Psykiatriske symptomer hos patienter med Huntingtons sygdom

Rasmus Nejst Jensen[1], Tom Bolwig[1] & Sven Asger Sørensen[2]

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Panuminstituttet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2018;180:V07160499

Huntingtons sygdom (HS) er en arvelig, neuropsykiatrisk sygdom, som klinisk er karakteriseret ved en triade (McHughs triade) af symptomer: motoriske, kognitive og psykiatriske. Symptomerne kan forekomme alene eller i kombination, og det er forskelligt fra person til person, hvilken af de tre symptomgrupper, som dominerer. Arvegangen er autosomal dominant, og sygdommen skyldes en mutation af en CAG-sekvens på kromosom 4, som medfører omfattende degenerative forandringer i basalganglierne og hjernebarken (**Tabel 1**). Der findes ingen kurativ behandling af HS eller interventioner, som kan bremse sygdommens udvikling. Behandlingen er symptomatisk.

TABEL 1

Det typiske forløb ved Huntingtons sygdom (HS).

Somatiske symptomer
Symptomerne progredierer typisk over en årrække, hvor patienten får gradvist sværere ved at kontrollere sine bevægelser, desuden en tiltagende demens, og til sidst kan patienten ikke gå og har svært ved at tale og synke
Evnen til at varetage personlig hygiejne ophører
De motoriske tegn på HS er en blanding af ufrivillige koreoforme bevægelser samt bradykinesi, dystoni og rigiditet, som især påvirker kropsholdning, balance og bevægelse, og derudover ses påvirkning af øjenbevægelser, ligesom der gradvist opstår dysartri
Sent i sygdomsforløbet er dysfagi ofte forekommende, hvilket sammen med tab af appetit medvirker til vægttab, der er et almindeligt symptom ved sygdommen
Urin- og afføringsinkontinens kan opstå på et tidspunkt i det sene sygdomsforløb
Patienterne dør gennemsnitligt 20 år efter sygdomsdebut ofte i en såvel fysisk som psykisk hjælpeløs tilstand
Psykiatriske symptomer
De mest almindelige symptomer ved HS er apati, angst, vredesudbrud, impulsivitet, obsessiv-kompulsiv adfærd, søvnforstyrrelser, ændret libido, nedsat selvværd og social tilbagetrækning
Desuden forekommer sværere psykopatologi i form af depression, mani og skizofrenilignende sindslidelse med vrangforestillinger og hallucinationer
Patogenese
HS er en autosomal dominant arvelig sygdom, som skyldes en dynamisk mutation i form af en forlængelse af en normalt forekommende CAG-sekvens på kromosom 4
Mutationen fører til en ændring i det naturligt forekommende protein: huntingtin, som medfører en celletoksisk effekt med omfattende degenerative forandringer i basalganglier og hjernebarken
Huntingtin findes ubikvitært, og nyere undersøgelser viser, at der er patologiske forandringer i andre væv end centralnervesystemet

De fleste patienter med HS får symptomer i 35-45-årsalderen, men sygdommen kan også debutere i såvel barnealderen som i seniet. Ved de tidlige juvenile former dominerer de psykiatriske symptomer, ved debut efter 60-årsalderen fylder de motoriske symptomer mest. Hos ca. halvdelen af patienterne ses de psykiatriske symptomer før de motoriske symptomer [1]. De motoriske symptomer omfatter især ufrivillige koreoforme bevægelser og dystoni. De psykiatriske symptomer omfatter affektive og skizofrenilignende symptomer, og en del patienter med HS får på den baggrund diagnosen skizofreni, depression eller bipolar affektiv sindslidelse. Den psykiatriske symptomatologi kan også omfatte andre lidelser såsom angst og personlighedsforstyrrelser, og en stor andel af patienterne har en adfærd med frontalt præg, længe inden de motoriske symptomer indtræder.

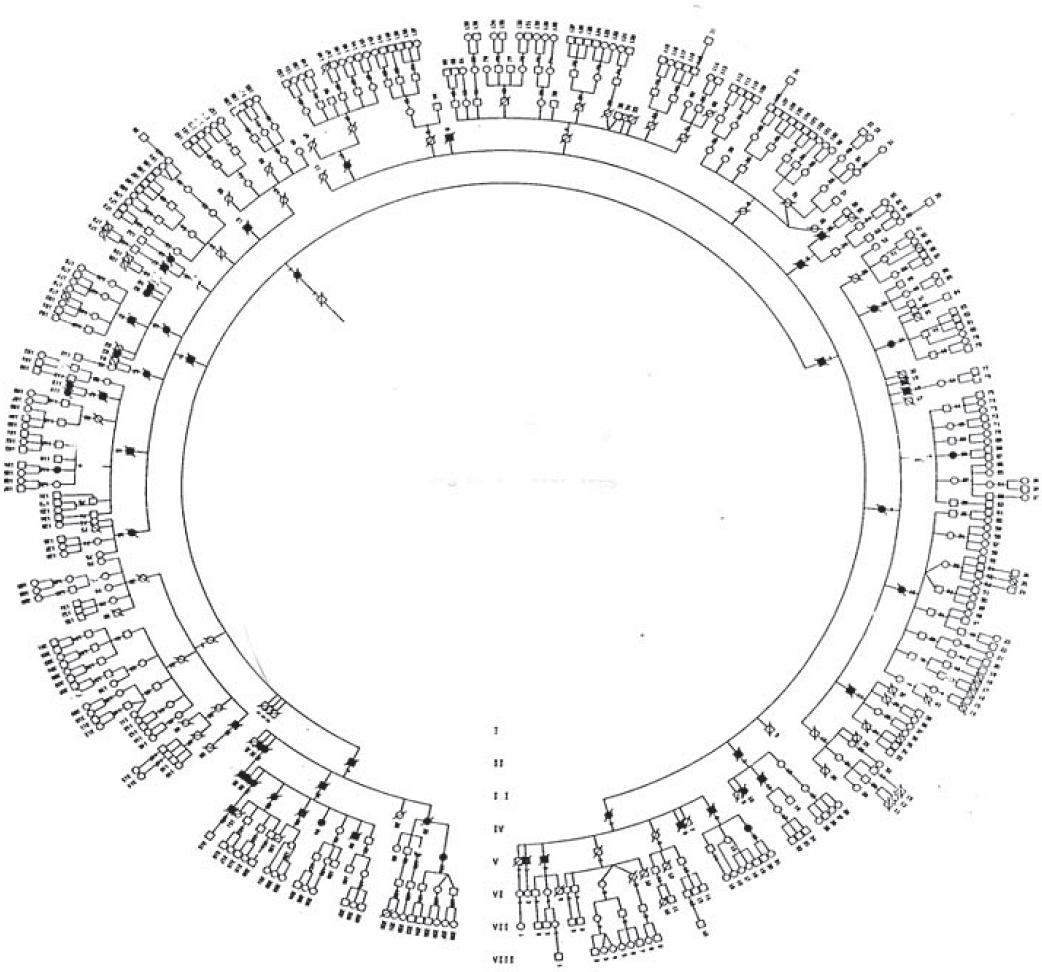
De fleste får først diagnosen HS, når de udvikler neurologiske symptomer, og den halvdel af patienterne, som debuterer med psykiatriske symptomer, får derfor oftest diagnosen med års forsinkelse. Formålet med denne artikel er at beskrive de psykiatriske symptomer, som er typiske ved HS, for når først mistanken er rejst, kan en mutationsanalyse underbygge diagnosen. En tidlig diagnostik er vigtig, da den kan bidrage til, at patienten kommer i behandling og får rådgivning. Herved kan tilstanden lindres, og mange af de hyppige personlige og familiære problemer kan forebygges. Et andet formål med artiklen er at gøre opmærksom på det sammenfald af symptomer, der er mellem HS og de store psykiatriske sygdomme, da dette muligvis kan være en vej til at opnå en større viden om genetikken ved de psykiatriske sygdomme.

Sygdommen er sjælden, prævalensen i Danmark er 5,8 pr. 100.000, og man har kendskab til 338 nulevende personer med HS [2]. De implicerede familier er registreret i Det Danske Huntingtonregister, som rummer oplysninger om ca. 14.500 personer fra 12 generationer [2] (**Figur 1**). Registret vedligeholdes af Afdeling for Neurogenetik på Københavns Universitet.

PRODROMALE SYMPTOMER

Det faktum, at man kan teste for HS-mutationen, før der opstår motoriske symptomer, har givet mulighed for at studere udviklingen af sygdomsmanifestationerne over tid, også før de motoriske symptomer ind-

FIGUR 1



Slægt 3 i det Danske Huntington Register med mange tilfælde af Huntingtons sygdom. Bemærk at der i sidste generation endnu ikke er nogle tilfælde, hvilket skyldes sygdommens sene manifestation.

○ Kvinde, der lever uden symptomer på HS
⊘ Kvinde der er død uden symptomer på HS
● Kvinder der lever med symptomere på HS
⊘● Kvinde der er død med symptomer på HS
□ Mand der lever uden symptomer på HS
⊘□ Mand der er død uden symptomer på HS
■ Mand der lever med symptomer på HS
⊘■ Mand der er død med symptomer på HS

Mor med HS, der har en datter uden HS og en søn med HS
Tilsvarende for fædre

Romertal angiver generationnummer: I er ældste og VI yngste generation
Arabertal i generationer angiver en persons placering i generationen. Således er III.21 den énogtyvende person i tredje generation

træffer. I en undersøgelse af *Epping et al* [3] fulgte man en stor gruppe patienter med HS i op til ti år, før de fik motoriske symptomer. Man fandt, at psykiatriske symptomer forekom hyppigere, end man tidligere havde antaget, og at symptomerne intensiveredes i takt med progression i sygdommens sværhedsgrad. *Epping et al* antog derfor, at de psykiatriske symptomer sandsynligvis er sekundære til den neurodegenerative sygdomsproces. Disse fund er i overensstemmelse med resultaterne i et studie af *Marshall et al* [4], som fandt, at bærere af HS havde signifikant højere forekomst af angst, depression, paranoide forestillinger og andre psykotiske symptomer prodromalt til de motoriske symptomer end ikkebærere. Også kognitive deficit er prodromale til de motoriske og kan dokumenteres ca. ti år før, de motoriske symptomer sætter ind [5].

AFFEKTIVE SYMPTOMER

Depression er den hyppigste specifikke diagnose ved HS [6]. *Folstein et al* fandt en livstidsprævalens på 38% for affektiv lidelse hos patienter med HS, og af disse opfyldte 22% kriterierne for svær depression [7]. Man

fandt desuden, at de depressive symptomer forekommer op til fem år før bevægeforstyrrelserne. Selvmordsraten for patienter med HS er 5-6 gange højere end for baggrundsbefolkningen [8].

Studier af depression i forbindelse med HS og andre basalganglielidelser kan muligvis bidrage til en model for det neuroanatomiske grundlag for depression. Flere forskellige bud på en forklaring har været fremme, bl.a. fremsat af *Mayberg et al* [9], som på basis af studier med funktionel billeddannelse hos patienter med HS foreslog, at en afbrydelse af frontostriatale kredsløb forårsager depression. Den neuropatologiske baggrund for HS er muligvis relateret til det tidlige neuronale tab i mediale nucleus caudatus, som har forbindelser til limbiske strukturer [10]. Nedsat volumen i nucleus caudatus er tillige fundet hos deprimerede patienter uden HS [11].

En organisk forklaring på de depressive symptomer kan imidlertid let blive overskygget af det umiddelbart indfølelige i at reagere med tristhed på den svære skæbne, som det er at være ramt af HS. Den reaktive forklaring indebærer imidlertid en risiko for at komme til at underbehandle den alvorlige psykopatologi ved disse lidelser, og det faktum, at de psykiske symptomer ofte forekommer før bevægeforstyrrelserne, taler altså for, at en anden kausalitet end den reaktive ofte er gældende.

I et dansk studie af *Jensen et al* [12] gennemgik man patienter, der havde HS og var indlagt i psykiatrien, deres pårørende og en kontrolgruppe over en periode på 22 år. Man fandt, at patienterne med HS havde signifikant flere psykiatriske indlæggelser og diagnoser end deres pårørende.

Hvad angår mani og bipolar sygdom, så *Mendez* i 1994 på syv studier og estimerede en gennemsnitlig manirate på 4,8% [13]. *Folstein et al* [7] fandt i et caseseriestudie, at der hos patienter med HS var en livstidsprævalens på 41% for alvorlige affektive lidelser. Disse fordelte sig med 9% for bipolar lidelse og 32% for svær depression. Prævalensen af skizofreni var blot 3%. Den gennemsnitlige tid mellem debut af psykiatriske symptomer og diagnosen HS var 9,9 år. Der er kun få beskrivelser af mani og hypomani ved andre basalganglielidelser.

HOVEDBUDSKABER

- Huntingtons sygdom er en arvelig neuropsykiatrisk lidelse, der er karakteriseret ved en triade af symptomer: motoriske, kognitive og psykiatriske.
- De psykiatriske symptomer ses før de motoriske symptomer i ca. halvdelen af tilfældene, og kendskab til de psykiatriske symptomer kan derfor bidrage til, at diagnosen stilles tidligere.
- Viden om patogenesen ved Huntingtons sygdom kan muligvis bidrage til vores forståelse af polygene sygdomme som skizofreni og bipolar affektiv sindslidelse.

PSYKOTISKE LIDELSER

Mendez gennemgik i 1989 11 studier og fandt, at der hos patienter med HS var en øget psykosefrekvens, rangerende fra 3% til 12%. De psykotiske tilstande omfattede paranoia, isolerede vrangforestillinger og forskellige former for skizofreni. Patienter med tidlig debut af HS lader til at være i øget risiko for sådanne psykoser [14].

Man har kun sparsom viden om den neuropatologi, som ligger til grund for de psykotiske symptomer ved HS. Der er tidligere fremsat hypoteser om en sammenhæng mellem basalgangliepatologi og skizofreni. Desuden er det muligt, at det relativt høje dopaminniveau, som opstår fra den selektive degeneration af neuroner, der indeholder neurotransmittere, fører til udvikling af psykotiske symptomer. Derudover finder man, at psykotiske patienter med HS har nedsat metabolisme anteriort i begge hemisfærer. Disse forandringer svarer til den hypofrontalitet, som man ser hos patienter med skizofreni [6].

ANGSTLIDELSER

Pflanz et al fandt i et studie med 86 personer med HS, at forekomsten af generel angst var på samme niveau hos mænd og kvinder (hhv. 28% og 29%) [15]. De fandt også, at angst var et relativt tidligt symptom, idet 23% af mændene og 13% af kvinderne rapporterede om generel angst som en del af debutsymptomatologien. En mulig forklaring kunne være den reduktion af gammaaminosmørsyre (GABA) i hjernen, som er velkendt ved HS (anxiolytika som benzodiazepiner udøver deres effekt via GABA-receptorerne). *Caine et al* [16] har som de hidtil eneste undersøgt effekten af angstbehandling hos patienter med HS, og de fandt, at patienterne responderede på standardbehandling af angst, men med et mindre komplet respons end andre patienter med angst.

Meget tyder på, at patienter med HS har en højere forekomst af obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) end baggrundsbefolkningen. Således fandt *Marder et al* [17], at hos 960 ambulante patienter havde 22,3% tvangstanker eller tvangshandlinger ved deres første besøg på et Huntingtoncenter. *Anderson et al* [18] fandt, at op mod 50% af alle patienter med HS havde tvangstanker eller tvangshandlinger, når de blev testet med Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Forekomst af OCD-symptomer havde ingen korrelation til motoriske symptomer, sygdommens varighed eller funktionsnedsættelse. Forfatterne var imidlertid af den opfattelse, at en stor del af patienter med HS og OCD-symptomer ikke opfyldte DSM-IV-kriterierne for OCD, idet de havde en lille indsigt i symptomerne og tilsyneladende ikke var videre belastet af dem.

ADFÆRD MED FRONTALT PRÆG

Duff et al [19] så i en undersøgelse på sammenhængen mellem (de tidlige stadier af) HS og frontale symptomer målt på apati, eksekutiv dysfunktion, disinhibition og nedsat opmærksomhed. Man fandt, at mildere frontal symptomatologi kunne findes hos personer med HS, op til ti år før de motoriske symptomer satte ind. Tidligere havde *Paulsen et al* [20] fundet, at 56% af patienterne med diagnosticeret HS led af apati. Eksekutiv dysfunktion, herunder problemer med arbejdshukommelse, planlægning og problemløsning er et andet frontalt symptom, som findes ved HS. *Hoth et al* [21] fandt, at patienter med manifest HS havde nedsat opmærksomhed. Disinhibition har man derimod ikke fundet særligt udtalt hos disse patienter.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Det kan konkluderes, at der er en høj forekomst af psykiatriske symptomer hos patienter med HS, og den tilgængelige viden om den neuropatologiske baggrund for HS har givet anledning til hypotesedannelse om årsagen til f.eks. depression. Det må dog overordnet siges, at baggrunden for de psykiatriske symptomer ved HS i store træk er uafklaret. Den måde, som de psykiatriske symptomer diagnosticeres på, veksler meget fra undersøgelse til undersøgelse, og der er en udtalt mangel på dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg. Viden fra sådanne forsøg hos patienter, som har veldefineret HS med kendt neuropatologi, kunne meget vel tænkes at bidrage til en bedre forståelse af den biologiske baggrund for mange psykiatriske tilstande.

Den store forekomst af psykiatriske symptomer hos patienter med HS gør det nærliggende at overveje, om der rent genetisk er et overlap mellem HS og de store psykiatriske sygdomme. Det faktum, at HS debuterer tidligt hos nogle patienter og hos andre meget sent, samt at nogle forløb er milde og andre totalt invaliderende, gør, at man må formode, at andre faktorer end den kendte genetik spiller ind. Dette kunne være såvel miljømæssige faktorer som andre genetiske faktorer. I så fald kan man sige, at sygdommen bygger på dels nogle majorgener og dels nogle minorgener, som er styrende for f.eks. debutalder, intensitet og psykiatrisk symptomatologi [22]. Et tilsvarende forhold finder man f.eks. ved skizofreni, hvor man kender til modificerende risikoalleller, der indvirker på ætiologien og eller patogenesen ved denne tilstand [23, 24]. Ved HS har man påvist lignende modificerende faktorer, som influerer på f.eks. debutalderen [25]. I modsætning til hvad der er tilfældet ved skizofreni og andre multifaktorielle sygdomme, kender man majorgenet ved HS. Studier af henholdsvis HS-genet og modificerende geners betydning for patogenesen ved HS vil muligvis kunne bidrage til en forståelse af, hvorledes multiple gener indvirker på patogenesen ved skizofreni, bipolar affektiv lidelse og andre multifaktorielle sygdomme.

I Danmark er de fleste familier med HS kendt og registreret i Det Danske Huntington Register. Ved at foretage en genetisk kortlægning af familier med f.eks. overvejende skizofreniforme symptomer og sammenligne med genetikken hos familier med overvejende affektive symptomer vil det i princippet være muligt at finde de minorgener, som er årsag til de forskellige psykiatriske symptombilleder ved HS, og når man dertil, er man med stor sandsynlighed kommet en del nærmere en kortlægning og forståelse af den genetiske baggrund for de store psykiatriske sygdomme.

SUMMARY

Rasmus Nejst Jensen, Tom Bolwig & Sven Asger Sørensen: Psychiatric symptoms in patients with Huntington's disease
Ugeskr Læger 2018;180:V07160499

Huntington's disease is an inherited neuropsychiatric disorder characterized by a triad of symptoms: motor, cognitive and psychiatric. Psychiatric symptoms occur prior to the motor symptoms in approximately 50% of the cases, and knowledge of the psychiatric symptoms is essential in making an early diagnosis. In this article, we argue that further knowledge of the genetic background of Huntington's disease may contribute to a better understanding of the polygenetic psychiatric diseases such as schizophrenia and bipolar affective disorder.

KORRESPONDANCE: *Rasmus Nejst Jensen*. E-mail: nejst1@yahoo.dk
ANTAGET: 20. november 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. marts 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. Hum Gen 1992;89:365-76.
2. Gilling M, Budtz-Jørgensen E, Boonen SE et al. The Danish HD Registry (HDR) – a nationwide family registry of HD families in Denmark. Clin Genet 2017;92:338-41.
3. Epping EA, Kim JI, Craufurd et al. Longitudinal psychiatric symptoms in prodromal Huntington's disease: a decade of data. Am J Psychiatry 2016;173:184-92.
4. Marshall J, White K, Weaver M et al. Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. Arch Neurol 2007;64:116-21.
5. Paulsen JS, Long JD. Onset of Huntington's disease: can it be purely cognitive? Mov Disord 2014;29:1342-50.
6. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. Psychosomatics 2000;41:24-30.
7. Folstein SE, Chase GA, Wahl WE et al. Huntington's disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. Am J Hum Genet 1987;41:168-79.
8. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA et al. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. J Neurol Neurosurg Psych 1984;47:1283-7.
9. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE et al. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease. Neurology 1992;42:1791-7.
10. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. J Neurpathol Exp Neurol 1985;44:559-77.
11. Krishnan KR, Mcdonald WM, Escalona PR et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Arch Gen Psychiatry 1992;49:553-7.
12. Jensen P, Sørensen SA, Fenger K et al. A study of psychiatric morbidity in patients with Huntington's disease, their relatives and controls: admissions to psychiatric hospitals in Denmark from 1969-1991. Br J Psychiatry 1993;163:790-7.

13. Mendez MF. Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. Int J Psych Med 1994;24:189-208.
14. Brooks DS, Murphy D, Janota I et al. Early-onset Huntington's chorea: diagnostic clues. Br J Psychiatry 1987;151:850-2.
15. Pflanz S, Besson JAO, Ebmeier KP et al. The clinical manifestation of mental disorder in Huntington's disease: a retrospective case record study of disease progression. Acta Psychiatr Scand 1991; 83:53-60.
16. Caine ED, Shoulson I. Psychiatric symptoms in Huntington's disease. Am J Psychiatry 1983;140:728-33.
17. Marder K, Zhao H, Myers RH et al. Rate of functional decline in Huntington's disease: Huntington Study Group. Neurology 2000;54:452-8.
18. Anderson KE, Louis ED, Stern Y et al. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. Am J Psychiatry 2001;158:799-801.
19. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and their relationship to markers of disease progression: evidence of early lack of awareness. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2010;22:196-207.
20. Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF et al. Depression and stages of Huntington's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2005;17:496-502.
21. Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ et al. Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional, and functional abilities. J Clin Exp Neuropsychol 2007;29:365-76.
22. Arning L. The search for modifier genes in Huntington disease – multifactorial aspects of a monogenic disorder. Mol Cell Probes 2016;30:404-9.
23. Bergen SE, O'Dushlaine CT, Lee Phil et al. Genetic modifiers and subtypes in schizophrenia: investigations of age at onset, severity, sex and family history. Schizophr Res 2014;154:1-3.
24. Bigdeli TB, Ripke S, Bacanu SA et al. Genome-wide association study reveals greater polygenic loading for schizophrenia in cases with a family history of illness. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2016;171:276-89.
25. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium: identification of genetic factors that modify clinical onset of Huntington's disease. Cell 2015;162:516-26.