugalæknum sem sjá um HS sjúklinga.

Niðurstöður: 22 einstaklingar voru með greininguna HS á tímabilinu 2008-2022. Algengi sjúkdómsins á Íslandi 31. desember 2022 var 4,38 tilfelli per 100.000 íbúa en meðalnýgengið árin 2008-2022 reyndist 0,314 per 100.000 persónuár. Algengustu einkennin voru ofhreyfingar, þunglyndi og minnstap. Tveir einstaklingar voru einkennalausir við lok rannsóknartímabilsins. Meðalaldur við upphaf einkenna var 46,3 ára. 21 af 22 einstaklingum voru með staðfest HS með DNA erfðagreiningu og var meðalfjöldi cýtósín-adenín-gúanín endurtekninga 42,3. Fimm létust á rannsóknartímabilinu og var algengasta dánarorsök ásvelgingarlungnabólga. Meðalaldur dauðsfalla var 70,4 ár.

Ályktanir: Algengi og nýgengi HS hefur hækkað á Íslandi miðað við fyrri rannsókn frá 2007. Mögulegar ástæður þess geta verið betri greiningarhæfni auk þess að nýjar fjölskyldur hafa bæst við. Fólk lifir einnig lengur og betri úrræði eru til staðar fyrir sjúklinganna. Algengi og nýgengi eru þó í lægri kantinum miðað við önnur Evrópulönd sem skýrist líklega af hversu einangrað Ísland er.

Efnisyfirlit

Myndaskrá	vi
Töfluskrá	vi
Listi yfir skammstafanir	vii
Þakkir	viii
1 Inngangur	1
1.1 Erfðafræði.....	2
1.2 Faraldsfræði	3
1.3 Meinmyndun	4
1.4 Klínísk einkenni	4
1.4.1 Ofhreyfingar (<i>chorea</i>)	5
1.4.2 Geðræn einkenni.....	5
1.4.3 Vitræn einkenni	5
1.4.4 Önnur einkenni	6
1.5 Rannsóknir og greining	6
1.6 Meðferð og sjúkdómsgangur	7
1.7 Andlát	7
1.8 Lyfjapróun	8
2 Markmið	10
3 Efni og aðferðir	11
3.1 Rannsóknarúrtak	11
3.2 Söfnun gagna	11
3.3 Tölfræðiúrvinnsla	12
3.4 Leyfi	12
4 Niðurstöður	13
4.1 Faraldsfræði	13
4.2 Einkenni	14
4.3 Erfðafræði.....	18
4.4 Meðferð og horfur	19
5 Umræða	22

5.1	<i>Samantekt á niðurstöðum</i>	22
5.2	<i>Faraldsfræði</i>	22
5.3	<i>Einkenni</i>	23
5.4	<i>Erfðafræði</i>	23
5.5	<i>Meðferð og horfur</i>	24
5.6	<i>Kostir og gallar</i>	24
Heimildir		25

Myndaskrá

Mynd 3-1 Shoulson Fahn flokkunarkerfi [19].....	12
Mynd 4-1: Graf sem sýnir nýgengi Huntington sjúkdóms 2008-2022 per 100 000 persónuár	13
Mynd 4-2: Þróun nýgengis Huntington sjúkdóms 2008-2022	14
Mynd 4-3: Súlurit sem sýnir upphafseinkenni HS sjúklinga.....	16
Mynd 4-4: Súlurit sem sýnir einkenni HS sjúklinga við greiningu.....	17
Mynd 4-5: Súlurit sem sýnir fötlunarstig HS sjúklinga 31. desember 2022 samkvæmt flokkunarkerfi Shoulson Fahn	18
Mynd 4-6: Fjöldi CAG endurtekninga HS sjúklinga	19

Töfluskrá

Tafla 1-1. Tímamóta-áfangar í sögu HS.....	1
Tafla 4-1: Einkenni Huntington sjúklinga á rannsóknartímabilinu	15
Tafla 4-2: Lyfjameðferð veitt á rannsóknartímabilinu	20
Tafla 4-3: Lyfjameðferð veitt á algengisdegi	21

Listi yfir skammstafanir

AAV	Adeno-associated veirugenaferja
ADL	Athafnir daglegs lífs
ASO	Antisense oligonucleotide
CAG	Cýtósín-adenín-gúanín
HS	Huntington sjúkdómur
HTT	Huntingtin prótein
HTT	Huntingtin gen
kDa	Kíló dalton
mHTT	Stökkbreytt Huntingtin prótein
miRNA	Micro RNA
mRNA	Messenger RNA
MSN	Median spiny neurons
NMDA	N-methyl-D-aspartate
RISC	RNA-induced silencing complex
RNAi	RNA interference
shRNA	Short hairpin RNA
siRNA	Small interfering RNA

Þakkir

Ég vil sérstaklega þakka leiðbeinanda mínum, Ólafi Árna Sveinssyni, fyrir ráðleggingar, yfirlestur og ánægjulegt samstarf á þessu rannsóknartímabili. Verkefnið var unnið á Landspítalanum í Fossvogi. Einnig vil ég þakka Jóni Jóhannesi Jónssyni og Vigdísi Fjólu Stefánsdóttur fyrir aðstoð og stuðning. Ég þakka Michaelu Balogová fyrir aðstoð við tölfræðiúrvinnsluna og að lokum vil ég þakka fjölskyldu og vinum fyrir stuðning og góð ráð.

1 Inngangur

Huntington sjúkdómur (HS) er sjaldgæfur, ættlægur taugahrönnunarsjúkdómur sem einkennist af ofhreyfingum (*chorea*), geðröskun og heilabilun og lýkur með snemmbæru andláti. HS var fyrst lýst af Charles Waters árið 1841 en varð ekki viðurkenndur sem slíkur fyrr en George Huntington, 22 ára unglæknir í New York fylki í Bandaríkjunum, lýsti bæði ítarlega einkennum sjúkdómsins og erfánleika hans í frægri grein, *On Chorea*, sem var upphaflega birt í *The Medical and Surgical Reporter* árið 1872. Faðir hans og afi höfðu samfleytt verið heimilislæknar á sama svæði í alls 78 ár og George fylgdi þeim í heimavitjanir. Þessi langi tími í eftirfylgd gaf honum einstakt sjónarhorn á sjúkdóminn. Nokkur fjöldi lækna lýstu sjúkdómnum fyrir daga Huntingtons en enginn eins skýrt og hann átti eftir að gera. [1] Í töflu 1-1 má sjá yfirlit yfir helstu áfangana í sögu sjúkdómsins.

Tafla 1-1. Tímamóta-áfangar í sögu HS

1841	Fyrsta lýsing sjúkdómsins (Waters) [1]
1872	Ítarlegri lýsing á einkennum og erfánleika sjúkdómsins (Huntington) [1]
1888	Fyrsta lýsing á barna- og unglíngáforminu (Hoffmann) [1]
1955	HS lýst í samfélögum við Maracaibo vatnið í Venesúela (Negrette) [2]
1983	Meingen erfðasjúkdóms kortlagt í fyrsta sinn [3]
1986	Erfðavísar notaðir í erfðaráðgjöf [4]
1993	Einangrun meingensins: stökkbreytingin er cýtósín-adenín-gúanín (CAG) þríkírnabensla í huntingtín geninu (<i>HTT</i>) sem er staðsett á stutta armi litnings 4 og tjáir fyrir huntingtín próteini [5]
1996	Transgenísk HS músamódel þróuð [6]
1997	Innlyksur af huntingtín próteini sjást í heilafrumum transgenískra músa [7] og manna með HS [8]
2000-19	Aukinn skilningur á meinmyndun; yfir hundrað klínískar lyfjarannsóknir skila ekki árangri

2019	Fasa 1-2a klínísk lyfjarannsókn: gjöf tjáningarhindra (<i>antisense oligonucleotide</i>) í mænuvökva HS sjúklinga er bæði örugg og veldur skammtaháðri lækkun á stökkbreyttu huntingtin próteini í mænuvökva (Ionis Pharmaceuticals) [9]
2022	Fasa 3 klínísk lyfjarannsókn á gjöf tjáningarhindra í mænuvökva HS sjúklinga reyndist neikvæð hvað varðar áhrif á klínísk einkenni sjúkdómsins [10]

1.1 Erfðafræði

HS er eingena ríkjandi erfðasjúkdómur. Það eru því helmingslíkur á að afkvæmi foreldris með HS erfi meinvaldandi breytinguna í erfðaefninu og fái sjúkdóminn lífi það nógu lengi. Sjúkdómurinn er einn af mörgum sjúkdómum sem tengjast óstöðugri þríkírnabenslu (*trinucleotide repeat expansion*) í viðkomandi geni. Stökkbreytingin í HS er cýtósín-adenín-gúanín (CAG) þríkírnabensla í fyrstu táknröð *HTT* gensins sem er staðsett á stutta armi litnings 4 (4p16.3) og tjáir fyrir huntingtin próteini (HTT)[5]. Þar sem CAG táknar fyrir glútamín samanstendur N-endi stökkbreytta *HTT* próteinsins (mHTT) úr óeðlilega langri glútamín röð (*polyglutamine tract*). CAG þríkírnabensla með tilheyrandi glútamín skaða tengist öðrum taugahrönnunarsjúkdómum á borð við *spinobulbar muscular atrophy*, *dentatorubral pallidoluysian atrophy* og nokkrum formum af *spinocerebellar ataxia*. Sjúkdómarnir kallast fjölglútamín raskanir (*polyglutamine disorders*). Villigerð *HTT* gensins ber ≤ 26 CAG endurtekningar, millistærðar samsæta ber 27-35 endurtekningar og veldur yfirleitt engum einkennum, ófullkomin sýnd með vægum einkennum er við 36-39 endurtekningar og fullkomin sýnd er við ≥ 40 endurtekningar [11, 12]. Almenn gildir að því fleiri sem endurtekningarnar eru, því verri verður sjúkdómsmyndin og því fyrr koma einkennum fram. [13-15] Sjúklingar með væg síðkomin einkenni hafa gjarnan 36-39 endurtekningar og þeir sem veikjast á unga aldri hafa yfirleitt yfir 60 endurtekningar. [12, 13] Algengast er að hafa 40-45 endurtekningar og þá er nokkuð breytilegur upphafstími einkenna [16] sem útskýrist meðal annars af erfðabreytileika í DNA viðgerðarferlum (til dæmis *MLH1*) líkamsfruma [17] og umhverfisþáttum. [18] Til er barna- og unglíngaform HS þar sem einkenni koma fram fyrir tuttugu ára aldur og eru CAG endurtekningar þá >55 endurtekningar. [19]

CAG endurtekningarnar eru óstöðugar í kynfrumum sem þýðir að fjöldi þeirra hefur tilhneigingu til að breytast á milli kynslóða. [20] Stundum fer þeim fækkandi, en yfirleitt fjölgandi sem er einkennandi almenn fyrir sjúkdóma sem tengjast þríkírnabenslu. Þetta fyrirbæri kallast væntingarerfðir (*anticipation*) og það hefur tvennt í för með sér. Annars vegar að afkvæmi heilbrigðra einstaklinga með 27-35 endurtekningar geta fengið sjúkdóminn. Hins vegar að afkvæmi HS sjúklinga geta veikst fyrr og fengið alvarlegri einkenni en foreldrið. [21] Mæður koma stökkbreytingunni yfirleitt áfram á svipuðu formi til afkvæma, með þrjár endurtekningar til eða frá. Feðurnir hafa aftur á móti sterkari tilhneigingu til að auka fjölda endurtekninga við kynfrumumyndun, sem endurspeglast meðal annars í því að 70-90% barna með barna- og unglíngaform HS erfa stökkbreytinguna frá föður. [22, 23] Skýringin á þessu er talin vera sívirkni sæðismyndunar sem skapar meiri óstöðugleika heldur en eggfrumumyndun. [24]

Fjölskyldusaga um HS er og hefur gegnum tíðina verið mikilvæg við greiningu sjúkdómsins. Hins vegar hafa 6-8% sjúklinga ekki fjölskyldu sögu um HS. Ýmsar ástæður getur valdið þessu svo sem vangreining sjúkdómsins í fyrri kynslóðum, fjölgun fjölda CAG endurtekninga milli kynslóða eða dauðsfall foreldris fyrir upphaf einkenna. [19]

1.2 Faraldsfræði

HS fyrirfinnst alls staðar í heiminum en þó sérstaklega í einstaklingum af evrópskum uppruna. Í gegnum tíðina hefur algengið á Vesturlöndum mælst 4-10 á hverja 100.000 íbúa. Í nýlegum rannsóknum hefur algengið hins vegar mælst hærra eða 10.6-13.7 á hverja 100.000 íbúa í nokkrum löndum. [25, 26] Þessi aukning stafar líklega af innleiðingu erfðaprófa við greiningarferlið sem gerir kleyft að greina sjálfspottnar stökkbreytingar (*de novo*) í sjúklingum með enga fjölskyldusögu og aldraða sjúklinga með væg einkenni. Öldrun samfélaga og betri lifun HS sjúklinga hefur líklega einnig áhrif sem og undanhald skammarinnar sem hefur fylgt sjúkdómnum svo lengi. Algengið í Japan, Tævan og Hong Kong er 1-7 á hverja milljón íbúa eða tífalt lægra. Í British Columbia í Kanada og í Suður Afríku er algengið umtalsvert hærra meðal einstaklinga af evrópskum uppruna samanborið við aðra. Höfuðástæðan fyrir miklu hærra algengi hjá einstaklingum af evrópskum uppruna er að þeir bera að meðaltali fleiri CAG endurtekningar í *HTT* geninu eða 18.4-18.7, samanborið við 17.5-17.7 ef uppruninn er austurasískur og 16.9-17.4 ef hann er afrískur. [27]

Hæstu algengistölur hafa sést á landfræðilega afmörkuðum svæðum þar sem ákveðnar fjölskyldur hafa einangrast í langan tíma. Besta dæmið um þetta er samfélag í kringum Maracaibo vatnið í Venesúela. Þar hafa nokkur hundruð tilfelli hafa verið rakin til sama forföður og algengi mælst 700 á hverja 100 000 íbúa. Kerfisbundin rannsókn á þessu afmarkaða þýði hefur verið í gangi síðan árið 1981 og er enn ekki lokið. [18] Þessi rannsókn spilaði stórt hlutverk í einangrun meingensins. [3] Auk þessa er um að ræða klíniska langtímarannsókn á samfélagi sem hefur ekki aðgang að neinni sértækri lækniþjónustu, sem gefur því mjög góða innsýn í náttúrulegan gang sjúkdómsins. Nokkuð er um arfhreina einstaklinga á þessu svæði og sýnt hefur verið fram á að þeir eru ekki verr settir af sjúkdómnum en arfblendnir. [28] Auk rannsókna hefur verið reynt að hjálpa íbúunum að glíma við sjúkdómnum og ýmis félagsleg aðstoð verið veitt.

Í íslenskri rannsókn frá árinu 2007 mældist algengið hér á landi aðeins 0,96 tilfelli á hverja 100 000 íbúa og þar af var helmingur án einkenna og því greindir með erfðaprófi vegna fjölskyldusögu. [29] Til eru eldri innlendar algengistölur frá árinu 1961 og mældist algengi þá 2,67 tilfelli á hverja 100 000 íbúa sem er einnig frekar lágt. [30] Rannsóknin 2007 benti til þess að 31 einstaklingar hafa verið haldnir með HS á Íslandi frá miðri 19. öldinni og öll þessi tilfelli voru afkomendur manns (1808-1871) og eiginkonu hans (1803-1858) sem bjuggu á Norðurlandi. Við lok rannsóknarinnar árið 2007 voru alls 30 heilbrigðir einstaklingar í 50% grunnáhættu á að fá HS og meðalaldur þeirra var 42,9 ár (4-88 ár). [29] Þar sem áhættan minnkar eftir því sem einkennalaus einstaklingur eldist var tekið mið af aldri einstaklinganna og þá reiknaðist meðal lífsáhættan 30,3% (4,6-49,6%). [31] Á svipaðan hátt voru 36 aðrir einstaklingar í 25% meðal lífsáhættu. [29]

1.3 Meinmyndun

HTT er mjög stórt, 350 kíló dalton (kDa), umfrymisprótein sem er tjáð í mörgum vefjum en þó mest í heilanum. Hlutverk þess er ekki fullkomlega skilgreint en það hlýtur að vera mikilvægt þar sem próteinið er bæði vel varðveitt í dýraríkinu og mýs með óvirkt *HTT* gen deyja á fósturstigi. [32] Einnig tengist það mörgum frumufurlum á borð við blöðruflutningi, innfrumun, bifháramyndun, sjálfsáti, frumuskiptingu og umritun. Sennilega sinnir HTT hlutverki sínu með því að vera eins konar grind fyrir myndun próteinflóka. [33]

N-endi stökkbreytta huntingtin próteinsins (mHTT) samanstendur af óeðlilega langri glútamín röð sem gegnir lykilhlutverki í meinmyndun sjúkdómsins. [34] Talið er að það verði svokölluð „toxic gain of function“ þar sem Huntingtin stökkbreytingin veldur því að próteinið hafi eituráhrif á nærliggjandi frumur. Það er talið að frávik verði við mRNA splæsingu sem leiðir til þess að brot úr fyrstu útröð *HTT* gensins klippist frá og í öðru lagi verður próteinrof á mHTT og próteinbrotin safnast saman og mynda innlyksur. Þrátt fyrir að Huntingtin próteinið sé til staðar í mörgum vefjum líkamans virðast eituráhrif próteinsins einungis vera bundin við miðtaugakerfið. [34, 35] Hægt er að sjá prótein innlyksurnar bæði í kjarna og umfrymi frumna taugunga. Áhrifin eru víðtæk truflun á starfsemi umritunar, hvatbera, taugamóta og flutningi taugaboða. [36]

Við krufningu er heili sjúklinga almennt minnkaður og rýr en mestu áhrifin sjást í rákakjarna (*corpus striatum*) og þá sérstaklega í rófukjarna (*n. caudatus*). Einnig er mikil hrörnun í berki heilans. Rákakjarni samanstendur fyrst og fremst úr frálægum GABA-taugafrumum (*median spiny neurons, MSN*) og þær eru næmastar fyrir áhrifum mHTT. [34] Fyrst tapast MSN sem tengjast hliðlægum bleikhnetti (*globus pallidus*) og það er talið orsaka ofhreyfingarnar. [37] Við frekari versnun á sjúkdómnum tapast MSN sem tengjast miðlægum bleikhnetti og það er talið orsaka stífleikann og trufluðu vöðvaspennuna (*dystonia*) síðar í sjúkdómsganginum. [38] Ellíglöp sjúkdómsins eru talin stafa af skemmdum í berki heilans, djúpum kjörnum og taugabrautum frá djúpum kjörnum fram í ennishluta heilans. Í langt gengnum tilfellum geta allar taugafrumurnar verið horfnar úr rákakjarna og taugaörvefur (*gliosis*) kominn í staðinn. Þegar hér er komið eru rykkjabrettarnar horfnar en trufluð vöðvaspenna og stífleiki situr eftir (*akinetic-rigid state*). Hrörnunin í rákakjarna er því höfuð ástæðan fyrir slæmsku sjúkdómsins. [39]

Eins og áður sagði er mikið tap á GABA boðefnum í rákakjarna meðan kólinvirkir og somatostatin millitaugungar í rákakjarna sleppa að mestu. Viðtökum fyrir dópamíni og acetylólíni fækkar mjög í rákakjarna og berki heilans og N-methyl-D-Aspartate (*NMDA*) (viðtökum fækkar einnig á samnefndu svæði). Þess má þó geta að tilraunamedferð með GABA eða acetylólíni örvum hefur ekki skilað tilætluðum árangri. [40]

1.4 Klínísk einkenni

Einkenni HS sjúklinga eru mjög einstaklingsbundin og geta skyldir einstaklingar fengið ólík einkenni á sjúkdómsferli sínu. Einkennin koma yfirleitt fram eftir að fólk hefur getið af sér afkvæmi og því viðhelst hann í ættinni. Venjulega er upphaf einkenna milli þrítugs og fertugs en þó getur sjúkdómurinn byrjað frá fimm ára aldri til áttræðs. [41, 42] 5-10% sjúklinga eru með barna- og unglínga form sjúkdómsins og fá einkenni fyrir tvítugt. [43, 44] Rannsókn á

Íslandi frá árinu 2007 sýndi að meðalaldur við upphaf einkenna var 45.6 ár (25-72) og meðalaldur við greiningu var 48.5 ár (30-75). [29]

Þrjú megin einkenni sjúkdómsins eru hreyfitruflanir, persónuleikabreytingar og andleg hrörnun. Þau geta öll hafist á sama tíma en einnig geta liðið mörg ár á milli. Yfirleitt koma einkennin hægt fram og eru oft væg í byrjun. Dæmi um væg einkenni í upphafi geta verið klaufska, eirðarleysi, pirringur og vanhirða. Þróast þessi einkenni gjarnan yfir í ofhreyfingar, geðsrofskennt ástand eða heilabilun. Mikið þyngdartap er algengt sem orsakast af ofhreyfingum og kyngingartregðu. Barna- og unglungaformið tengist svokölluðu Westphal afbrigði sem einkennist frekar af parkinsonlíkum einkennum, hæghreyfingum, stífleika, skjálfta og krömpum. Greining HS hjá þessum hópi getur því reynst erfið ef ættarsaga er ekki þekkt þar sem einkennin eru ekki hefðbundin Huntington einkenni. [19]

1.4.1 Ofhreyfingar (*chorea*)

Ofhreyfingar eru mest áberandi og best þekkta einkennið enda er sjúkdómurinn þekktur undir nafninu *Huntington's chorea*. Ofhreyfingarnar eru óviljastýrðar hreyfingar sem virðast tilgangslausar, skyndilegar og danskenndar. Þær leggjast á viljastýrða vöðvahópa á handahófskenndan hátt og geta flætt frá einum vöðvahópi til annars. Nær sem fjærvöðvar og áslægir vöðvar eru undirlagðir. Snemma í sjúkdómsganginum sjást andlitsgrettur, hreyfingar á augabrúnum og enni, axlaypptingar og rykkjóttar hreyfingar útlima. Gerviviljastýrðar (pseudo-voluntary) hreyfingar eru algengar til þess að reyna að hylja óviljastýrðu ofhreyfingarnar. Við frekari versnun verða hreyfingar handa og fóta ýktari sem orsakar danskenndar hreyfingar og rykkjandi göngulag sem er einkennandi fyrir HS. Danshreyfingarnar aukast við andlegt álag en hverfa í svefni. Með frekari versnun verða einfaldar athafnir daglegs lífs, svo sem tal og kynging, erfiðar. Á endanum hverfa danshreyfingarnar og stífleiki og trufluð vöðvaspenna tekur yfir. Á því stigi er sjúklingurinn yfirleitt orðinn ósjálfbjarga hjúkrunarsjúklingur. [45]

1.4.2 Geðræn einkenni

Fyrir í sjúkdómnum eru geðrænu einkennin ekki eins augljós og sjást aðallega einkenni um pirring, hvatvísa hegðun, geðlægð, kvíða, þunglyndi eða skyndileg æðisköst. Persónuleikabreytingar og ranghugmyndir koma gjarnan fram og eru þau einkenni sem reynast ættingjum oft erfiðust. Í sumum sjúklingum koma fram klár geðrofseinkenni eða þráhyggja áður en hreyfitruflanir koma fram. Eru þessir sjúklingar því stundum grunaðir um geðklofa og vistast oft á geðdeildum vegna þess. Sjálfsvígstíðni er mun algengari hjá HS sjúklingum en hjá almennu þýði. Rannsóknir gerðar á sjálfsvígstíðni HS sjúklinga sýna tíðnina vera á bilinu 4-6% en tilraunir til sjálfsvígs voru mun algengari. [46, 47] Algengt er að sjálfsvíg séu framin snemma í sjúkdómsferlinu.

1.4.3 Vitræn einkenni

Skert vitræn geta er óhjákvæmileg í Huntington sjúkdómnum og getur verið fyrsta einkenni HS hjá sjúklingum. Yfirleitt er um að ræða vefræna heilabilun með stigvaxandi versnun á minni, tap á vitsmunalegri getu, auknum sljóleika, áhugaleysi og minnkaðri umhirðu. Hugsunarferli sjúklinga verður hægara og erfitt verður að halda athygli, skipuleggja og

framkvæma hluti. Oft eru sjúklingar með skert innsæi á eigin einkenni og tímatengd verkefni reynist HS sjúklingum sérstaklega erfið. [45]

1.4.4 Önnur einkenni

Önnur algeng einkenni HS en þessi þrjú ofanefndu eru meðal annars truflaðar augnhreyfingar, þyngdartap, svefntruflanir og talörðuleikar. [45] Heilataugar sjúklinga starfa yfirleitt eðlilega nema augnhreyfingar sem skerðast hjá flestum. Versnun verður á snöggum augnhreyfingum (*saccadic*) og jafnri eftirfylgni (*smooth pursuit*). Sjúklingar blikka óvenjulega oft þegar augnhreyfingar eru prófaðar. [46-50] Þyngdartap er einnig algengt einkenni HS. Ekki er vitað mikið um orsök þess en mögulega stafar það af ofhreyfingunum og kyngingartregðu sem þróast í sjúkdóminum. Svefnvandamál er algengt einkenni og getur stafað af truflun á dægursveiflu en einnig getur þunglyndi, kvíði og nætur ofhreyfingar ollið því. Talörðuleikar geta komið fyrir í HS vegna ósamhæfingu tungu og annarra andlitsvöðva og einnig vegna erfiðleika við að finna orð. Í langt gegnum tilfellum getur sjúklingar þróað með sér framsagnarmálstol. Samhæfingarleysi getur einnig valdið kyngingarvandamál sem getur leitt til köfnunar og í alvarlegum tilfellum ásvelgingarlungnabólgu. Beinþynning og vöðvarýrnun eru einkenni sem eru algeng meðal HS sjúklinga. Hjartabilun á sér stað í 30% tilfella miðað við 2% í almennu þýði [19].

1.5 Rannsóknir og greining

Hefðbundnar blóð, þvag og mænuvökvarannsóknir eru yfirleitt eðlilegar í sjúklingum með HS. Útbreiddar en ósértækar breytingar sjást í heilariti. Tölvusneiðmynd og segulómun af höfði sýna stækkun á heilahólfum með einkennandi „fiðrildis útlit“. Skapast það vegna hrörnunar á rófukjörnunum sem liggja upp að hliðarhólfunum. Sjúklingar með Westphal afbrigðið sýna oft aukna segulskærni á svæði rákakjarna á T2- segulómmyndum. Jáeindaskönn sýna fram á minnkuð efnaskipti í rákakjarna. [45]

Við greiningu HS er notast við fjölskyldusögu, taugaskoðun og að lokum staðfestingu með erfðaprófi. Fyrir tíma DNA tækninnar var hægt að greina veikina með nokkurri vissu þegar saman komu ofhreyfingar, persónuleikabreytingar, elliglöp og fjölskyldusaga. Yfirleitt var hægt á klínískan hátt að útiloka aðra sjúkdóma þar sem ofhreyfingar eiga sér stað. Dæmi um sjúkdóma sem geta líkst HS eru neuroacanthocytosis, Wilson sjúkdómur, Sydenham chorea, síðfettur (tardive dyskinesia), Tourette og hrörnunarsjúkdómarnir Alzheimer og Pick's sjúkdómur. Stundum líður langur tími frá upphafi einkenna til greiningu sjúkdómsins þar sem ýmsir sjúkdómar líkjast HS og sérstaklega ef engin fjölskyldusaga er til staðar. Greiningin getur verið erfið ef engin fjölskyldusaga er til staðar og ber að hafa í huga að ekki þekkir fólk ávallt sína ættarsögu. Erfðapróf er nákvæmasta greiningartækið og örugg greining fæst með því að kanna fjölda CAG endurtekninga. Erfðaprófið er bæði næmt og sértækt og vel staðlað. Mikilvægt er þó að erfðaráðgjöf sé til staðar bæði fyrir og eftir greiningu. Hægt er að gera forspárpróf á einkennalausum einstaklingum, fósturgreiningu og fósturvísisgreiningu. [51, 52]

1.6 Meðferð og sjúkdómsgangur

Engin meðferð er þekkt sem hægir á gangi sjúkdómsins en hægt er að beita einkenameðferð. Þverfagleg nálgun með teymi sem tekur til taugalækna, geðlækna, heimilislækna, sjúkráþjálfara, iðjuþjálfara, tal og málþjálfara, næringarfræðinga og hjúkrunarfræðinga þarf til að aðstoða og meðhöndla sjúklinga með HS. [19] Meðferðin verður ávallt að vera í endurskoðun því einkenni sjúkdómsins og undirliggjandi taugameinafræði breytist þegar líður á sjúkdómsferilinn. Dæmi um það er breytingin frá ofhreyfingum yfir í ástand stífleika.

Við depurð og kvíða eru notuð geðdeyfðarlyf á borð við serótónín endurupptöku hemla sem eru líklega vannýtt meðferð þar sem 40% sjúklinga með HS voru haldnir þunglyndi í einni rannsókn en aðeins 2% voru meðhöndlaðir. [40] Anddópamínvirk lyf eru notuð gegn óviljastýrðum hreyfingum en notkun þeirra takmarkast af stífleika og trufluðum vöðvasamdrætti. Monoamín endurupptökuhemillinn tetrabenasín er notaður gegn ofhreyfingum en forðast skal notkun þess ef sterk saga er um þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir vegna hættu á versnun þunglyndiseinkenna. Lyfið hindrar endurupptöku og losun dópamíns við taugamót í miðtaugakerfinu. Sýnt hefur verið fram á að lyfið leiðir til marktækrar minnkunar á ofhreyfingum samanborið við lyfleysu. Deutetrabenazine er skylt tetrabenasíni en hefur lengri helmingunartíma vegna hægara umbrots þess í líkamanum. Það er stundum valið umfram tetrabenasín þar sem skammtarnir eru færri og hugsanlega minni hætta á þunglyndi. [53-55] Eins og önnur anddópamínvirk lyf geta þau bæði aukið stífleika og önnur parkinsonlík einkenni. Í dag eru geðrofslyf á borð við olanzapín, risperidón, og halóperdól helst notuð en þau minnka áhrif dópamíns í miðtaugakerfinu ásamt því að hafa áhrif á geðrænu einkenni sjúkdómsins. Þó ber að nefna að ekki þarf ávallt að meðhöndla ofhreyfingar þar sem þær eru ekki alltaf mjög truflandi fyrir sjúklinginn. Geðrofslyf á borð við olanzapín eru notuð ef um geðrofslík einkenni er að ræða. Athyglisvert er að olanzapín hafði einnig áhrif á þunglyndi, kvíða, þirring og þráhyggju í tveimur rannsóknum. [56, 57] Valpróínsýra hefur einnig verið notuð við þirringi og vöðvarekkljakrampa. Fyrir svefnvandamál er oft notað melatónín eða zópíklón. [19]

Sjúkráþjálfun og talþjálfun er nauðsynleg til að viðhalda sjálfstæði eins lengi og hægt er. Talþjálfun getur hjálpað með tjáningu. Talmeinafræðingur getur einnig gefið ráð hvað kyngingu varðar og viðeigandi mataræði. Einstaklingur með HS þarf næringarmikla fæðu því orkubrennsla er meiri en hefðbundið er vegna ofhreyfinga. Því getur verið æskilegt að leita til næringarráðgjafa og fylgjast þarf vel með þyngdartapi. Iðjuþjálfari getur hjálpað með aðstoð við dagleg störf (ADL). Ýmis hjálpartæki og breyting á heimili til að minnka byltuhættu getur komið að góðum notum. Endanleg vistun á hjúkrunarstofnun á sér yfirleitt stað þegar sjúkdómurinn er langt genginn. [19, 58]

1.7 Andlát

Meðaltímalengd sjúkdóms frá greiningu að andláti er vanalega um 15-20 ár og á Íslandi var hún 14.9 ár (1-29) í rannsókninni frá 2007[29]. Hér á landi eins og annars staðar var ásvelgingarlungnabólga sem afleiðing af kyngingartruflunum algengasta dánarorsökin. [29] Næst algengasta dánarorsökin er sjálfsvíg og er áhættan mest við upphaf einkenna og þegar sjúklingarnir verða ósjálfstæðir. [59] Í einni rannsókn voru 10% með sjálfsvígstilraunir að

baki og 20% höfðu haft sjálfsvígshugsanir. [60] Nokkrir sjúklingar með HS á Íslandi hafa framið sjálfsvíg. Aðrar algengar dánarorsakir eru aðrar sýkingar, krabbamein og heilablóðfall. Sjúklingar deyja oftast á sjúkrahúsum en heima hjá sér eða á hjúkrunarheimilum.

1.8 Lyfjapróun

Þrátt fyrir aukinn skilning á meinmyndun HS hefur árangur klínískra lyfjarannsókna verið býsna dræmur. Í nýlegri samantekt á klínískum lyfjaráttaknum sem gerðar voru frá byrjun til ársins 2017 voru borin kennsl á 99 rannsóknir. [61] Af þeim náðu aðeins 20 í fasa þrjú og aðeins hafa tvö lyf (tetrabenasín og deutetrabenasín, sjá að ofan) verið samþykkt en hvorugt þeirra hægir á gangi sjúkdómsins. Mest rannsökuðu efnasamböndin hafa verið kreatín, latrepírdín og príódópídín. Líklega mun árangur lyfjapróunar verða í réttu samhengi við aukna þekkingu á meinmyndun sjúkdómsins. Í dag er verið að rannsaka ýmis ný lyf og meðal þeirra ber hæst að nefna næstu kynslóðar erfðalyf (*next generation genetic therapies*). Einnig eru nokkrar væntingar bundnar við stofnfrumumeðferðir.

Marksæknar RNA meðferðir (*RNA-targeted therapy*) eru lengra komnar en marksæknar DNA meðferðir. Mest rannsökuðu aðferðirnar eru *antisense oligonucleotides* (ASOs, tjáningarhindri) og *RNA interference* (RNAi, RNA truflun). Þær miða að því að lækka magn *HTT* mRNA og þar með stökkbreytta huntingin próteinsins (mHTT). Tveir taugahrönnunarsjúkdómar, *duchenne muscular dystrophy* og *spinal muscular atrophy*, eru með samþykkt ASO lyf.

ASOs eru tilbúnir einþátta DNA bútar sem eru mótsvarandi (*complementary*) við mHTT mRNA. ASOs bindast mHTT mRNA sem leiðir til niðurbrots á því með hjálp RNase H og kemur þannig í veg fyrir þýðingu eitraða/skaðlega próteinsins. Rannsóknir á HS músamódelum hafa sýnt að ASO tæknin minnkar bæði magn mHTT mRNA og mHTT í heila og dregur úr HS-líkum einkennum í músunum. [62] Birtar hafa verið niðurstöður úr slembiraðaðri og tvíblindri fasa 1-2a klínískri lyfjaráttakni á HS sjúklingum með vægan sjúkdóm þar sem ASO tæknin var notuð. [9] Í rannsókninni var ASO gegn mHTT gefið í mænuvökva (*intrathecal*) í hækkandi skömmtum á fjögurra vikna fresti. Til að mæla áhrif meðferðarinnar var fylgst með breytingum á magni mHTT í mænuvökva. Niðurstöðurnar sýndu skammtaháða lækkun á mHTT í mænuvökva og hæsti skammturinn mHTT um 38%. Ekki mældust neinar marktækar aukaverkanir hjá þátttakendum. Fasa 3 klínísk lyfjaráttakni á gjöf tjáningarhindra í mænuvökva HS sjúklinga reyndist þó neikvæð hvað varðar áhrif á klínísk einkenni sjúkdómsins. [10]

RNAi er hluti af náttúrulegu stjórnkerfi gena í heilkjörnungum sem svörun við tvíþátta RNA. Kerfið sér um að draga úr virkni gena og jafnvel gera þau óvirk. Hægt er að nota RNAi í tilrauna- eða meðferðarskygni þar sem gera þarf afurðir ákveðins gens óvirkar. Þegar slíkt er gert eru hönnuð stutt brot af tvíþátta RNA sem geta verið þrenns konar; *small interfering RNA* (siRNA), *short hairpin RNA* (shRNA) og *microRNA* (miRNA). siRNA er 19-25 basapara tvíþátta RNA, shRNA er stutt RNA sem myndar hárnælu-form og miRNA er langt RNA sem myndar einnig hárnælu-form. [63] Í RNAi meðferð eru RNA brotin hönnuð til að bindast mHTT mRNA. Inni í frumunni bindast brotin fyrst við RISC flóka (*RNA-induced silencing complex*) sem síðan binst við mHTT RNA og veldur niðurbroti þess. siRNA meðferð getur falist í því að gefa RNA brotið eitt og sér eða komið því fyrir í veirugenaferju

sem umritar RNA brotið eftir að hafa sýkt frumur. Í shRNA og miRNA eru hins vegar alltaf notaðar veirugenaferjur. Hvort sem notuð eru RNA brot eða veirugenaferjur þarf að gefa lyfið í heilavef (*intracranial*) vegna blóð-heila þröskulsins. Þetta er ólíkt ASOs sem hafa verið gefin í mænuvökva. Aftur á móti þarf að gefa veirugenaferjur mun sjaldnar þar sem áhrif vara lengur. Algengast er að nota adeno-associated veirugenaferjur (AAV) við rannsóknir þar sem þær valda litlu ónæmissvari og innlimun þeirra í erfðaefni frumunnar er mjög lítil. Ekki hafa verið framkvæmdar klínískar lyfjarannsóknir á HS sjúklingum með RNAi. Niðurstöður forklínískra rannsókna í HS músamódelum hafa hins vegar sýnt að RNAi gegn mHTT mRNA veldur bæði lækkun á mHTT mRNA og mHTT og dregur úr HS-líkum einkennum í músunum. Stærsta vandamálið við RNAi meðferð er hættuleg gjafaleið í heila og mjög lítil dreifing um heila eftir gjöf. Einnig getur frumudauði og sterkt ónæmissvar fylgt mikilli RNA veirutjáningu því þarf að stýra henni vel. [64]

2 Markmið

Faraldsfræði Huntington sjúkdóms hefur ekki verið rannsakað á Íslandi síðan árið 2007. Markmið rannsóknarinnar var að kortleggja nýgengi og algengi Huntington sjúkdóms á Íslandi á tímabilinu 2008-2022 ásamt því að athuga einkenni, aldur, kyn, meðferð og horfur. Einnig var markmið rannsóknarinnar að kanna ættlægni sjúkdómsins. Vísindalegur ávinningur rannsóknarinnar felst í vitneskju um faraldsfræði, einkenni, greiningu og ættlægni Huntington á Íslandi. Rannsóknin eykur skilning á faraldsfræði og erfðum þessa sjúklingahóps á Íslandi og gæti leitt til markvissari heilbrigðisþjónustu við einstaklinga með HS. Þekkingin verður hagnýtt við erfðaráðgjöf Landspítalans. Vangreining á HS er vandamál og betri upplýsingar geta bætt verkferla við greiningu einstaklinga, sparað tíma, kostnað og fyrirbyggt ótímabært andlát ógreinda sjúklinga.

3 Efni og aðferðir

3.1 Rannsóknarúrtak

Framkvæmd var afturskyggn lýsandi gagnarannsókn sem byggði á úrvinnslu á fyrirliggjandi gögnum úr heilbrigðisþjónustu. Úrtak rannsóknarinnar samanstóð af einstaklingum með greininguna Huntington sjúkdómsins (ICD 10: G10) á Íslandi á tímabilinu 1. janúar 2008 til 31. desember 2022 (15 ára tímabil) í sjúkraskrá á spítölum eða með erfðaprófi á Erfðafræðideild Landspítalans.

3.2 Söfnun gagna

Umsókn var sent til Landlæknis til að vita hverjir hafa fengið greininguna Huntington sjúkdóm G10 á Íslandi á tímabilinu 2008-2022 úr vistunarskrá heilbrigðisstofnana. Í kjölfarið var sent umsókn til þeirra stofnana þar sem einstaklingar hafa fengið greininguna G10. Einnig var stuðst við upplýsingar frá erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala um niðurstöður erfðarannsókna og erfðaráðgjöf. Ættfræðigrunnur erfðanefndar HÍ og Landspítalans var einnig notaður. Þau heilbrigðisgögn sem unnið var með var: aldur, kyn, einkenni, meðferð, sjúkrasögu tengda sjúkdómnum, sjúkdómsgreiningar, aldur við greiningu, niðurstöður úr erfðaprófum, dánardag og dánarorsök. Ættrakningar voru gerðar með ættfræðigrunni Erfðafræðinefndar. Notaðar voru sjúkraskrár á rafrænu formi í Sögukerfi og Heilsugátt Landspítalans til að afla upplýsingar. Um var að ræða innlagnarskrár, læknabréf, dagálar, rannsóknarsvör og önnur skjöl sem innihéldu viðeigandi upplýsingar fyrir rannsóknina.

Einkenni voru flokkuð í þrjú flokka: geðræn einkenni, hreyfitruflanir og skerðing á vitrænni getu. Meðferð var flokkuð í 5 algengustu lyfjaflokka Huntington sjúklinga: geðrofslyf, geðdeyfðarlyf, róandi lyf, sértæk lyf við hreyfitruflanir og svefnlyf. Sjúkdómslengd var skilgreind sem sá tími sem leið frá upphafi einkenna til dánardags. Metið var fötlunarstig sjúklinga og var Shoulson Fahn staging system notað til þess. [19] Mynd 1 sýnir Shoulson Fahn flokkunarkerfið.

The Shoulson–Fahn staging system

Stage of disease	Engagement in occupation	Capacity to handle financial affairs	Capacity to manage domestic responsibilities	Capacity to perform activities of daily living	Care can be provided at...
I	Usual level	Full	Full	Full	Home
II	Lower level	Requires slight assistance	Full	Full	Home
III	Marginal	Requires major assistance	Impaired	Mildly impaired	Home
IV	Unable	Unable	Unable	Moderately impaired	Home or extended care facility
V	Unable	Unable	Unable	Severely impaired	Total care facility

Mynd 3-1 Shoulson Fahn flokkunarkerfi [19]

3.3 Tölfræðiúrvinnsla

Einföld tölfræðiúrvinnsla var framkvæmd þar sem faraldsfræðilegar og klínískar upplýsingar voru teknar saman og unnar. Upplýsingum var safnað í Microsoft Excel skjal og við tölfræðilega úrvinnslu gagnanna var bæði stuðst við Microsoft Excel og R studio. Við útreikninga á algengi og nýgengi sjúkdómsins var notað upplýsingar um manntal frá Hagstofu Íslands árin 2008 til 2023.

3.4 Leyfi

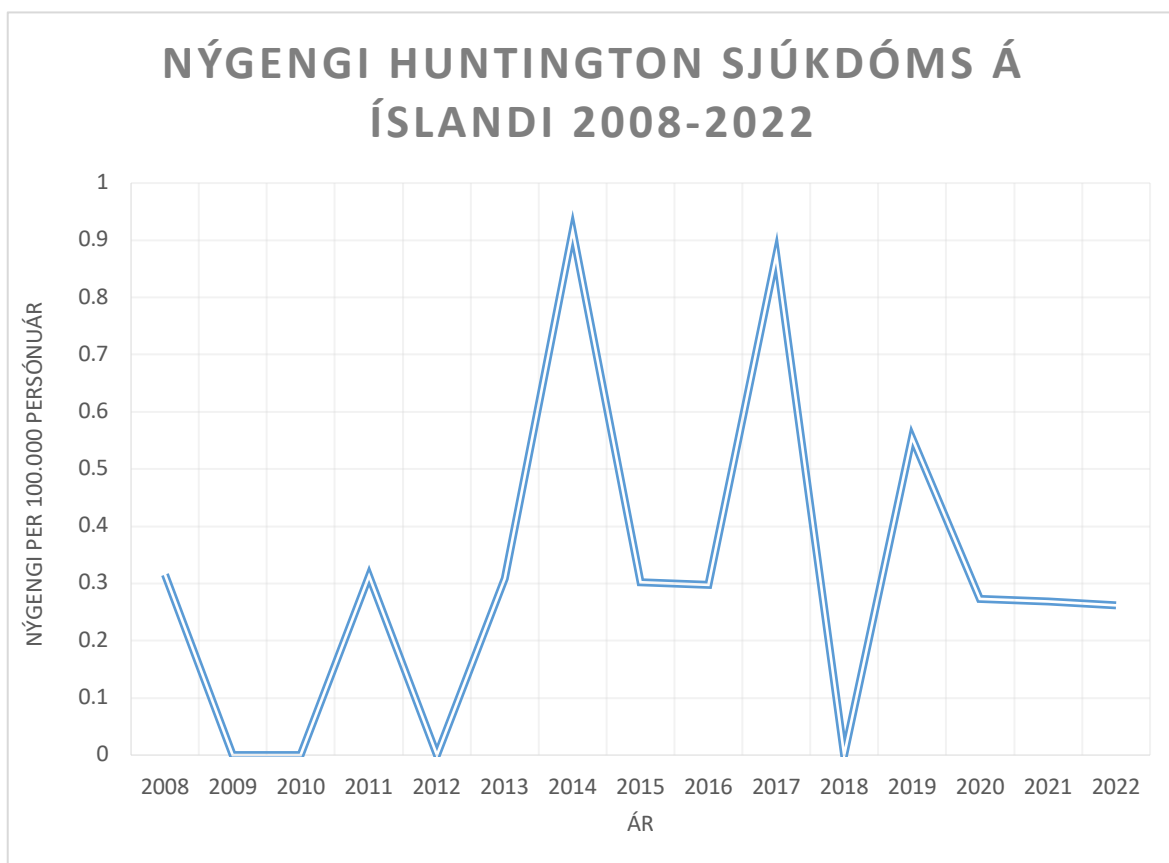
Við upphaf rannsóknar lág fyrir leyfi frá Vísindasiðanefnd (VSN 22-204).

4 Niðurstöður

4.1 Faraldsfræði

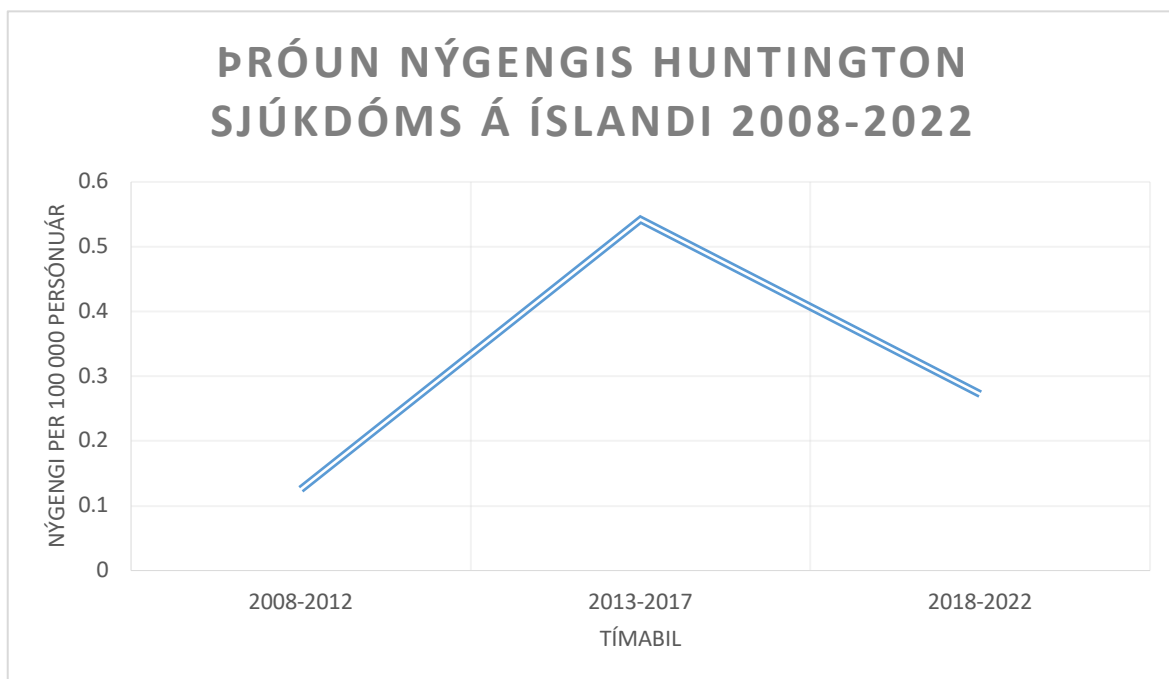
Rannsóknarþýðið samanstóð af 22 einstaklingum sem voru með greininguna Huntington sjúkdóm á Íslandi á tímabilinu 2008 til 2022. Ellefu þeirra voru konur og ellefu karlar svo kynjahlutfallið var 1:1. Fimm einstaklingar létust á tímabilinu og voru því ekki teknir með við útreikning á algengi sjúkdómsins við lok rannsóknartímabilsins. 1. janúar 2023 var fólksfjöldi Íslendinga 387 758 samkvæmt Hagstofu Íslands. Þar sem 17 einstaklingar (10 karlar og 7 konur) voru á lífi með Huntington sjúkdóm var algengi sjúkdómsins 31. desember 2022 4,38 tilfelli per 100.000 íbúa.

Sextán einstaklingar voru greindir með sjúkdóminn á þessu 15 ára tímabili og 6 einstaklingar í rannsóknarþýðinu greindir fyrir árið 2008. Það greindust allt frá núll til þrjár einstaklingar á ári og greindist að meðaltali 1,07 einstaklingar á ári með Huntington sjúkdóm á Íslandi. Mynd 4-1 sýnir nýgengi Huntington sjúkdóms á hverju ári á rannsóknartímabilinu. Eins og sjá má voru flestar greiningar gerðar árin 2014 og 2017 þar sem þrjár einstaklingar greindust þau ár en engar greiningar voru gerðar árin 2009, 2010, 2012 og 2018. Meðalnýgengi sjúkdómsins var reiknað yfir tímabilið og var það 0,314 tilfelli per 100 000 persónuár á ári.



Mynd 4-1: Graf sem sýnir nýgengi Huntington sjúkdóms 2008-2022 per 100 000 persónuár

Mynd 4-2 sýnir þróun nýgengis þar sem búið er að skipta rannsóknartímabilinu í þrjú fimm ára tímabil. Sjá má að nýgengið hefur hækkað með árunum en toppur myndaðist árin 2013-2017 þar sem 40,9% sjúklinganna greindust þá af heildarfjöldanum. Af þeim sem greindust á rannsóknartímabilinu voru það 56,3% sem greindust á þessu fimm ára tímabili.



Mynd 4-2: Þróun nýgengis Huntington sjúkdóms 2008-2022

Meðalaldur við upphaf einkenna var 46,3 ára (19-63 ára) og miðgildi 49 ára. Meðalaldur við greiningu sjúkdómsins var 46,1 ára (22-69 ára) og miðgildi 44,5 ára. Helmingur einstaklinga voru greindir á aldrinum 35 til 55 ára, en 63,2% fundu fyrst fyrir einkennum sjúkdómsins á bilinu 35 til 55 ára. Meðalaldur við upphaf einkenna kvenna var 49,1 ára en fyrir karla 43,8 ára.

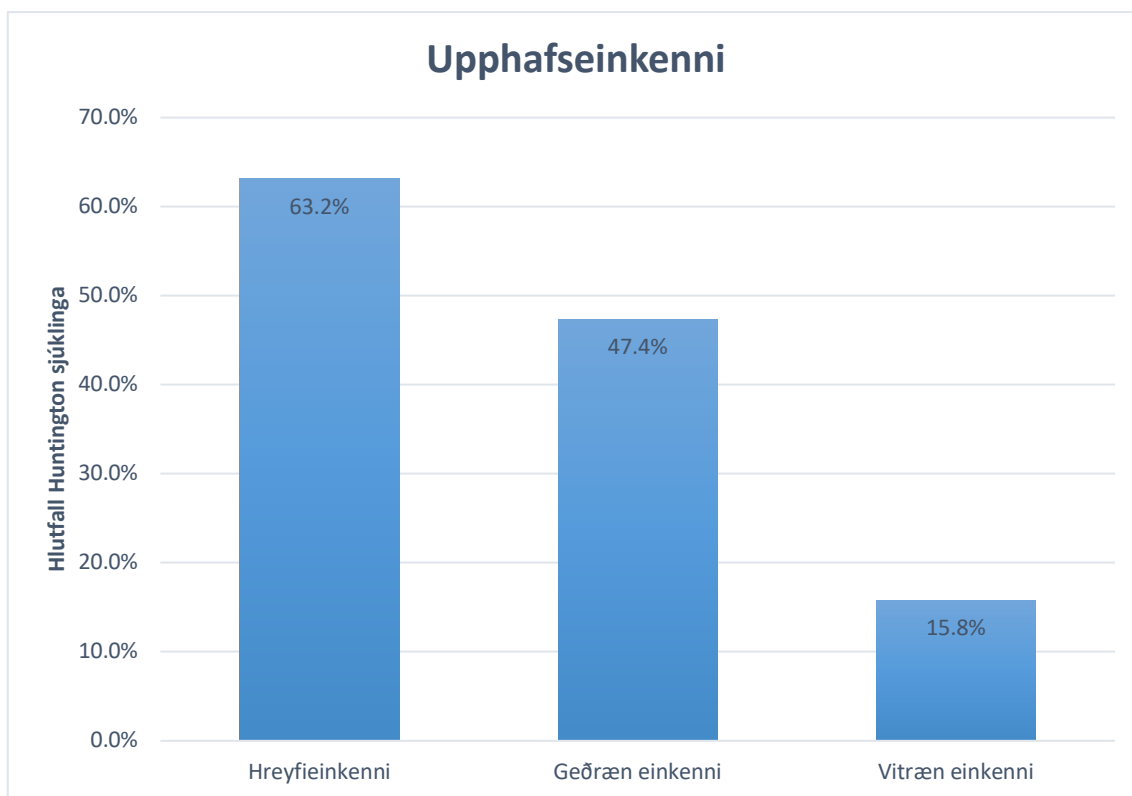
4.2 Einkenni

Tafla 2 sýnir algeng einkenni Huntington sjúkdóms meðal rannsóknarþýðisins ásamt fjölda og hlutfall einstaklinga sem höfðu þau einkenni á sjúkdómsferli sínu. Algengasta einkennið var ofhreyfingar (chorea), sem 80% höfðu á sjúkdómsferli sínu. Önnur algeng hreyfieinkenni voru jafnvægistruflanir (50%) og skertar finhreyfingar (45%). Tveir einstaklingar voru einkennalausir á algengisdegi og var meðalaldur þeirra 37 ár. Algengustu geðrænu einkennin á rannsóknartímabilinu voru þunglyndi (65%), kvíði (50%) og skapsveiflur (50%) en svefnvandamál, sjálfsvígshugsanir, ranghugmyndir og þráhyggja/árátta voru einnig algeng geðræn einkenni. Minnistap (60%) var algengasta vitræna einkennið.

Tafla 4-1: Einkenni Huntington sjúklinga á rannsóknartímabilinu

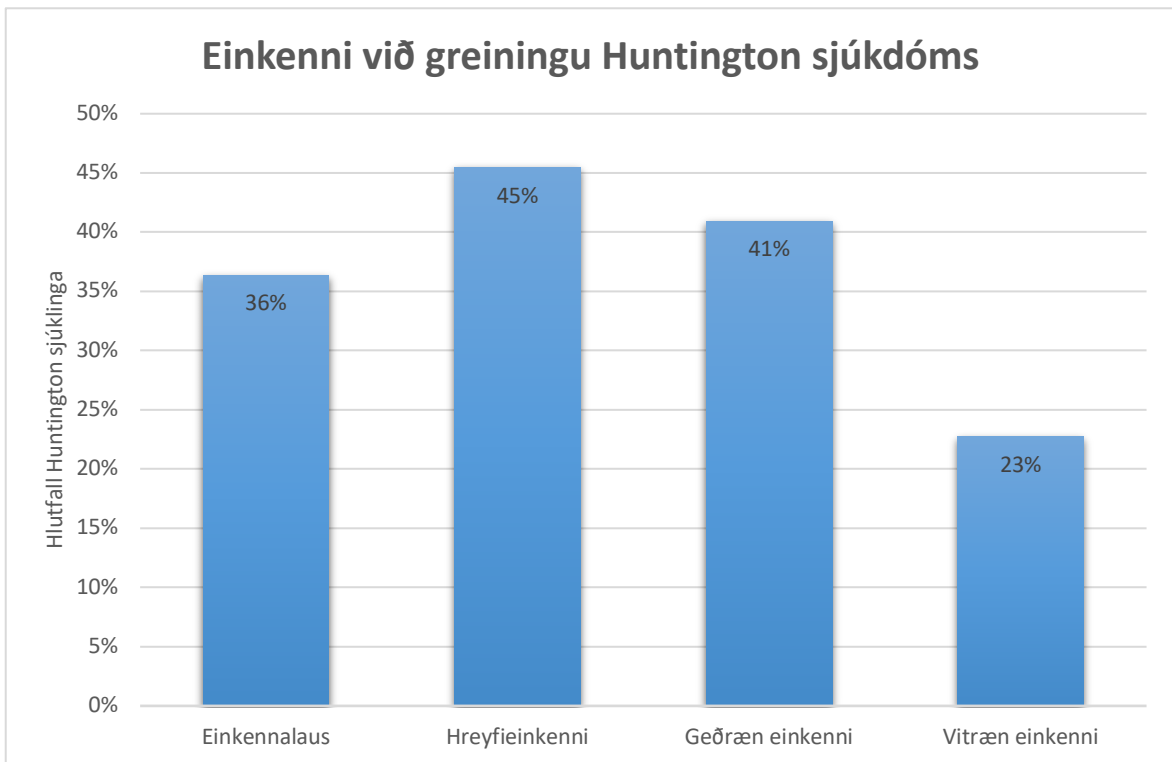
	Einkenni	Fjöldi	Hlutfall
Hreyfieinkenni	Ofhreyfingar	16	80.0%
	Jafnvægistrufanir	10	50.0%
	Skertar fínhreyfingar	9	45.0%
Geðræn einkenni	Kvíði	10	50.0%
	Svefnvandamál	7	35.0%
	Þunglyndi	13	65.0%
	Skapsveiflur/ pírringur	10	50.0%
	Sjálfsvígshugsanir	7	35.0%
	Þráhyggja/árátta	8	40.0%
	Ranghugmyndir	6	30.0%
Vitræn einkenni	Skert innsæi	7	35.0%
	Minnistap	12	60.0%

Upphafseinkenni HS sjúklinga voru athuguð og voru einkennin flokkuð í hreyfieinkenni, geðræn einkenni og vitræn einkenni. Hvaða einkenni sjúklingar upplifðu fyrst var misjafnt milli einstaklinga. Mynd 4-3 sýnir yfirlit yfir upphafseinkenni sjúklinganna. Algengasta upphafseinkennið var hreyfieinkenni en það átti við 12 einstaklinga (63,2%). 9 einstaklingar (47,4%) voru með geðræn einkenni meðal upphafseinkenna og 3 (15,8%) vitræn einkenni. 30% sjúklinga voru með fleiri en einn þessara flokka meðal upphafseinkenna þeirra.



Mynd 4-3: Súlurit sem sýnir upphafseinkenni HS sjúklinga

Við greiningu sjúkdómsins voru átta einstaklingar (36%) einkennalausir. Tíu einstaklingar (45%) voru með hreyfieinkenni við greiningu og voru það algengustu einkennin sem sjúklingar upplifðu við greiningu. Níu einstaklingar (41%) voru með geðræn einkenni og 5 (23%) með vitræn einkenni við greiningu. Sjáum á mynd 4-4 yfirlit yfir einkenni Huntington sjúklinga við greiningu.



Mynd 4-4: Súlurit sem sýnir einkenni HS sjúklinga við greiningu

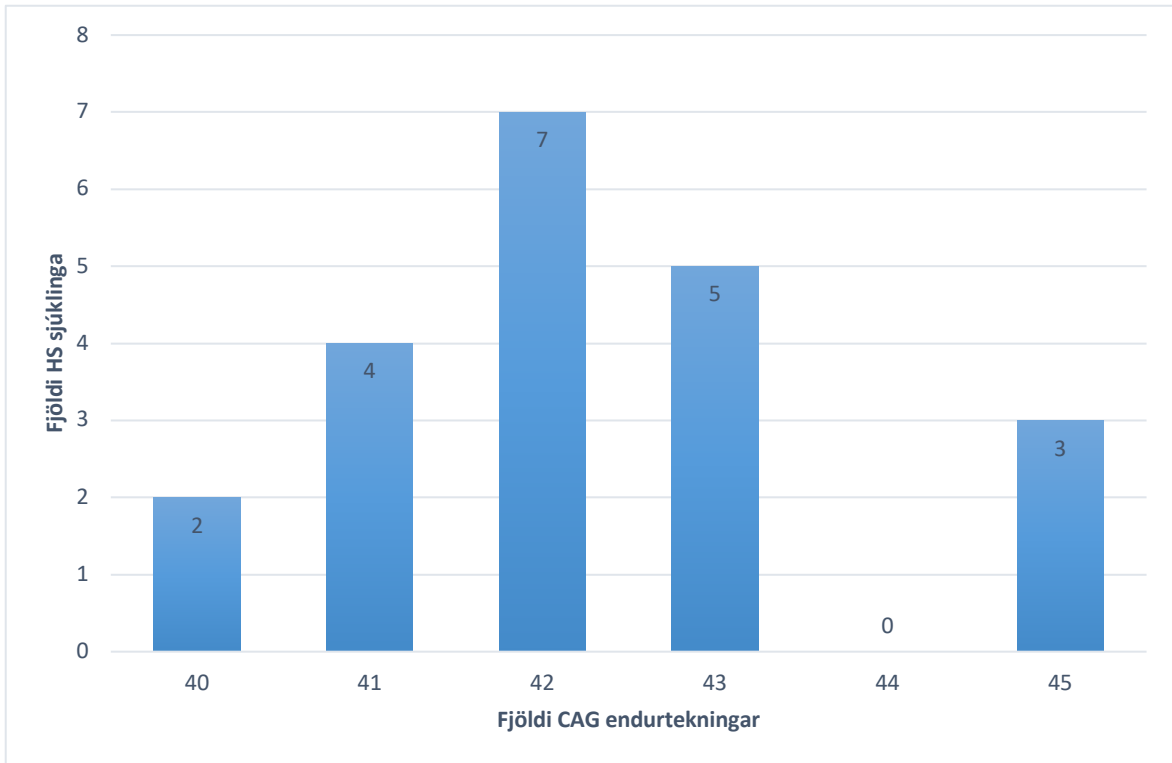
Fötlunarstig sjúklinga með Huntington sjúkdóm var metið við lok rannsóknartímabilsins (31. desember 2022) og sýnir mynd 4-5 yfirlit yfir fötlunarstig sjúklinganna samkvæmt flokkunarkerfi Shoulson Fahn. Sjö einstaklingar (41,2%) voru flokkaðir á sjúkdómsstigi I, 4 (23,5%) á stigi II og 2 (11,8%) á stigi III, IV og V. Dreifingin var tiltölulega jöfn en þó heldur fleiri á fyrstu stigum og því stutt komnir á sjúkdómsferli sínu.



Mynd 4-5: Súlurit sem sýnir fötlunarstig HS sjúklinga 31. desember 2022 samkvæmt flokkunarkerfi Shoulson Fahn

4.3 Erfðafræði

21 af 22 einstaklingum voru með staðfestan Huntington sjúkdóm með DNA erfðaprófi. Einn einstaklingur var greindur vegna fjölskyldusögu og einkenna sem samræmdust Huntington sjúkdómi. Meðalfjöldi CAG endurtekninga var 42,3 og miðgildi 42 endurtekningar. Hæsta gildi CAG endurtekninga var 45 og minnsta gildi 40. Dreifing endurtekninganna meðal HS sjúklinga á Íslandi má sjá á mynd 4-6.



Mynd 4-6: Fjöldi CAG endurtekninga HS sjúklinga

Tveir einstaklingar af 22 (9,1%) voru ekki með fjölskyldusögu um Huntington sjúkdóm og voru því líklega stök (sporadic) tilfalli og bættust þá nýjar fjölskyldur með Huntington sjúkdóm síðan rannsókn á sjúkdóminn var gerð árið 2007. Einnig hafa erlendir einstaklingar flutt til Íslands með stökkbreytinguna og voru meðal rannsóknarþýðisins.

Tveir sjúklingar áttu engin börn við lok rannsóknartímabilsins (10%) en ekki voru skráðar upplýsingar um barneignir tveggja einstaklinga. Átján einstaklingar (90%) áttu börn sem eru öll með 50% líkur til þess að erfa Huntington sjúkdóminn.

Í þýðinu erfðu 13 sjúklingar (65%) sjúkdóminn frá feðrum sínum og þá 7 frá mæðrum (35%). Tveir einstaklingar voru ekki með fjölskyldusögu.

4.4 Meðferð og horfur

Skoðað var hvaða lyfjameðferð var veitt á rannsóknartímabilinu. Í ljós kom að algengasti lyfjaflokkurinn sem HS sjúklingar fengu var geðdeyfðarlyf þar sem 85% fengu það á rannsóknartímabilinu. 55% einstaklinga voru á geðrofslyfjum, 45% á róandi lyfjum en

einungis 5% á sértæku lyfi við ofhreyfingum. 35% sjúklinga fengu svefnlyf á rannsóknartímabilinu.

Tafla 4-2: Lyfjameðferð veitt á rannsóknartímabilinu

Lyfjameðferð veitt á rannsóknartímabilinu (2008-2022)

Lyfjaflokkur	Fjöldi	Hlutfall (%)
Geðrofslyf	11	55%
Geðdeyfðarlyf	17	85%
Róandi (kvíða) lyf	9	45%
Sértækt lyf við ofhreyfingum	1	5%
Svefnlyf	7	35%

Á algengisdeginum, 31. desember 2022, voru flestir HS sjúklingar á geðdeyfðarlyfi eða 80% þeirra en enginn var á sértæku lyfi við ofhreyfingum eins og sjá má í töflu 4-3. Róandi lyf var næst algengasti lyfjaflokkurinn.

Tafla 4-3: Lyfjameðferð veitt á algengisdegi

Lyfjameðferð veitt á algengisdegi, 31. desember 2022

Lyfjaflokkur	Fjöldi	Hlutfall (%)
Geðrofslyf	4	26,7%
Geðdeyfðarlyf	12	80%
Róandi (kvíða) lyf	6	40%
Sértækt lyf við ofhreyfingum	0	0%
Svefnlyf	5	33,3%

Fimm einstaklingar létust á rannsóknartímabilinu (22,7%). Einn lést vegna hjartabilunar, einn öndunartilunar og 3 af völdum ásvelgingarlungnabólgu. Algengasta dánarorsök var þar með ásvelgingarlungnabólga (60%). Enginn einstaklingur lést af völdum sjálfsvígs. Meðalaldur dauðsfalla var 70,4 ára (55-82 ára). Sjúkdómslengd reyndist vera að meðaltali 20,2 ár (12-35).

5 Umræða

5.1 Samantekt á niðurstöðum

Rannsókuð var faraldsfræði Huntington sjúkdóms á Íslandi á tímabilinu 1. janúar 2008 til 31. desember 2022 og skoðað sérstaklega ættlægni, einkenni, meðferð og horfur. Rannsóknarþýðið samanstóð af 22 einstaklingum sem voru með greininguna Huntington sjúkdómur á rannsóknartímabilinu. Sextán þeirra voru greindir með sjúkdóminn á tímabilinu en hinir sex voru greindir fyrir árið 2008. Fimm einstaklingar létust og voru þar með 17 einstaklingar á lífi við lok rannsóknartímabilsins.

Kynjahlutfallið reyndist vera jafnt eins og búast má við í ríkjandi erfðasjúkdómi. Meðalaldur við upphaf einkenna og greiningu var svipaður: 46,1 ára og 46,3 ára. Þetta gæti bent til þess að sjúklingarnir hafi almennt verið greindir á svipuðum tíma og einkenni þeirra birtust en raunin var ekki sú heldur greindust átta einstaklingar fyrir upphaf einkenna með DNA erfðaprófi en einnig voru dæmi um einstaklinga sem voru greindir mörgum árum eftir að einkenni þeirra birtust. Meðalaldur við greiningu og upphaf einkenna voru eins og búast mátti við, á miðjum aldri, og samsvarar niðurstöðum frá rannsókninni á Íslandi árið 2007. Þar var meðalaldur við greiningu 49,7 ára og meðalaldur við upphaf einkenna 46,3 ára. [29] Meðalaldur upphaf einkenna á heimsvísu er talið vera um 40 ára svo upphaf einkenna Huntington sjúklinga hér á landi er í hærri kantinum miðað við önnur þýði. [65]

5.2 Faraldsfræði

Meðalnýgengi Huntington sjúkdóms á Íslandi árin 2008 til 2022 reyndist vera 0,314 tilfelli per 100 000 persónuár. Það greindust 1,07 einstaklingur að meðaltali á ári. Samkvæmt rannsókn gerð á Íslandi árið 2007 var nýgengi HS þá 0,14 tilfelli per 100 000 persónuár. [29] Algengi sjúkdómsins 31. desember 2022 var 3,84 tilfelli per 100 000 íbúa en 1. júlí 2007 var það 0,96 tilfelli per 100 000 íbúa. [29] Það má sjá að nýgengi og algengi sjúkdómsins hefur hækkað talsvert á þessu 15 ára tímabili. Margar mögulega ástæður geta legið hér að baki. Helst ber að nefna að greiningarhæfni er mun betri í dag en áður. Einungis 2 einstaklingar voru greindir með DNA erfðagreiningu í fyrri rannsókninni en í þessari rannsókn voru 21 af 22 með staðfesta greiningu með DNA erfðaprófi. Innleiðing erfðaprófa gerir okkur kleyft að greina sjálfsprottnar stökkbreytingar í sjúklingum með enga fjölskyldusögu, aldraða sjúklinga með væg einkenni og einnig einkennalaus einstaklinga með fjölskyldusögu um HS. Átta einstaklingar í þessari rannsókn voru greindir áður en einkenni þeirra hófust og tveir voru einkennalausir við lok rannsóknartímabilsins, en þetta eru einstaklingar sem ekki hefði verið hægt að greina fyrir tíma DNA erfðagreiningartækninnar.

Einnig er vert að nefna að fleiri fjölskyldur hafa bæst við, með sjúkdóminn á Íslandi. Einungis var um að ræða eina stóra íslenska HS fjölskyldu hér á landi árið 2007 en nú hafa stök tilfelli komið fram, fleiri fjölskyldur bæst við ásamt því að erlendir einstaklingar með stökkbreytinguna hafa flutt til landsins.

Öldrun samfélaga og betri lifun HS sjúklinga hefur líklega einnig áhrif sem og undanhald skammarinnar sem hefur fylgt sjúkdómnum svo lengi. Einungis 3 einstaklingar voru á lífi

með HS 2007 en 17 talsins, 31. desember 2022. Það getur einnig verið vegna betri meðferðarúrræða og vitneskju um sjúkdóminn. Teymi með ýmsum heilbrigðisstéttum koma að sjúklingum sem getur hjálpað til að lengja lífaldur.

Meðalalgengi Huntington sjúkdóms í heimi er 4,88 tilfelli per 100 000 íbúa og meðalnýgengi 0,48 tilfelli per 100 000 persónuár. [66] Algengi og nýgengi á Íslandi virðast því svipa til þess sem sést í heiminum. Hins vegar er algengi Huntington sjúkdóms í Evrópu 6,37 tilfelli per 100 000 íbúa og nýgengi 0,38 tilfelli per 100 000 persónuár. [66] Þrátt fyrir að algengi og nýgengi hafi hækkað mikið á Íslandi er það enn nokkuð lægra en almennt í Evrópu. Hið lága algengi á Íslandi kemur nokkuð á óvart í ljósi evrópsks uppruna. Íslendingar eru ættaðir frá Norðurlöndum, Írlandi og Skotlandi þar sem algengið hefur mælst hærra. [26, 67-69] Mögulegar skýringar á þessum mun eru landnemaáhrif (*founder effect*) og genaflökt (*genetic drift*) sem eiga sér stað fyrir tilviljun þegar stofn verður til út frá fáum landnemum í einangruðum samfélögum. Ólíklegt er að hið lága algengi útskýrist af slæmri greiningarhæfni eða slægri heilbrigðisþjónustu þar sem einkennin eru sláandi. Finnland er einnig dæmi um erfðafræðilega einangrað land og er algengi sjúkdómsins einungis 2,12 tilfelli per 100 000 íbúa. [66]

Önnur möguleg ástæða er einfaldlega tilviljun. Það eru 50% líkur til þess að afkvæmi HS sjúklings erfi sjúkdóminn. Mögulega hefur það þróast af tilviljun þannig að færri en 50% afkvæmanna fá sjúkdóminn og þannig lækkar tíðni sjúkdómsins.

5.3 Einkenni

Einkenni Huntington sjúklinga á Íslandi samræmdust því sem talið er vera algeng einkenni á heimsvísu. Hreyfieinkenni voru algengustu einkennin sem sjúklingarnir upplifðu og þunglyndi algengasta geðræna einkennið sem er eins og greint er frá í öðrum rannsóknum. [65] Í rannsókninni frá 2007 var greint frá að meðal eldri tilfella voru hreyfieinkenni meira áberandi en í dag mátti sjá að geðræn einkenni eru afar algeng og stór hluti sjúklinganna eru á lyfjameðferð við þeim. Líklega eru geðrænu einkenni sjúkdómsins meira viðurkennd meðal Huntington sjúklinga í dag frekar en að algengi þeirra hafi aukist. [51]

5.4 Erfðafræði

Meðalfjöldi CAG endurtekninga voru 42,3 endurtekningar með miðgildi 42. Minnsta gildi var 40 og hæsta 45 en talið er að algengast sé að endurtekningarnar meðal Huntington sjúklinga séu á bilinu 40-45 á heimsvísu. Í rannsókninni 2007 voru tveir einstaklingar búnir að fara í DNA erfðapróf og voru með 41 og 42 endurtekningar sem svipar til meðaltalsins í þessari rannsókn. [29] Miðgildi CAG endurtekninga í erlendum rannsóknum er kringum 44 endurtekningar en í þessari 42 svo líklegt er að CAG endurtekningar séu í lægri kantinum meðal HS sjúklinga á Íslandi. Þetta samsvarar því að aldur við upphaf einkenna hér á landi sé tiltölulega hár miðað við önnur lönd þar sem það er samhengi milli þess hversu margar CAG endurtekningar maður er með og hvenær einkenni HS birtast. [65, 70]

9,1% tilfellanna voru stök og því ekki með fjölskyldusögu um sjúkdóminn. Almenn er talið að 10% tilfella séu stök svo þetta samsvarar því. [71]

5.5 Meðferð og horfur

Skoðun á sjúkragögnum Huntington sjúklinga benti til þess að flestir sjúklingar hér á landi væru í virku eftirliti og fengju nokkuð góða einkenameðferð eins og tíðni lyfjameðferðar ber vitni um.

Algengasta dánarorsök var ásvelgingarlungnabólga í rannsókninni sem er í samræmi við aðrar rannsóknir á HS. Meðalaldur dauðsfalla var 70,4 ára en rannsóknin frá 2007 sýndi að meðalaldur á Íslandi var þá 61,9. [29] Meðalaldurinn hefur hækkað talsvert hér á landi en það kann að skýrast af betri úrræðum fyrir HS sjúklinga nú en fyrir 15 árum síðan. Í norskri rannsókn frá árinu 2018 var meðalaldur þeirra sem létust 63,9 ár og á heimsvísu eru það 58 ár svo aldur við andlát Huntington sjúklinga á Ísland er hátt miðað önnur lönd. Það kann að skýrast af almennt lægri fjölda CAG endurtekninga hér á landi. [72, 73] Meðalævilengd Íslendinga 2011-2020 var 82,7 ár samkvæmt Hagstofu Íslands svo lífslíkur HS sjúklinga eru skertar miðað við almennt þýði.

Algengustu dánarorsakir Huntington sjúkdóms eru ásvelgingarlungnabólga, aðrar sýkingar og sjálfsvíg. Enginn einstaklingur lést af völdum sjálfsvígs í þessari rannsókn en það orsakaði 10% dauðsfalla í rannsókninni 2007 á Íslandi. [29, 72] Þetta sýnir að framfarir hafa orðið á viðurkenningu geðrænna einkenna hér á landi og flestir sjúklinga eru í virku eftirlit og hafa oft aðgang að geðlækni.

5.6 Kostir og gallar

Rannsóknin hafði ýmsa styrkleika svo sem að hún nær yfir heila þjóð. Aflað var upplýsinga um algengi og nýgengi Huntington sjúkdóms á Íslandi sem hefur ekki verið gert síðan árið 2007 og var því þörf á að uppfæra þær upplýsingar. Einnig ber að nefna að rannsóknin aflaði frekari vitneskju um einkenni og greiningu sjúkdómsins á Íslandi og getur það leitt til markvissari heilbrigðisþjónustu við einstaklinga með sjúkdóminn. Vangreining sjúkdóma er vandamál og rannsóknin gefur betri upplýsingar um stöðu Huntington sjúklinga á Íslandi og getur þar með leitt til betri verkferla við greiningu og fyrirbyggt ótímabær andlát ógreindra sjúklinga. Annar styrkleiki þessarar rannsóknar er að góðar sjúkrapplýsingar eru til á Íslandi auk erfðaupplýsinga sem veldur því að niðurstöður þessarar rannsóknar ættu að gefa góða mynd af faraldsfræði sjúkdómsins hér á landi.

Takmarkanir rannsóknarinnar voru meðal annars að þetta er sjaldgæfur sjúkdómur og úrtakið þar með lítið. Um var að ræða afturskyggna rannsókn og var vanskráning á þeim þáttum sem skoðaðir voru mögulega takmarkandi við marktækni rannsóknarinnar.

Heimildir

1. Harper, P.S., *3Huntington's Disease in a Historical Context*, in *Huntington's Disease*, G. Bates, S. Tabrizi, and L. Jones, Editors. 2014, Oxford University Press. p. 0.
2. Okun, M.S. and N. Thommi, *Americo Negrette (1924 to 2003): diagnosing Huntington disease in Venezuela*. *Neurology*, 2004. **63**(2): p. 340-3.
3. Gusella, J.F., et al., *A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease*. *Nature*, 1983. **306**(5940): p. 234-8.
4. Gusella, J.F., et al., *Molecular genetics of Huntington's disease*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1986. **51 Pt 1**: p. 359-64.
5. *A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group*. *Cell*, 1993. **72**(6): p. 971-83.
6. Mangiarini, L., et al., *Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice*. *Cell*, 1996. **87**(3): p. 493-506.
7. Davies, S.W., et al., *Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation*. *Cell*, 1997. **90**(3): p. 537-48.
8. DiFiglia, M., et al., *Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain*. *Science*, 1997. **277**(5334): p. 1990-3.
9. Tabrizi, S.J., et al., *Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(24): p. 2307-2316.
10. Rook, M.E. and A.L. Southwell, *Antisense Oligonucleotide Therapy: From Design to the Huntington Disease Clinic*. *BioDrugs*, 2022. **36**(2): p. 105-119.
11. Killoran, A., et al., *Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS*. *Neurology*, 2013. **80**(22): p. 2022-7.
12. Rubinsztein, D.C., et al., *Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats*. *Am J Hum Genet*, 1996. **59**(1): p. 16-22.
13. Andrew, S.E., et al., *The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease*. *Nat Genet*, 1993. **4**(4): p. 398-403.
14. Gil, J.M. and A.C. Rego, *Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease*. *Eur J Neurosci*, 2008. **27**(11): p. 2803-20.
15. Furtado, S., et al., *Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease*. *Ann Neurol*, 1996. **39**(1): p. 132-6.
16. Duyao, M., et al., *Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease*. *Nat Genet*, 1993. **4**(4): p. 387-92.
17. *Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease*. *Cell*, 2015. **162**(3): p. 516-26.
18. Wexler, N.S., et al., *Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(10): p. 3498-503.

19. Ghosh, R. and S.J. Tabrizi, *Huntington disease*. Handb Clin Neurol, 2018. **147**: p. 255-278.
20. Zühlke, C., et al., *Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington disease gene*. Hum Mol Genet, 1993. **2**(12): p. 2063-7.
21. Semaka, A., et al., *CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease*. J Med Genet, 2013. **50**(10): p. 696-703.
22. Barbeau, A., *Parental ascent in the juvenile form of Huntington's chorea*. Lancet, 1970. **2**(7679): p. 937.
23. Telenius, H., et al., *Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG)_n repeat length is the sex of the affected parent*. Hum Mol Genet, 1993. **2**(10): p. 1535-40.
24. Kremer, B., et al., *Sex-dependent mechanisms for expansions and contractions of the CAG repeat on affected Huntington disease chromosomes*. Am J Hum Genet, 1995. **57**(2): p. 343-50.
25. Fisher, E.R. and M.R. Hayden, *Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk*. Mov Disord, 2014. **29**(1): p. 105-14.
26. Evans, S.J., et al., *Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2013. **84**(10): p. 1156-1160.
27. Bates, G.P., et al., *Huntington disease*. Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15005.
28. Wexler, N.S., et al., *Homozygotes for Huntington's disease*. Nature, 1987. **326**(6109): p. 194-7.
29. Sveinsson, O., S. Halldórsson, and E. Olafsson, *An unusually low prevalence of Huntington's disease in Iceland*. Eur Neurol, 2012. **68**(1): p. 48-51.
30. Gudmundsson, K.R., *Prevalence and occurrence of some rare neurological diseases in Iceland*. Acta Neurol Scand, 1969. **45**(1): p. 114-8.
31. Harper, P.S. and R.G. Newcombe, *Age at onset and life table risks in genetic counselling for Huntington's disease*. J Med Genet, 1992. **29**(4): p. 239-42.
32. Nasir, J., et al., *Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes*. Cell, 1995. **81**(5): p. 811-23.
33. Saudou, F. and S. Humbert, *The Biology of Huntingtin*. Neuron, 2016. **89**(5): p. 910-26.
34. McColgan, P. and S.J. Tabrizi, *Huntington's disease: a clinical review*. Eur J Neurol, 2018. **25**(1): p. 24-34.
35. Imarisio, S., et al., *Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies*. Biochem J, 2008. **412**(2): p. 191-209.
36. Carroll, J.B., et al., *Treating the whole body in Huntington's disease*. Lancet Neurol, 2015. **14**(11): p. 1135-42.
37. Reiner, A., et al., *Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(15): p. 5733-7.
38. Albin, R.L., et al., *Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia*. Ann Neurol, 1990. **27**(4): p. 357-65.
39. Rüb, U., et al., *Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain*. Brain Pathol, 2016. **26**(6): p. 726-740.

40. Bonelli, R.M., G.K. Wenning, and H.P. Kapfhammer, *Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004. **19**(2): p. 51-62.
41. Gilstad, J. and S.G. Reich, *Chorea in an octogenarian*. *Neurologist*, 2003. **9**(3): p. 165-6.
42. Brinkman, R.R., et al., *The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size*. *Am J Hum Genet*, 1997. **60**(5): p. 1202-10.
43. Foroud, T., et al., *Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. **66**(1): p. 52-6.
44. Quarrell, O., et al., *The Prevalence of Juvenile Huntington's Disease: A Review of the Literature and Meta-Analysis*. *PLoS Curr*, 2012. **4**: p. e4f8606b742ef3.
45. Roos, R.A.C., *25Clinical Neurology*, in *Huntington's Disease*, G. Bates, S. Tabrizi, and L. Jones, Editors. 2014, Oxford University Press. p. 0.
46. Blekher, T.M., et al., *Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease*. *Vision Res*, 2004. **44**(23): p. 2729-36.
47. Lasker, A.G. and D.S. Zee, *Ocular motor abnormalities in Huntington's disease*. *Vision Res*, 1997. **37**(24): p. 3639-45.
48. Blekher, T., et al., *Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease*. *Neurology*, 2006. **67**(3): p. 394-9.
49. Starr, A., *A disorder of rapid eye movements in Huntington's chorea*. *Brain*, 1967. **90**(3): p. 545-64.
50. Leigh, R.J., et al., *Abnormal ocular motor control in Huntington's disease*. *Neurology*, 1983. **33**(10): p. 1268-75.
51. Roos, R.A., *Huntington's disease: a clinical review*. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. **5**: p. 40.
52. MacLeod, R. and A. Tibben, *165Genetic Counseling and Testing*, in *Huntington's Disease*, G. Bates, S. Tabrizi, and L. Jones, Editors. 2014, Oxford University Press. p. 0.
53. Geschwind, M.D. and N. Paras, *Deutetrabenazine for Treatment of Chorea in Huntington Disease*. *Jama*, 2016. **316**(1): p. 33-5.
54. *Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial*. *Neurology*, 2006. **66**(3): p. 366-72.
55. Guay, D.R., *Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders*. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010. **8**(4): p. 331-73.
56. Squitieri, F., et al., *Short-term effects of olanzapine in Huntington disease*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 2001. **14**(1): p. 69-72.
57. Paleacu, D., M. Anca, and N. Giladi, *Olanzapine in Huntington's disease*. *Acta Neurol Scand*, 2002. **105**(6): p. 441-4.
58. Nance, M.A., *393Comprehensive Care*, in *Huntington's Disease*, G. Bates, S. Tabrizi, and L. Jones, Editors. 2014, Oxford University Press. p. 0.
59. Lanska, D.J., et al., *Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study*. *Arch Neurol*, 1988. **45**(8): p. 878-80.
60. Paulsen, J.S., et al., *Critical periods of suicide risk in Huntington's disease*. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(4): p. 725-31.

61. Travessa, A.M., et al., *Fifteen Years of Clinical Trials in Huntington's Disease: A Very Low Clinical Drug Development Success Rate*. J Huntingtons Dis, 2017. **6**(2): p. 157-163.
62. Kordasiewicz, H.B., et al., *Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis*. Neuron, 2012. **74**(6): p. 1031-44.
63. Shannon, K.M., *Recent Advances in the Treatment of Huntington's Disease: Targeting DNA and RNA*. CNS Drugs, 2020. **34**(3): p. 219-228.
64. Aguiar, S., B. van der Gaag, and F.A.B. Cortese, *RNAi mechanisms in Huntington's disease therapy: siRNA versus shRNA*. Transl Neurodegener, 2017. **6**: p. 30.
65. Kwa, L., et al., *Influence of Age of Onset on Huntington's Disease Phenotype*. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2020. **10**: p. 21.
66. Medina, A., et al., *Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*. Mov Disord, 2022. **37**(12): p. 2327-2335.
67. Roos, A.K., L. Wiklund, and K. Laurell, *Discrepancy in prevalence of Huntington's disease in two Swedish regions*. Acta Neurol Scand, 2017. **136**(5): p. 511-515.
68. Gilling, M., et al., *The Danish HD Registry-a nationwide family registry of HD families in Denmark*. Clin Genet, 2017. **92**(3): p. 338-341.
69. Saugstad, L. and O. Odegård, *Huntington's chorea in Norway*. Psychol Med, 1986. **16**(1): p. 39-48.
70. Langbehn, D.R., M.R. Hayden, and J.S. Paulsen, *CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010. **153b**(2): p. 397-408.
71. Warby, S.C., et al., *CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup*. Am J Hum Genet, 2009. **84**(3): p. 351-66.
72. Rodrigues, F.B., et al., *Survival, Mortality, Causes and Places of Death in a European Huntington's Disease Prospective Cohort*. Mov Disord Clin Pract, 2017. **4**(5): p. 737-742.
73. Solberg, O.K., et al., *Age at Death and Causes of Death in Patients with Huntington Disease in Norway in 1986-2015*. J Huntingtons Dis, 2018. **7**(1): p. 77-86.