

Kognitive forstyrrelser ved Huntingtons sygdom

- *En oversigt over litteraturen og en sammenligning af to screeningstest
anvendt på dansk materiale*



Specialeafhandling af **Signe Pertou Ringkøbing**

Hovedvejleder: Ida Unmack Larsen

Bivejleder: Anders Gade

191.970 anslag = 80 sider

Juni 2015

Tak til...

Jeg vil gerne rette en særlig tak til neuropsykolog Ida Unmack Larsen og læge Tua Vinther-Jensen for at lade deres data indgå i dette speciale. Data blev indsamlet på Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet. Derudover vil jeg sende en tak og varme tanker til mine medstuderende på specialegangen på institut for Psykologi. Det har været et inspirerende og motiverende arbejdsmiljø. Jeg vil også takke min familie og statistikkyndige lillebror for stor støtte i denne lange proces, samt min bonusfamilie, medarbejderne på Hukommelsesklinikken, der har delt ud af deres store erfaring og viden og igennem de sidste 4 år har haft en stor indvirkning på min spirende interesse for klinisk neuropsykologi. Endelig en stor tak til Ida Unmack Larsen for at dele sit engagement og sin passion for emnet og for god vejledning, samt Anders Gade for givtige kommentarer og sans for detaljer.

Abstract

This thesis seeks to investigate cognitive impairment in Huntington's disease (HD) and furthermore to compare two cognitive screening instruments for HD, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). This is conducted through a review of the existing literature regarding cognitive dysfunction of HD and an empirical study aimed to compare MMSE and MoCA in a cohort of 106 Danish premanifest and manifest HD gene carriers and 40 healthy controls.

HD is an autosomal-dominant, progressive neurodegenerative disorder, which is characterized by a triad of motor, cognitive, and psychiatric symptoms. The clinical diagnosis is based on the presence of motor symptoms alone, but cognitive dysfunction is one of the hallmarks of HD and may precede the onset of motor symptoms by many years. Moreover, there is little doubt that the cognitive symptoms contribute significantly to impaired function and have a great impact on patients' daily lives. Thus, it is essential to identify the first signs of cognitive impairment.

By examining the literature on cognitive impairments of HD, it is demonstrated that the cognitive profile is distinct and reflects the early degeneration of striatum and dysfunction of frontostriatal circuits. It is found that this disruption leads to early cognitive changes predominantly in the domains of executive functioning, psychomotor speed, and emotion recognition; however, the executive dysfunction also affects a wide range of other domains such as memory function and visual construction.

Comprehensive neuropsychological testing is the gold standard for assessing cognitive functioning, but is time consuming and unsuitable for most medical visits. Consequently, brief cognitive screening instruments are widely used. The MMSE is the most commonly used screening test, but it is subject to ceiling effects and lacks items to assess executive functions and complex attention. More recently, the MoCA was developed to capture performance deficits in a wider array of cognitive domains and range of difficulty compared to the MMSE. Thus, it was hypothesized that the MoCA would be more sensitive than the MMSE to cognitive impairments observed in premanifest and early manifest HD.

The study findings suggest that the MoCA is indeed superior as a screening instrument for HD compared to the MMSE. To my knowledge, this is the first study to conduct such a comparison using a standardized neuropsychological evaluation as a gold standard for classifying cognitive function, and also the first study to include premanifest gene carriers. I therefore believe this study is a fruitful contribution to the existing research.

Indholdsfortegnelse

1	Indledning.....	4
1.1	Problemformulering.....	5
1.2	Begrebsafklaring.....	6
1.3	Specialets opbygning	6
<u>DEL 1 Gennemgang af teori og forskningslitteratur</u>		7
2	Huntingtons sygdom	7
2.1	Historisk rammesætning.....	7
2.2	Epidemiologi, ætiologi og arvegang.....	8
2.2.1	Sammenhæng mellem CAG-repeat length og alder ved diagnosetidspunkt	10
2.3	Klinisk præsentation	11
2.3.1	HD fænotyper	12
2.3.2	Progression og inddeling i faser.....	13
2.4	Diagnosekriterier og udredning.....	13
2.5	Neuropatologi.....	14
2.5.1	Kort om basalgangliernes normale funktion.....	14
2.5.2	Neuropatologi ved HD	15
2.5.3	Dysfunktionelle frontostriatale kredsløb.....	16
2.5.4	Opsamling på neuropatologi	19
2.6	Symptomtriade	19
2.6.1	Motoriske symptomer ved HD.....	19
2.6.2	Psykiatriske symptomer ved HD	20
2.7	Behandlingsmetoder	22
3	Kognitive forstyrrelser ved Huntingtons sygdom.....	23
3.1	Forholdet mellem hjerne og adfærd – kognitive profiler.....	24
3.2	Neuropatologiske fund og forventet kognitiv reduktion ved HD	25
3.3	De tidligste tegn på kognitiv reduktion og progression i disse symptomer	27
3.4	Den kognitive profil ved HD	29
3.4.1	Psykomotorisk tempo	29
3.4.2	Eksekutive funktioner	31
3.4.3	Eksekutive funktioners indvirkning på andre kognitive domæner	37

3.4.4	Emotionsgenkendelse og social kognition	39
3.4.5	Andre kognitive domæner.....	43
3.4.6	Opsamling på den kognitive profil ved HD.....	44
3.5	Kognitive symptomers indflydelse på patienternes funktionsniveau.....	45
3.6	Refleksioner over inddragelse af kognitive symptomer i diagnosekriterierne.....	46
3.7	Opsamling på kognitive forstyrrelser ved HD.....	47
4	Metoder til vurdering af kognitive forstyrrelser.....	48
4.1	Kognitive screeningsinstrumenter	49
4.2	Mini-Mental State Examination (MMSE)	49
4.3	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	50
4.4	Sammenligning af MMSE og MoCA til HD genbærere.....	51
4.4.1	Eksisterende studiers fund	52
DEL 2 Empirisk undersøgelse.....		54
5	En sammenligning af MMSE og MoCA til identifikation af kognitiv forringelse hos Huntingtons genbærere.....	54
5.1	Introduktion til den empiriske undersøgelse	54
5.2	Metode.....	55
5.2.1	Deltagere	55
5.2.2	Kognitive screeningsinstrumenter.....	56
5.2.3	Andre test.....	56
5.2.4	Neuropsykologisk undersøgelse.....	57
5.3	Statistiske analyser	60
5.4	Resultater	62
5.4.1	Baggrundsvariable.....	62
5.4.2	Præstationer på MMSE og MoCA.....	63
5.4.3	Anvendelse af MMSE og MoCA til at identificere kognitiv reduktion.....	63
5.4.4	MMSE og MoCA – ROC analyser	65
5.4.5	Opsamling på resultater	69
6	Diskussion	69
6.1	Overordnet sammenligning af gruppernes testpræstationer	69
6.2	Sammenligning af MMSE og MoCA på baggrund af neuropsykologisk undersøgelse	70
6.3	Cut-off værdier og sensitivitet og specificitet.....	71
6.4	Hvorfor findes MoCA overlegen i forhold til MMSE?	73

6.5	Refleksioner over mulige årsager til lav sensitivitet.....	74
6.6	Refleksioner over vægtning af sensitivitet eller specificitet.....	76
6.7	Begrænsninger ved anvendelsen af specifikke cut-off værdier	78
6.8	Begrænsninger	78
6.9	Fremtidige perspektiver for lignende studier	81
7	Konklusion	81
8	Referencer	84
Bilag 1 – Mini-Mental State Examination (MMSE)		94
Bilag 2 – Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....		96

1 Indledning

"And now I wish to draw your attention more particularly to [...] The hereditary chorea, as I shall call it, is confined to certain and fortunately a few families. [...] It is peculiar in itself and seems to obey certain fixed rules. [...] As the disease progresses [...] both mind and body gradually fail".

Sådan skrev George Huntington for snart 150 år siden (1872, pp. 320-321) i en af de mest anerkendte og bemærkelsesværdige originale sygdomsbeskrivelser. Han stiftede bekendtskab med denne karakteristiske arvelige sygdom, da han som barn var med sin far på lægerunder i East Hampton, og beskrev, at det første møde med to kvindelige Huntingtons patienter gjorde et varigt indtryk på ham. Jeg havde mit første møde med Huntingtons sygdom (HD) for 4 år siden, da jeg som studentermedhjælper på Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet var i kontakt med både patienter og pårørende. Jeg har siden da både foretaget neuropsykologiske undersøgelser af HD genbærere på Hukommelsesklinikken og også ydet pleje og omsorg for patienter i de helt sene sygdomsstadier på et demenscenter. Ligesom Huntington beskrev, gjorde disse patienter særligt indtryk på mig, og jeg har fået indblik i en række problematikker fra både patienternes og familiens perspektiv.

HD er en genetisk arvelig, autosomal-dominant, progredierende neurodegenerativ sygdom, der for de fleste patienter giver både motoriske-, kognitive- og psykiatriske symptomer (Walker, 2007).

Trods Huntingtons tidlige beskrivelse af både mental og motorisk påvirkning har der i mange år primært været fokus på de motoriske forstyrrelser og karakteristiske chorea-bevægelser. De ikke-motoriske symptomer anerkendes nu i høj grad, men den kliniske diagnose er fortsat alene baseret på fremkomsten af tydelige motoriske symptomer.

Mit interessefelt er klinisk neuropsykologi og derfor udspringer dette speciale af en interesse for at forstå de kognitive symptomer og undersøgelsen af disse ved HD. De kognitive symptomer ved HD kan opstå mange år før fremkomsten af motoriske symptomer, og de har en stor indflydelse på funktionsniveau og livskvalitet i hverdagen for både patienter og pårørende. Derfor er identifikation og løbende evaluering af kognitive forstyrrelser essentielt. En neuropsykologisk undersøgelse er den grundigste undersøgelse til dette formål, men også dyr og tidskrævende og ikke alle klinikker har adgang til en neuropsykolog. Derfor anvendes kortere kognitive screeningsinstrumenter i stor udstrækning. Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument, men flere peger på, at dette formentlig slet ikke er det bedst egnede til HD genbærere. Instrumentet kritiseres for lofteffekt og udeladelse af items til undersøgelse af eksekutive funktioner og kompleks opmærksomhed, der netop er domæner, som i

stor udstrækning præger den kognitive profil ved HD. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) er et nyere screeningsinstrument, der er udviklet for at imødekomme nogle af de begrænsninger som MMSE ofte kritiseres for. Flere peger på, at MoCA formentlig er bedre egnet til undersøgelse af de kognitive forstyrrelser ved HD, bl.a. fordi instrumentet inddrager eksekutive test.

I dette speciale ønsker jeg derfor at undersøge kognitive forstyrrelser ved HD, samt sammenligne MMSE og MoCAs anvendelighed som screeningsinstrumenter til denne population. Dette imødekommes ved en gennemgang af eksisterende litteratur og forskning, samt et empirisk studie af 106 danske HD genbærere, der har til formål at sammenligne MMSE og MoCA.

"I have drawn your attention to this form of chorea, gentlemen, not that I considered it of any great practical importance to you, but merely as a medical curiosity, and as such it may have some interest" (Huntington, 1872, p. 321).

1.1 Problemformulering

I dette speciale ønsker jeg at undersøge:

Anvendeligheden af henholdsvis MMSE (Mini-Mental State Examination) og MoCA (Montreal Cognitive Assessment) som screeningsinstrumenter til undersøgelse af kognitiv forringelse ved Huntingtons sygdom.

Dette vil jeg undersøge på baggrund af

1. En teoretisk gennemgang af kognitive forstyrrelser ved Huntingtons sygdom, samt undersøgelsesmetoder i denne sammenhæng, på baggrund af eksisterende litteratur og forskning.
2. Et empirisk studie af 106 danske Huntingtons genbærere der har til formål at sammenligne MMSE og MoCA til screening af kognitiv forringelse ved Huntingtons sygdom.

1.2 Begrebsafklaring

HD er en genetisk sygdom, hvor det er muligt at foretage prædiktiv gentestning. Selve diagnosen er dog stadig klinisk og stilles først ved fremkomsten af tydelige motoriske symptomer. Derfor skelnes der i litteraturen mellem *præmanifeste genbærere*, som endnu ikke udviser tydelige motoriske symptomer, og *manifeste genbærere*, som udviser motoriske symptomer. Der er i litteraturen stor uenighed om, hvilke kriterier der anvendes til klassifikation af disse betegnelser, og nogle anvender også betegnelser som *prodromale* og *asymptomatiske* genbærere. Dette kan være forvirrende og vanskeliggør samtidig en sammenligning af studierne på tværs. Jeg har valgt udelukkende at anvende betegnelserne *præmanifeste* og *manifeste genbærere*, da disse anvendes hyppigst i litteraturen. Betegnelserne kan forekomme uheldige, da de såkaldte præmanifeste genbærere ofte har kognitive og/eller psykiatriske symptomer, hvilket vil understreges specialet igennem. Det er derfor vigtigt, at læseren er opmærksom på, at betegnelserne udelukkende henviser til, hvorvidt der er manifestation af *motoriske* symptomer.

1.3 Specialets opbygning

Specialet indeholder en teoretisk og empirisk del.

Den teoretiske del baseres udelukkende på eksisterende litteratur og forskning og indebærer en grundig indføring i HD inklusiv historisk rammesætning, ætiologi, epidemiologi og arvegang, klinisk præsentation, diagnosekriterier og udredning, neuropatologi, motoriske og psykiatriske symptomer samt behandlingsmetoder. Denne del af specialet indeholder også en gennemgang af kognitive forstyrrelser ved HD, herunder hvilke neuropsykologiske test, der hyppigt anvendes til vurdering af de karakteristiske symptomer. Dette afsnit vil bevæge sig på både analyserende og diskuterende niveau. Den teoretiske del afsluttes med en præsentation af MMSE og MoCA samt en analyse af fundene fra de eksisterende studier, der har sammenlignet disse til HD.

Anden del af specialet indebærer et empirisk studie, hvori der foretages en sammenligning af MMSE og MoCA til identifikation af kognitiv reduktion hos 106 danske HD genbærere. Til denne undersøgelse anvendes en neuropsykologisk undersøgelse som gylden standard, hvilket, så vidt jeg ved, ikke har været anvendt i andre lignende studier.

Slutteligt diskuteres resultaterne med inddragelse af relevante pointer fra den teoretiske del af specialet.

DEL 1 Gennemgang af teori og forskningslitteratur

2 Huntingtons sygdom

2.1 Historisk rammesætning

HD er opkaldt efter en amerikansk læge, George Huntington, der har bidraget med en af de første beskrivelser af sygdommen i sin artikel 'On Chorea' fra 1872: *"The hereditary chorea [...] is attended generally by all the symptoms of common chorea [...] and then coming on gradually but surely, increasing by degrees. [...] There are three marked peculiarities in this disease: 1. Its hereditary nature. 2. A tendency to insanity and suicide. 3. Its manifesting itself as a grave disease only in adult life. [...] When either or both parents have shown manifestations of the disease [...] one or more of the offspring almost invariably suffer from the disease. [...] It never skips a generation to again manifest in another."* (Huntington, 1872, pp. 320-321). Huntington er ikke den første til at beskrive HD, men afsnittet om hereditary chorea i 'On Chorea' adskiller sig som den første fuldendte og afgrænsede beskrivelse af HD som en specifik sygdomsentitet (Harper, 2014). Beskrivelsen baserer sig på observationer fra tre generationer af familielæger, Huntington selv, samt hans far og farfar. Huntingtons beskrivelse af 'hereditary chorea' er særdeles præcis og relevant. Han formåede allerede dengang at inkludere de kardinale træk ved sygdommen med beskrivelser af debut i voksenalderen, dens progredierende natur, symptomer kombineret af chorea-bevægelser, men også mental påvirkning, samt dens arvelige natur, der ikke springer generationer over (Harper, 2014).

Huntingtons beskrivelse blev hurtigt anerkendt, og viden om sygdommen spredte sig i både USA og resten af verden. Der blev udgivet en hel række HD case- og familiebeskrivelser, og i Danmark blev sygdommen for første gang beskrevet af Friis i 1892 (Harper, 2014). Trods Huntingtons inklusion af mentale symptomer i sin beskrivelse, bar udgivelserne om HD i flere årtier præg af et fokus på de motoriske symptomer og chorea-bevægelser, og sygdommen blev navngivet Huntingtons Chorea. Men med en efterhånden større anerkendelse af, at de kognitive- og psykiatriske symptomer kan være ligeså invaliderende som de motoriske symptomer, hvis ikke mere, ændrede sygdommen i 1980'erne navn til Huntingtons sygdom (Roos, 2010). I Danmark trådte denne navneændring først i kraft 1. januar 2012 (Alzheimerforeningen, 2012).

Udover symptombeskrivelser blev også de arvelige forhold ved sygdommen undersøgt. I 1983 blev HD-genet lokaliseret (Gusella et al., 1983), og i 1993 lykkedes det at isolere genet og identificere, at mutationen var forårsaget af en udvidelse af CAG-repeats (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Denne opdagelse har haft afgørende betydning for klinisk praksis med mulighed for gentestning og præmanifest- og prænatal diagnose (Roos, 2010). Det har åbnet op for nye muligheder i forskningssammenhæng, hvor der nu er stort fokus på undersøgelsen af præmanifesterede genbærere og biomarkører (Wild & Tabrizi, 2014).

2.2 Epidemiologi, ætiologi og arvegang

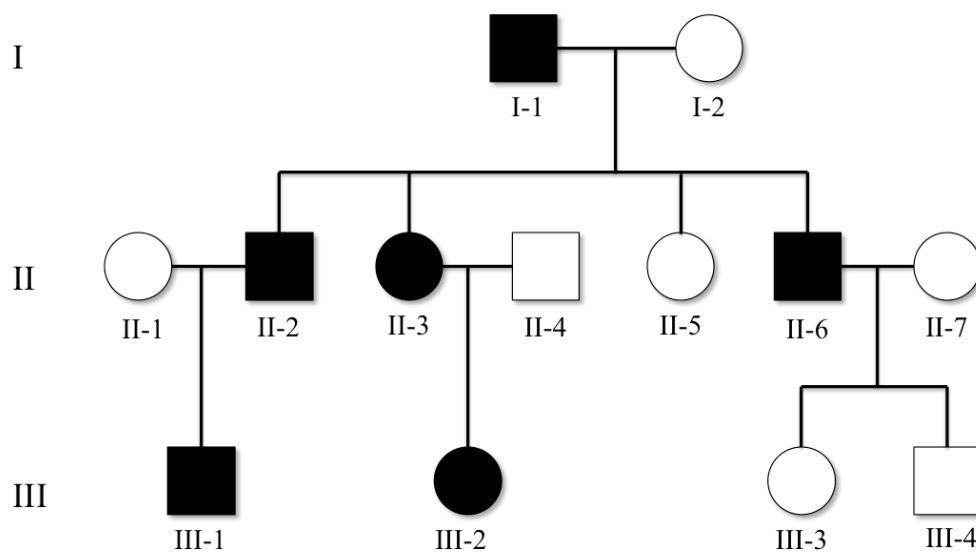
HD er en genetisk arvelig sygdom og optræder derfor i familier. I en systematisk metaanalyse af forekomst og prævalens har Pringsheim et al. (2012) fundet en prævalens på 2,71 personer per 100.000 på verdensplan. HD er dog hyppigere forekommende i Vesten end f.eks. Asien og Afrika og ved analyse af udelukkende Nordamerika, Europa og Australien, blev der fundet en prævalens på 5,7 per 100.000 (Pringsheim et al., 2012), hvilket stemmer overens med forekomsten i Danmark, hvor der i 2014 var registreret 426 familier med HD og 314 personer med sygdommen (Danske Huntington Register, 2014). Det skal her medregnes, at HD debuterer i voksenalderen, og antallet af personer inkluderer patienter med sygdomsmanifestation. Der findes altså også et ukendt antal genbærere, der på et tidspunkt vil få diagnosen.

HD er en genetisk arvelig autosomal-dominant sygdom, og dens arvelige karakter har været kendt siden de allertidligste beskrivelser, hvor betegnelsen "hereditary chorea" ofte blev anvendt (Cazeneuve & Durr, 2014).

Genet for HD (Huntingtin, *HTT*) er lokaliseret på kromosom 4 (Gusella et al., 1983) og sygdommen er forårsaget af en mutation på dette gen, som indebærer for mange gentagelser af DNA-sekvenser med baserne CAG (cytosin-adenin-guanin) (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Normalt har mennesket mellem 6 og 26 CAG-repeats, mens bærere af HD har mindst 36. 36-39 gentagelser udgør en gråzone, hvor det er usikkert, om symptomerne vil vise sig, men hvor der stadig er ligeså stor risiko for at give sygdommen videre til næste generation. Ved 40 gentagelser og derover ses med sikkerhed fuld penetrans af sygdommen på et eller andet tidspunkt i livet. Det mellemliggende interval på 29-35 gentagelser optræder meget sjældent og er en såkaldt "ustabil" længde, hvor personen vil udvise få subtile eller slet ingen symptomer, men hvor der ved reproduktion er tendens til mutation og forlængelse af CAG-repeats, således, at næste generation har risiko for at bære arveanlægget for HD (Roos, 2010; Ross et al., 2014).

Autosomal-dominant arvegang:

Autosomal dominans betyder, at arvegangen for HD følger et bestemt og forudsigeligt mønster. Det indebærer, at personer med arveanlægget har 50% risiko for at videregive det til deres børn, og at personer, der ikke er genbærere, hverken vil udvikle eller videregive sygdommen (figur 1). Det betyder også, at der er lige stor risiko for begge køn. Dominans betyder, at genbærere med sikkerhed vil udvikle sygdommen (Cazeneuve & Durr, 2014). Dette er anderledes end recessiv nedarvning, hvor der findes raske genbærere og sygdommen kan springe en generation over, som det f.eks. ses ved cystisk fibrose (Riordan et al., 1989).



Figur 1 – Eksempel på et stamtræ, hvor en sygdom nedarves autosomal-dominant

Cirkler = kvinder, Kvadrater = mænd, Hvid = rask, Sort = genbærer, der har eller vil udvikle sygdommen.

Prædiktiv gentestning

Siden 1993, hvor genet blev isoleret og mutationen identificeret (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993), har det været muligt at foretage prædiagnostisk- og prænatal gentestning for arveanlæg til HD. En prænatal gentestning vil altid være med henblik på at gennemføre en abort, såfremt gentesten er positiv. Dette kan naturligvis ikke gennemtvinges, hvis moderen ændrer mening, men viden om et barns arveanlæg er uheldig, da det strider imod de etiske retningslinjer, der foreskriver, at kun myndige personer kan få foretaget prædiktiv testning (Roos,

2010). Prædiktiv gentestning indebærer analyse af en almindelig blodprøve, der kan be- eller afkræfte, om en person har anlægget og vil udvikle HD (Roos, 2010).

Som følge af muligheden for prædiktiv gentestning blev der i The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) opstillet en række retningslinjer og anbefalinger for at sikre, at beslutningen om testning foretages på et informeret og velovervejet grundlag og for at imødekomme etiske principper i denne forbindelse. Disse indebærer bl.a. en påkrævet genetisk rådgivning, og at gentestning kun må tilbydes myndige personer. Beslutningen om prædiktiv testning er for mange risikopersoner meget vanskelig, da det kan have store konsekvenser for fremtiden og ofte vil berøre andre familiemedlemmer, som måske ikke i forvejen kender deres status. Ifølge Walker (2007) vælger færre end 5% af individerne i risikozonen at gennemføre en prædiktiv testning. I et nyere studie baseret på Nordirlands HD register estimeres, at 14,7% vælger prædiktiv testning (Morrison et al., 2011). Der findes ingen estimering baseret på dansk materiale, men de danske HD genbærere kan formentlig sammenlignes med denne population. De personer, der vælger testning til, gør det ofte i forhold til karrierevalg og stiftelse af familie. Den fortsatte mangel på effektiv behandling er ofte årsag til, at mange personer ikke ønsker viden om, hvorvidt de vil udvikle sygdommen (Walker, 2007).

2.2.1 Sammenhæng mellem CAG-repeat length og alder ved diagnosetidspunkt

Antallet af CAG-repeats er som nævnt forskelligt fra patient til patient og kan ligge imellem 36 og 250 gentagelser (Langbehn et al., 2004). Det er velkendt, at der er et stærkt signifikant forhold imellem CAG repeat length og sygdomsdebut (Langbehn et al., 2010). Denne relation findes på gruppeniveau, men flere studier understreger, at CAG repeat length ikke kan anvendes til at forudsige alder for symptomdebut hos den enkelte patient (Andrew et al., 1993; Brinkman et al., 1997; Duyao et al., 1993). Det er blevet fundet, at CAG-repeats kan forklare op til 73% af variansen af debutalder, og det formodes, at bl.a. miljømæssige faktorer, faderlig vs. moderlig transmission og andre genetiske faktorer også spiller ind på, hvornår sygdommen manifesterer sig hos den enkelte patient (Langbehn et al., 2004). Langbehn et al. (2004) har, ud fra analyser af den hidtil største patientgruppe (N= 2913) i denne sammenhæng, udviklet en model til estimering af alder ved sygdomsdebut på baggrund af CAG repeat length, der også inkluderer den pågældende persons nuværende alder og derfor giver et mere præcist estimat end tidligere modeller kun baseret på CAG-repeats. En sådan estimering bliver i litteraturen ofte refereret til som "disease burden", og på trods af den begrænsede kliniske relevans anvendes modellen af Langbehn et al. (2004) eller lignende formler ofte i forskningssammenhæng (Ross et al., 2014). I et af de hidtil største studier

med HD-genbærere, PREDICT, anvendes en sådan såkaldt skaleret CAP-score (CAG age product) til at definere forskellige grupper afhængigt af estimeret tid til diagnosetidspunkt (Zhang et al., 2011).

CAG repeat length har også vist sig at have signifikant indflydelse på sygdommens progression, men dette forhold er langt fra ligeså stærkt, som det er tilfældet med debutalder (Rosenblatt et al., 2012).

2.3 Klinisk præsentation

HD er karakteriseret ved et heterogent og vekslende symptombillede bestående af motoriske og kognitive symptomer, samt et spektrum af psykiatriske symptomer. Sygdommen debuterer snigende, er kronisk og med progredierende motoriske- og kognitive symptomer, førende til døden 15-20 år efter stillet diagnose (Walker, 2007)

Selvom HD indebærer en triade af symptomer, er den kliniske diagnose alene baseret på forekomst af tydelige motoriske symptomer. De første tydelige motoriske symptomer kan forekomme i alle aldre, men den hyppigste symptomdebut er mellem 30 og 50 år. En lille andel af patienterne har debut før 20-års alderen, hvilket betegnes juvenil HD. Ligeledes har et fåtal af genbærere meget sen debut, hvor symptomerne først opstår efter 60 års alderen (Roos, 2014). På trods af et udelukkende fokus på motoriske symptomer i diagnosekriterierne, er det velkendt, at mange patienter debuterer med betydelige kognitive- eller psykiatriske symptomer mange år før diagnosen stilles (Duff et al., 2010a; Stout et al., 2011; Vinther-Jensen et al., 2014).

De første tegn på HD kan vise sig ved, at patienterne fremstår irritable eller uhemmede og upålidelige i arbejdssammenhæng (Walker, 2007). Patienterne selv kan have klager i form af generel træghed, problemer med multitasking, glemsomhed og at det kræver en større indsats eller anstrengelse at udføre almindelige dagligdagsopgaver (Wild & Tabrizi, 2014). Neuropsykiatriske manifestationer er karakteristisk for den prædiagnostiske fase, hvor depression, angst, apati og irritabilitet er hyppigt (Wild & Tabrizi, 2014). Familiemedlemmer bemærker ofte adfærdsændringer, f.eks. i form af rastløshed og nervøsitet (Walker, 2007), men også ændret social adfærd og sammenbrud af interpersonelle relationer (Snowden et al., 2003).

På et tidspunkt vil denne tidlige fase gå over i den diagnostiske fase, hvor patienterne udviser mere distinkte motoriske symptomer i form af ufrivillige bevægelser og koordinationsbesvær samt træge øjenbevægelser (Walker, 2007). Sygdommen er langsomt, men stabilt fremadskridende og både de

motoriske- og kognitive symptomer forværres (Ross et al., 2014), indtil patienten er dement og fysisk hjælpeløs (Walker, 2007), mens de psykiatriske symptomer ikke følger denne lineære progression (Craufurd & Snowden, 2014). Døden forekommer ofte grundet lungebetændelse, tilstopning af luftveje, komplikationer efter fald eller hjertestop. Selvmord er også en relativt hyppig dødsårsag hos disse patienter, og aktiv dødshjælp er for nogle et realistisk valg, selvom kun få lande tillader dette (Roos, 2014; Walker, 2007).

2.3.1 HD fænotyper

HD er som nævnt karakteriseret ved et heterogent symptombillede og bemærkelsesværdig variabilitet fra patient til patient. Dette gælder både i forhold til tidspunkt for symptomdebut og sygdommens progression, men også i forhold til typerne af motoriske-, kognitive- og psykiatriske symptomer hos forskellige personer. Der kan skelnes mellem forskellige fænotyper baseret på symptomprofiler. Nogle patienter udviser hovedsageligt motorisk dysfunktion på diagnosetidspunktet og har kun få eller næsten ingen tegn på adfærdsændringer eller kognitiv forringelse. Nogle udviser hovedsageligt psykiatriske- og/eller kognitive forandringer med minimal påvirkning af motorisk funktion før de senere stadier af sygdommen. Andre oplever betydelige motoriske-, kognitive- og psykiatriske symptomer samtidigt (Waldvogel et al., 2014). Tvillingestudier har fundet, at monozygote tvillinger, med samme antal CAG-repeats, kan udvise store forskelle i symptomprofiler (Anca et al., 2004; Friedman et al., 2005; Georgiou et al., 1999). Disse studier peger på epigenetiske¹ faktorer og præ- og postnatale miljømæssige faktorer som en mulig forklaring på forskellene i symptomprofiler.

Mens diagnosetidspunkt og sygdommens sværhedsgrad synes, til en vis grad, at afhænge af CAG repeat length, er der ikke på samme måde fundet noget konsistent forhold mellem symptomprofilerne og denne (Waldvogel et al., 2014). Waldvogel et al. (2012) foreslår, at det komplekse samspil mellem den genetiske defekt, utallige miljømæssige faktorer og andre modificerende gener muligvis kan producere en række forskellige fænotyper.

¹ Arvelige egenskaber, der ikke ændrer den grundlæggende basesekvens i DNA, men har betydning for genekspressionen (Gyldendal, 2010).

2.3.2 Progression og inddeling i faser

Med opdagelsen af huntingtin-genet i 1993 (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993) blev det muligt at følge genbærere før fremkomsten af tydelige symptomer. Dette har bibragt en inddeling i faser allerede inden diagnosetidspunktet.

Den *præmanifeste* fase begynder, når genbæreren bliver født og betegner den fase, hvor patienten er helt symptomfri. På et tidspunkt vil patienten opleve og udvise tegn på subtile symptomer, som endnu ikke er distinkte nok til at opfylde diagnosekriterierne. Denne periode kaldes den *prodromale* fase og kan optræde op til 10-15 år før diagnosetidspunkt. Den *manifeste* fase begynder, når diagnosen stilles (Ross et al., 2014; Wild & Tabrizi, 2014).

Den manifeste periode inddeles sommetider i 5 stadier alt efter sværhedsgraden af funktionsnedsættelse (Wild & Tabrizi, 2014), typisk ud fra skalaen Unified Huntingtons Disease Rating Scale - Total Functional Capacity (UHDRS TFC) (Huntington Study Group, 1996).

På stadie 1 er patienten ofte stadig i stand til at arbejde, men det er måske vanskeligere end tidligere og kan kræve tilpasning. På stadie 2 må mange patienter pensioneres fra arbejdet, gangfunktionen er ofte påvirket, og patienten har brug for støtte til at holde styr på økonomi og andre krævende gøremål. På stadie 3 er de fleste gøremål overladt til andre, og gangen vil ofte være så dårlig, at der er behov for hjælpemidler. Stadie 4 og 5 er karakteriseret af total afhængighed af andre og behov for hjælp og pleje (Wild & Tabrizi, 2014).

2.4 Diagnosekriterier og udredning

Den genetiske disposition for HD kan som nævnt be- eller afkræftes via en blodprøve, men HD er fortsat en klinisk diagnose. Personer med en familiær disposition for HD eller vished om genetisk disposition bliver typisk fulgt i en specialklinik, hvor klinikere med særlig viden om sygdommen vurderer symptomerne. Som nævnt, er den kliniske diagnose, HD, baseret på fremkomsten af motoriske symptomer. Kriterierne for diagnosen defineres som tidspunktet, hvor en person, som bærer en CAG-udvidet HTT allel, udvikler "*the unequivocal presence of an otherwise unexplained extrapyramidal movement disorder (for example, chorea, dystonia, bradykinesia, rigidity)*" (Hogarth et al., 2005, p. 294).

Diagnosen afhænger altså af en sikker vurdering af patientens motoriske symptomer, hvortil skalaen UHDRS – Total Motor Score (UHDRS-motor) (Huntington Study Group, 1996) hyppigst anvendes. UHDRS-motor har skalaer for forskellige aspekter ved motoriske symptomer såsom øjenbevægelser, tale, chorea, dystoni, bradykinesi og gangfunktion. Skalaen går fra 0-124, hvor 0

indikerer ingen symptomer (Huntington Study Group, 1996). Udover denne skala er der også en tilhørende konfidensskala fra 0-4, hvor klinikere skal angive, hvor sikre de er på, at patienten udviser motoriske symptomer foreneligt med HD. Diagnosen stilles, når der opnås 4 på denne skala, hvilket indikerer motoriske forstyrrelser, der utvetydigt er tegn på HD (>99% sikkerhed) (Hogarth et al., 2005). Patienterne kan ofte have subtile motoriske forandringer mange år før HD formelt kan diagnosticeres, og konfidensscoren på 4 opnås som regel ved en UHDRS-motor score på 15-20 (Ross et al., 2014). Flere studier kritiserer diagnosekriterierne, fordi mange patienter har betydelige kognitive- og psykiatriske symptomer mange år før fremkomsten af motoriske symptomer (Loy & McCusker, 2013; Vinther-Jensen et al., 2014). Dette diskuteres i afsnit 3.6.

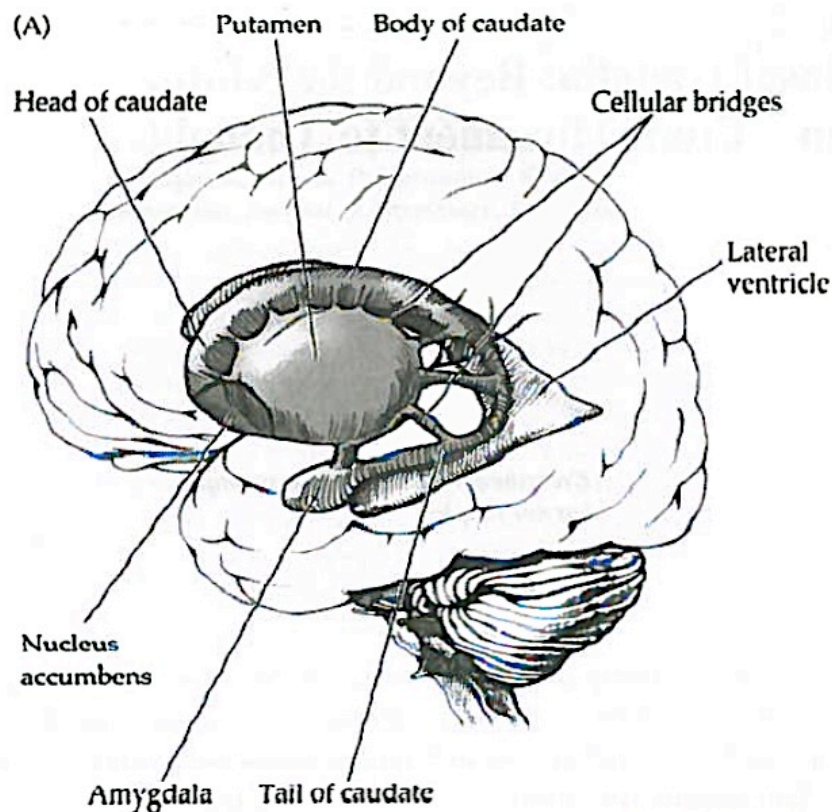
2.5 Neuropatologi

Dette afsnit har til formål at danne et overblik over den nuværende viden om de neurale forandringer og degeneration, der opstår ved HD, hvilket er vigtigt for at forstå de kognitive forstyrrelser (og de andre kernesymptomer) og undersøgelsen heraf. HD er traditionelt kendt som en basalganglie-sygdom, ligesom Parkinsons sygdom (Gade, 1997) og har en meget karakteristisk atrofi af striatum, som er en del af basalganglierne (Waldvogel et al., 2014).

2.5.1 Kort om basalgangliernes normale funktion

Basalganglierne er en gruppe kerner lokaliseret subkortikalt i den forreste del af hjernen og inkluderer striatum (nukleus caudatus og putamen), ventral striatum (nukleus accumbens), globus pallidus, den subthalamiske kerne og substantia nigra (figur 2) (Kozial & Budding, 2009).

Traditionelt har man haft den forståelse, at basalganglierne var et motorisk system, men senere fandt man ud af, at striatum i basalganglierne modtager input fra store dele af korteks og indgår i komplekse kredsløb med frontallapperne. Denne forståelse åbnede op for anerkendelsen af basalgangliernes rolle for både motoriske og kognitive funktioner (Gade, 1997). Projektionerne imellem basalganglierne og frontal korteks er kendt som de frontal-subkortikale eller frontostriatale kredsløb (Alexander et al., 1986). Disse spiller en helt central rolle for forståelsen af symptomerne ved HD og uddybes derfor i et separat afsnit, 2.5.3.



Figur 2 – Basalganglierne (Kozial & Budding, 2009, p. 28)

Illustrationen forestiller en hjerne, hvor basalganglierne er markeret. Placeringen af de striatale regioner nukleus caudatus, putamen og nukleus accumbens er udpeget.

2.5.2 Neuropatologi ved HD

HD er kendetegnet ved neurodegeneration (celledød) af cellerne i basalganglierne, særligt striatum (nukleus caudatus, putamen) og bilateral atrofi af disse områder er derfor et karakteristisk fund postmortem og ved scanningsstudier (Hannay et al., 2004; Waldvogel et al., 2014). Neuronal dysfunktion opstår dog mange år før denne egentlige neurodegeneration og manifesterer sig også klinisk (Cepeda et al., 2010).

Der er i litteraturen mest fokus på neurontab i nukleus caudatus (herefter blot refereret til som caudatus) og putamen, da atrofien er mest udtalt i disse strukturer (Montoya et al., 2006), men der er også fundet volumentab i den ventrale striatale region, nukleus accumbens (herefter blot betegnet accumbens), relativt tidligt hos præmanifeste genbærere (van den Bogaard et al., 2011).

Striatum kan inddeles i en dorsal (øvre) og ventral (nedre) del, hvor putamen og den dorsale del af caudatus hører til førstnævnte, mens accumbens og den ventrale del af caudatus hører til sidstnævnte (Grahn et al., 2008). Disse inddelinger adskiller sig funktionelt og der vil derfor blive refereret til dette undervejs i specialet.

Det antages, at degenerationen af striatum sker gradvist og følger en bestemt orden. Atrofien i f.eks. caudatus fremkommer først i det caudale (bagerste), dorsale (øvre) og mediale (midterste) område, hvorefter atrofi spredte sig samtidigt i en caudorostral (bagtil→fortil), dorsoventral (øvre→nedre) og mediolateral (fra midten og udad) retning (Waldvogel et al., 2014). Der vil senere blive refereret til spredningen fra de dorsale til de ventrale dele, da dette er relevant for forståelsen af, hvilke kognitive forstyrrelser, der optræder tidligst.

Celletabet i striatum er specifikt og karakteristisk for HD, men neuropatologien spredte sig og involverer også cerebral cortex og andre hjerneregioner, samt medfører hvid substans forandringer. Neurontabet er meget varierende af natur og formodes at reflektere symptomatologien ved HD (Waldvogel et al., 2014), der, som beskrevet i afsnit 2.3.1, ligeledes er særdeles heterogen hos forskellige individer.

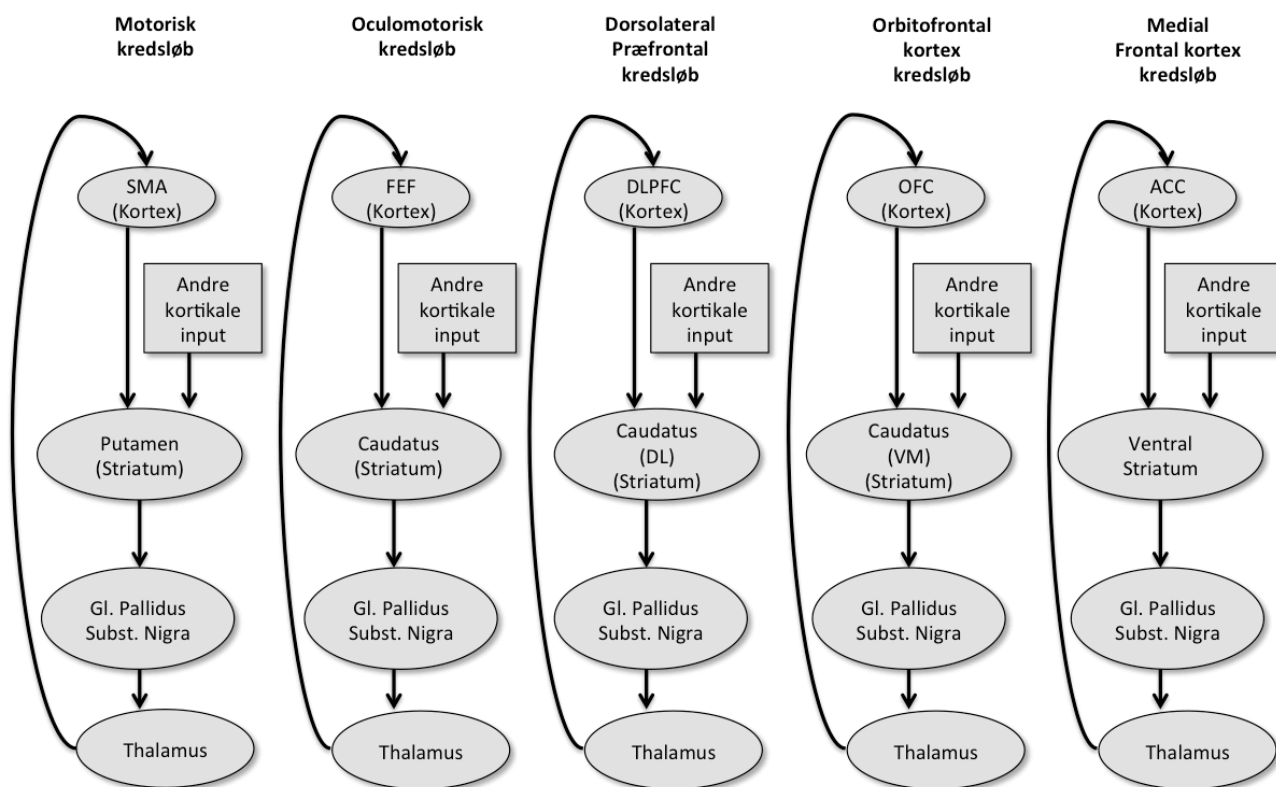
Involvering af de kortikale områder har tidligere været præget af inkonsistente fund (Hannay et al., 2004), men i nyere studier er der imidlertid enighed om, at HD involverer store områder af hjernen, inklusiv kortikale områder, især i de senere stadier af sygdommen (Montoya et al., 2006; Nana et al., 2014; Rosas et al., 2005). Flere scanningsstudier peger også på, at disse mere vidtrækkende hjerneforandringer udenfor striatum opstår relativt tidligt og kan identificeres hos præmanifesterede genbærere (Kipps et al., 2005; Paulsen et al., 2006; Rosas et al., 2005).

Fra scanningsstudier har man fundet, at neuropatologien ved HD opstår lang tid før patienterne udviser de første symptomer (Papoutsis et al., 2014). Papoutsis et al. (2014) foreslår, at disse fund måske reflekterer neural kompensation, hvor hjernen i den første tid formår at kompensere for de dysfunktionelle forbindelser og atrofi, måske via alternative forbindelser. Hypotesen om neural kompensation og rekruttering af alternative forbindelser og områder bekræftes også af andre (Gray et al., 2013; Papp et al., 2011).

2.5.3 Dysfunktionelle frontostriatale kredsløb

Basalganglierne er tæt forbundet med frontal cortex, og funktioner, der klassisk betragtes som kritisk afhængige af frontale regioner, kan derfor også svækkes efter skader i basalganglierne (Gade & Øksnebjerg, 2009). Som nævnt er disse forbindelser essentielle for at forstå symptomerne ved HD.

Striatum kan betegnes som basalgangliernes input-struktur, da den er det primære mål for kortikale input. Den er centralt placeret i hjernen (figur 2) og modtager en række synaptiske input, som integreres og distribueres til passende output-regioner (Cepeda et al., 2010). Striatum er en del af komplekse kredsløb med thalamiske kerner og bestemte regioner i frontallapperne, *de frontostriatale kredsløb* (Alexander et al., 1986). Alexander et al. (1986) fremlagde for første gang en beskrivelse af disse projektioner mellem striatum og frontallapperne og introducerede 5 forskellige frontostriatale kredsløb, illustreret i figur 3.



Figur 3 - De fem frontostriatale kredsløb. Illustrationen er tilpasset efter Alexander et al. (1986)

Illustrationen afbilder, hvordan bestemte dele af striatum er forbundet i kredsløb med bestemte dele af frontal cortex. I hvert kredsløb indgår en region i frontal cortex, en region i striatum, globus pallidus, substantia nigra, og thalamus. Desuden modtager den striatale region input fra andre dele af cortex, der også integreres i kredsløbet.

SMA = supplementær motorisk område, FEF = frontale øjenområder, DLPFC = dorsolateral præfrontal cortex, OFC = orbitofrontal cortex, ACC = gyrus cingularis anterior (en region i medial frontal cortex), Caudatus (DL) = dorsolateral nukleus caudatus, Caudatus (VM) = ventromedial nukleus caudatus, Gl. Pallidus = globus pallidus, Subst. Nigra = substantia nigra.

Dysfunktionen og degenerationen af striatum ved HD medfører dysfunktionelle frontostriatale kredsløb og påvirker derved funktionen af frontal cortex. Ændringer i blot små dele af disse kredsløb vil ændre transmissionen igennem hele systemet (Alexander et al., 1986; Cepeda et al., 2010; Grahn et al., 2008). Montoya et al. (2006) påpeger, at de fleste deficits ved HD stammer fra striatum og de frontostriatale kredsløb. Man kan derfor se "frontallapslignende" forandringer, både

kognitivt og adfærdsmæssigt, på trods af ingen synlige skader i præfrontal korteks (Hannay et al., 2004).

Som det fremgår af figur 3, antages det, at bestemte segmenter af striatum er forbundet med bestemte segmenter i frontallapperne. Denne organisation er topografisk, således at dorsolateral caudatus f.eks. er forbundet med dorsolateral præfrontal korteks (DLPFC) (Grahn et al., 2008). De to første kredsløb i figuren involverer motorisk korteks og de frontale øjenområder og kan relateres til de motoriske symptomer ved HD, mens de andre tre kredsløb involverer kognitive (DLPFC) og social kognitive/emotionelle modtageområder (medial frontal korteks og orbitofrontal korteks, OFC) i frontallapperne og derfor er relevante for forståelsen af de kognitive og adfærdsmæssige symptomer (Lichter, 2001).

Som afbildet i figur 3 formodes det, at dorsal caudatus indgår i kredsløb med DLPFC, ventromedial caudatus med OFC og ventral striatum (accumbens) med ACC (gyrus cingularis anterior, en medial frontal region) (Alexander et al., 1986; Grahn et al., 2008). På baggrund af denne topografiske organisering af projektioner fra bestemte dele af striatum til bestemte præfrontale områder, kan det antages, at DLPFC vil være dysfunktionel før OFC og ACC ved HD, grundet den dorsale-ventrale atrofiering beskrevet i forrige afsnit. Denne antagelse refereres der til i afsnit 3.

Figur 3 giver et meget simplificeret indblik i de frontostriatale kredsløb og deres komponenter. På figuren skitseres f.eks. ikke, at hvert kredsløb består af både fremmende (direkte kredsløb) og hæmmende (indirekte kredsløb) forbindelser, hvori den subthalamiske kerne indgår (Gade, 1997). Dette er udeladt for at bevare et mere forenklet overblik over de forskellige kredsløb, men det spiller en afgørende rolle. Bevægeforstyrrelserne, der ses ved Parkinsons sygdom og HD, menes at stamme fra en ubalance mellem de fremmende og hæmmende forbindelser i det motoriske kredsløb, der ved de to sygdomme forårsager enten for meget eller for lidt aktivitet i motorisk korteks. Ved HD synes den tidlige degeneration særligt at involvere de projektionsneuroner, som er grundlag for det hæmmende (indirekte) kredsløb, hvilket bevirker, at motorisk korteks mangler den naturlige hæmning, hvorfor der opstår overaktivitet, som formentlig er årsag til de karakteristiske hyperkinetiske bevægeforstyrrelser (chorea) (Gade, 1997). Ubalance i disse kredsløb medfører et tab af voluntær kontrol over både bevægelse, men også adfærd og tænkning, hvilket er centralt for forståelsen af symptomerne ved HD (Kozial & Budding, 2009).

Tabrizi et al. (2009) påpeger, at et fokus på kredsløb og systemer bedre kan beskrive og forklare bredden og kompleksiteten i forandringerne forbundet med HD sammenlignet med et fokus udelukkende på striatum. Det bliver således understreget, at disse kredsløb er essentielle for at forstå symptomerne ved HD. Andre deficits, længere henne i forløbet, afhænger også af kortikale forandringer separat fra de frontostriatale kredsløb (Montoya et al., 2006).

2.5.4 Opsamling på neuropatologi

De neurale forandringer ved HD er domineret af en karakteristisk dysfunktion og degeneration af striatum, der er en central del af basalganglierne. Dette påvirker de frontostriatale kredsløb og funktionen af præfrontal cortex. Man kan derfor se "frontallapslignende" kognitive- og adfærdsmæssige forandringer på trods af ingen synlige skader i præfrontal cortex. Det antages, at degenerationen spredte sig efter en bestemt orden, hvilket formentlig medfører, at DLPFC påvirkes før OFC og ACC. Forandret aktivitet særligt i det såkaldte hæmmende ("indirekte") kredsløb i basalganglierne medfører et generelt tab af voluntær kontrol, hvilket er centralt for symptomerne ved HD. Udover striatum ses også forandringer i cerebral cortex og andre hjerneregioner, samt hvid substans forandringer. Selvom den dominerende neuropatologi ved HD er karakteristisk, er der stor variation i de neurale forandringer, hvilket formentlig reflekterer den ligeså heterogene symptomatologi.

2.6 Symptomtriade

HD er, som tidligere nævnt, karakteriseret ved en symptomtriade af motoriske, kognitive og psykiatriske symptomer. Dette afsnit giver et overblik over de motoriske og psykiatriske symptomer forbundet med HD. De kognitive forstyrrelser behandles selvstændigt i afsnit 3.

2.6.1 Motoriske symptomer ved HD

De motoriske symptomer kan inddeles i to komponenter: *hyperkinesi*, der er øget aktivitet i musklerne eller for meget bevægelse og *hypokinesi*, der er nedsat aktivitet i musklerne eller for lidt bevægelse (Roos, 2010).

Under *hyperkinesi* hører de bedst kendte og karakteristiske bevægelser, chorea. Termen 'chorea' stammer fra græsk og betyder dans. Den henviser til de ufrivillige, "dansende" bevægelser, der kan fremkomme i både ansigt, maveregionen og ekstremiteter ved HD (Roos, 2014). Chorea er kendt som det mest prominente motoriske symptom, i hvert fald ved symptomdebut i voksenalderen eller

sen debut. Det starter tidligt i sygdomsforløbet og giver HD-patienter en karakteristisk klinisk fremtræden (Ross et al., 2014). De ufrivillige bevægelser forværres i uvante situationer ved angst eller stress og ved oplevelsen af stærke, både negative og positive, følelser (Roos, 2014). Mange patienter er ikke selv opmærksomme på deres chorea-bevægelser, og studier af anosognosi for chorea viser, at det ofte er de pårørende, der først rapporterer om symptomerne. Det er fundet, at de fleste patienter ikke helt nægter symptomerne, men blot underdriver i deres rapportering. De er dog ofte opmærksomme på de problemer, som bevægelserne giver, såsom hyppigere forekomst af ”ulykker”, hvor patienterne f.eks. taber glas eller går ind i ting (Sitek et al., 2014).

Hypokinesi, involverer en forringelse eller begrænsning af frivillige bevægelser og inkluderer manglende koordination, bradykinesi og rigiditet. Denne komponent præger ofte HD-patienter med tidlig debut. Hypokinesi bliver også mere fremtrædende i de senere stadier af HD med voksendebut og progredierer mere stabilt end chorea (Ross et al., 2014). Disse såkaldte parkinsonistiske symptomer kan betyde langsom opstart og gennemførsel af bevægelser, færre spontane automatiske bevægelser og en generel nedsættelse eller begrænsning i alle motoriske aktiviteter. De hypokinetiske bevægeforstyrrelser er en naturlig del af sygdomsforløbet ved HD, men bliver også forstærket af bivirkninger ved neuroleptika, der ordineres mod chorea og adfærdsmæssige forstyrrelser (Roos, 2014).

De motoriske symptomer ved HD er således en kombination af både øget og nedsat motorisk aktivitet. Denne kombination kan føre til dystoni, som er langsomme, tvistende og drejende bevægelser i alle voluntære muskler (Roos, 2014).

De motoriske symptomer progredierer igennem sygdomsforløbet. De første tegn kan være subtile ufrivillige bevægelser eller langsomme øjenbevægelser, der senere i forløbet udvikler sig til mere tydelige og karakteristiske chorea-bevægelser. De hypokinetiske bevægeforstyrrelser bliver også dominerende, og i de sene stadier af sygdommen vil patienterne være svært invaliderede af deres bevægeforstyrrelser, som også kan medvirke til dødsårsagen i form af f.eks. fald eller fejlsynkning (Walker, 2007).

2.6.2 Psykiatriske symptomer ved HD

Siden de allertidligste beskrivelser af sygdommen har det været anerkendt, at psykiatriske forstyrrelser er almindeligt hos patienter med HD (Huntington, 1872). Symptomerne i det

psykiatriske spektrum påvirker livskvaliteten for både patienter og pårørende (Read et al., 2013) og menes at have stor indvirkning på patienternes funktionsniveau i hverdagen (Hamilton et al., 2003). I dette afsnit redegøres for de psykiatriske forstyrrelser forbundet med HD. Dette er vigtigt for at forstå sygdommen og dens præsentation, men er også relevant i forhold til specialets fokus på de kognitive forstyrrelser, da det er velkendt, at psykiatriske symptomer, særligt depression, i høj grad påvirker det kognitive funktionsniveau og præstationer ved kognitiv testning (Duff et al., 2007; Smith et al., 2012).

HD er forbundet med en bred vifte af psykiatriske forstyrrelser. De primære symptomer er depression, irritabilitet, angst og apati (Van Duijn et al., 2007), men psykotiske symptomer, obsessive-kompulsive symptomer og selvmord optræder også relativt hyppigt sammenlignet med den almindelige befolkning (Craufurd & Snowden, 2014; Van Duijn et al., 2007). Der er stor variation i de psykiatriske symptomer, og de følger ikke samme lineære progression som de motoriske og kognitive forstyrrelser (Craufurd & Snowden, 2014). På trods af dette er psykiatriske symptomer hyppigt forekommende ved HD, både tidligt i forløbet og også i de senere stadier. Hos manifesterede genbærere fandt Paulsen et al. (2001) psykiatriske symptomer hos 98% (N=52), og Vinther-Jensen et al. (2014) fandt psykiatriske symptomer hos 66% (N=56). Flere studier peger ydermere på, at en stor del af præmanifesterede genbærere også har psykiatriske symptomer, ofte mange år før den kliniske diagnose kan stilles (Duff et al., 2007; Julien et al., 2007; Van Duijn et al., 2007; Vinther-Jensen et al., 2014).

Depressive symptomer er et af de hyppigste fund ved HD og rapporteres hos over halvdelen af patienterne (Ross et al., 2014). Det kan være svært at diagnosticere, da genbærerne sjældent spontant rapporterer om tristhed og fordi de klassiske symptomer ofte maskeres af andre kliniske features ved HD (Craufurd & Snowden, 2014), men depression kan forværre problemer som apati, social tilbagetrækning, kognitiv forringelse og livskvalitet (Craufurd & Snowden, 2014), hvorfor det er vigtigt at foretage en grundig udredning og indlede behandling. Irritabilitet også meget hyppigt og er hos mange patienter ofte et af de tidligste tegn på sygdommen (Julien et al., 2007). Endelig er apati til stede hos langt de fleste patienter og er et meget karakteristisk og invaliderende symptom ved HD, der som det eneste symptom i det psykiatriske spektrum progredierer igennem sygdomsforløbet og korrelerer med kognitive-, motoriske- og funktionelle markører. Apati betegner en "personlighedsændring", som kommer til udtryk ved nedsat motivation, initiativ og spontane udtryk. En tilstand af ligegyldighed, hvor personen virker uimodtagelig eller ligeglad med både følelsesmæssige, sociale og/eller fysiske aspekter ved livet (Craufurd & Snowden, 2014).

Disse tre psykiatriske symptomer er så karakteristiske for HD i de tidlige stadier, at de, sammen med nedsat mental fleksibilitet (kognitiv forstyrrelse), er blevet betegnet som ”choreapati” i tidlige sygdomsbeskrivelser (Van Duijn et al., 2007).

Der er udbredt enighed om, at de psykiatriske symptomer ved HD hovedsageligt reflekterer de neurobiologiske forandringer ved sygdommen, snarere end at have et psykologisk eller reaktivt grundlag (Gray et al., 2013; Julien et al., 2007; Paulsen et al., 2001; Tabrizi et al., 2009). Konsistent med denne formodning er det velkendt, at forandringer i de førnævnte frontostriatale kredsløb er impliceret i en række forskellige neuropsykiatriske sygdomme, inklusiv depression, skizofreni, OCD, autisme og ADHD (Lezak et al., 2004a). På trods af formodningen om et overvejende neurobiologisk grundlag, bør primære psykologiske problemer ikke underkendes. HD genbærere kan opleve f.eks. nedsat stemningsleje, depression og angst uafhængigt af de organiske neuropsykiatriske problemer, bl.a. grundet ”HD-miljøet” og viden om genbærerstatus (Wild & Tabrizi, 2014).

Det er væsentligt at udrede for de psykiatriske symptomer, da de som nævnt har en betydelig indvirkning på funktionsniveau, livskvalitet og kognitiv forringelse, men også fordi mange af symptomerne i det psykiatriske spektrum er nogle af de HD symptomer, hvor der er fundet bedst effekt af behandling. Behandling af de psykiatriske symptomer med psykofarmaka og generel psykoedukation af patienter, pårørende og f.eks. arbejdsgiver menes ydermere at have en betydning for det kognitive funktionsniveau (Wild & Tabrizi, 2014).

2.7 Behandlingsmetoder

HD er kronisk og fremadskridende, og der findes på nuværende tidspunkt ingen kur eller mulighed for at bremse eller sænke sygdommens progression (Frank, 2014). Eksisterende medicinske behandlingstilbud er således begrænsede og rettet mod specifikke symptomer (Kumar et al., 2015), men er ikke desto mindre gavnlige for de fleste patienter og kan have stor betydning for livskvaliteten for både patienter og pårørende (Frank, 2014). Der behandles med f.eks. antidepressiv og/eller antipsykotisk rettet mod de adfærdsmæssige forandringer og andre medikamenter rettet mod de motoriske- og kognitive forstyrrelser, afhængigt af den enkelte patients dominerende symptomer. Der anvendes dopaminhæmmende agenter mod visse psykiatriske symptomer samt mod de hyperkinetiske bevægeforstyrrelser (Ross & Tabrizi, 2011), f.eks. tetrabenazine mod chorea

(Huntington Study Group, 2006). Da disse medikamenter hæmmer dopaminaktiviteten kan de dog have voldsomme bivirkninger i form af nedsat motorisk aktivitet (hypokinetiske symptomer), depression, samt have en sløvende effekt (Kumar et al., 2015). Omvendt anvendes dopaminfremmende agenter, f.eks. Levodopa, mod de hypokinetiske symptomer, hvilket kan medføre for meget aktivitet og give bivirkninger i form af chorea, søvnløshed og psykiatriske symptomer. Symptombehandlingen er således kompleks grundet diversiteten i symptomer, og fordi medikamenter rettet mod ét spektrum af symptomer kan fremprovokere eller øge andre symptomer (Ross & Tabrizi, 2011).

Både patienter og pårørende har også stor gavn af nonfarmakologiske tilbud såsom information og rådgivning om sygdommen og dens progression, socialrådgivning, fysioterapi, psykologsamtaler og støtte og tilbud via foreninger for patienter og pårørende (Roos, 2010).

3 Kognitive forstyrrelser ved Huntingtons sygdom

Som beskrevet, stilles diagnosen HD ved forekomsten af tydelige ekstrapyramidale motoriske symptomer. Påvisning af kognitiv forringelse er således ikke nødvendig for den kliniske diagnose på nuværende tidspunkt. Men allerede i de tidligste beskrivelser af sygdommen blev det noteret, at HD også indebærer en betydelig mental påvirkning (Huntington, 1872) og det er velkendt, at kognitive forstyrrelser er et kernesymptom (Dumas et al., 2013).

De første tegn på kognitive forstyrrelser kan vise sig mange år før fremkomsten af motoriske symptomer (Stout et al., 2011), og den kognitive forringelse progredierer gradvist (Tabrizi et al., 2013). Som nævnt er der stor heterogenitet, og det er forskelligt, hvorvidt de første symptomer er motoriske, kognitive eller psykiatriske (Orth, 2010). Kun 2 studier har undersøgt den egentlige frekvens af kognitiv forringelse hos genbærere uden motorisk manifestation. Duff et al. (2010a) rapporterede, at næsten 40% af 575 præmanifeste genbærere opfyldte kriterierne for Mild Cognitive Impairment (MCI)², og Vinther-Jensen et al. (2014) har fundet, at omkring 14% af 51 præmanifeste genbærere var kognitivt reducerede. Metodologien i de to studier er forskellig, og det sidstnævnte anvender mere konservative kriterier for præmanifest/manifest, hvilket formentlig er en del af

² I dette studie defineret som minimum 1 testscore under 1,5 standardafvigelse sammenlignet med alder- og uddannelsesnormer.

forklaringen på de forskellige fund. Men begge studier fremhæver, at en betydelig andel HD genbærere har kognitive symptomer før motorisk manifestation.

De kognitive symptomer er ydermere fundet at have signifikant indvirkning på patienternes funktionsniveau i hverdagen (Nehl et al., 2004), og nogle mener, at disse ikke-motoriske symptomer har større indvirkning på patienternes (og familiens) dagligdag end de motoriske forstyrrelser (Craufurd & Snowden, 2014).

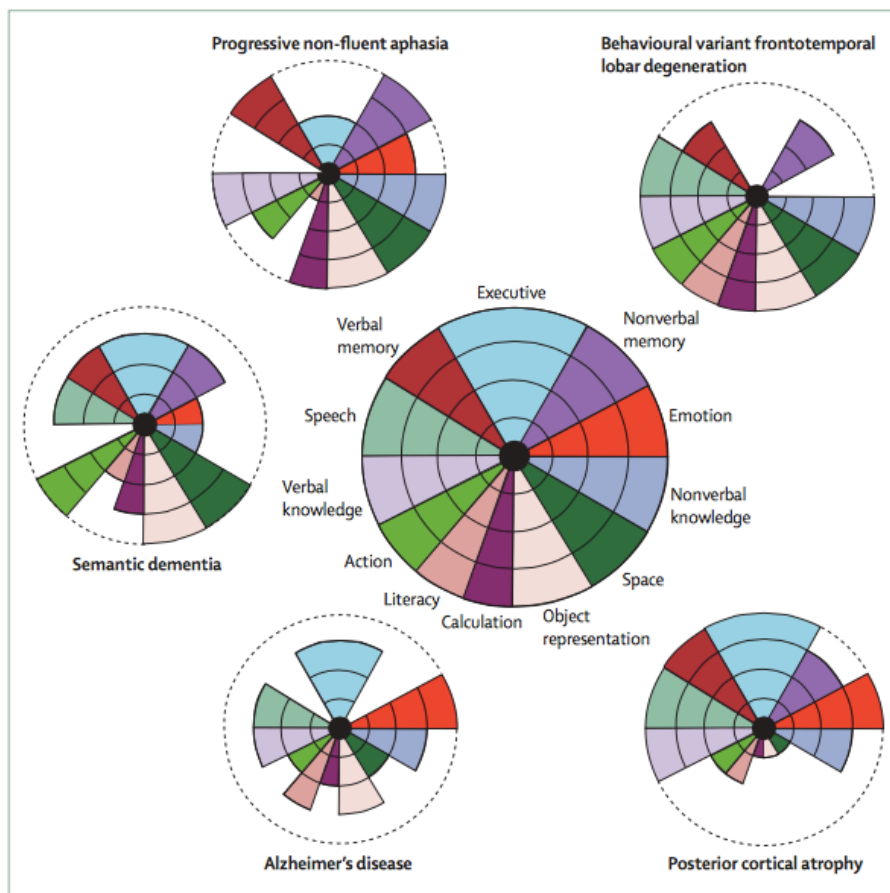
Der synes således ingen tvivl om, at viden om de kognitive forstyrrelser ved HD og undersøgelse og identifikation af kognitiv forringelse er essentiel.

I specialets empiriske del sammenlignes to screeningsinstrumenter til at identificere kognitiv reduktion ved HD. For denne undersøgelse vil det være relevant med viden om, hvilke kognitive domæner der hyppigst og tidligst reduceres hos HD genbærere, da det kan give en indikation af, hvilket fokus der vil være relevant i en kort screening af denne patientgruppe. Derfor vil denne analyse af kognitive forstyrrelser primært dreje sig om de kognitive forstyrrelser, der optræder tidligst og er mest karakteristiske for HD. Først analyseres sammenhængen mellem de tidligere beskrevne neuropatologiske forandringer og forventede reducerede kognitive funktioner ved HD. Derefter analyseres studier vedrørende de tidligste kognitive fund og disses progression. På denne baggrund analyseres de mest karakteristiske reducerede kognitive domæner, bl.a. med overvejelser om testningen af disse. Slutteligt analyseres de kognitive forstyrrelsers indvirkning på det daglige funktionsniveau og der diskuteres fordele og ulemper ved at implementere de kognitive forstyrrelser i den kliniske diagnose.

3.1 Forholdet mellem hjerne og adfærd – kognitive profiler

Forholdet mellem hjerne og adfærd er komplekst, men viden om funktioners lokalisation er anvendelig i klinisk sammenhæng og skaber et grundlag for, at neuropsykologer kan danne diagnostiske overvejelser på baggrund af specifikke mønstre i kognitive svigt og adfærd (Lezak et al., 2004a). Man arbejder altså, forenklet sagt, med en antagelse om, at bestemte neuropatologiske forandringer vil komme til udtryk som bestemte kognitive profiler. I en oversigtsartikel af Rossor et al. (2010) præsenteres en glimrende illustration af, hvordan sammenhængen mellem mønstrene i forringede og bevarede kognitive domæner og den underliggende patologi kan være relativt specifik ved forskellige demensdiagnoser i tidlig fase (figur 4). Ved HD har den kognitive testning ikke et diagnostisk formål, men viden om den typiske kognitive profil synes stadig relevant. Det kan f.eks.

være anvendeligt for en neuropsykolog at vide, hvilke domæner der typisk vil være relevante at fokusere på ved en undersøgelse af HD genbærere. Ydermere er det relevant for udvælgelsen af kognitive screeningsinstrumenter (jf. ovenstående argument).



Figur 4 – Typiske neuropsykologiske profiler ved tidlig demens, Illustration af Rossor et al. (2010, p. 801)

Diagrammerne repræsenterer neuropsykologiske profiler hos en rask person (i midten) og ved forskellige demensformer i tidlig fase. Hvert segment (farve) i diagrammet symboliserer et kognitivt domæne og afstanden fra midten og ud til periferien indikerer funktionsniveauet, som er intakt, hvis de farvede segmenter når helt ud til omkredsen, som det ses den ved raske person, hvor alle domæner er intakte. Diagrammerne repræsenterer ydermere et forenklet indblik i sammenhængen mellem de kognitive domæner og lokaliseringen i hjernen: Fortil i hjernen (anterior) = øverst i diagrammet, Bagtil i hjernen (posterior) = nederst, Højresidigt i hjernen = højre, Venstresidigt i hjernen = venstre.

3.2 Neuropatologiske fund og forventet kognitiv reduktion ved HD

I dette afsnit analyseres sammenhængen mellem den tidligere fremlagte neuropatologi ved HD og de forventede reducerede kognitive domæner.

I afsnit 2.5.2 blev det fundet, at de neurale forandringer ved HD er domineret af en karakteristisk dysfunktion og degeneration af striatum (primært caudatus og putamen), en region i basalganglierne, der ligger subkortikalt i hjernen, samt dennes forbindelser til frontale kortikale områder. I tråd med dette er den kognitive forringelse ved HD klassisk blevet betegnet ”subkortikal demens”, hvor den kognitive profil menes at afspejle dysfunktion i frontale og subkortikale

kredsløb (Montoya et al., 2006). Denne profil har fællestræk med andre sygdomme, der også er forbundet med patologi i disse områder, f.eks. vaskulær demens og Parkinsons sygdom, men adskiller sig fra de mere kortikale sygdomme, som f.eks. Alzheimers sygdom (AD) (Cummings & Benson, 1984). Selvom dette skel er vigtigt og kan hjælpe til forståelsen af de forskellige sygdommes profiler, synes betegnelsen ”subkortikal demens” uheldig, da der også er involvering og dysfunktion af kortikale områder. Ved HD er det særligt de frontale kortikale områder, der er interessante, som fremlagt i følgende.

I afsnit 2.5.3 blev det skildret, at striatum indgår i kredsløb med frontale områder i hjernen. Kognitive funktioner, der klassisk betragtes kritisk afhængige af præfrontal cortex, vil derfor være relevante at tage i betragtning ved HD. Studier baseret på funktionel hjernescanning af raske personer har fremhævet striatums rolle i komplekse kognitive funktioner, inklusiv arbejdshukommelse, abstraktion og opmærksomhedskontrol (O'Callaghan et al., 2014). Grahn et al. (2008) fremhæver endvidere, at caudatus bidrager til målorienteret adfærd igennem bl.a. en eksitation af korrekte skemaer for adfærd. Sådanne højereordens funktioner menes generelt at være medieret af præfrontal cortex (Gade & Øksnebjerg, 2009). Projektionerne mellem striatum og præfrontal cortex fremstår altså helt centrale for forståelsen af de kognitive forstyrrelser ved HD. Særligt degeneration af de striatale regioner caudatus og putamen blev fremhævet tidligere. Putamen menes primært at være involveret i de motoriske symptomer ved HD, mens caudatus fremhæves som central for de kognitive symptomer (Montoya et al., 2006; Papoutsis et al., 2014), hvilket stemmer overens med de tidligere beskrevne 5 frontostriatale kredsløb. Det blev også beskrevet, at DLPFC formentlig påvirkes før OFC grundet en dorsal til ventral spredning af atrofi i striatum (Grahn et al., 2008; Waldvogel et al., 2014). På denne baggrund kunne man antage, at funktionerne relateret til DLPFC vil være påvirkede i højere grad og tidligere i forløbet end OFC funktioner hos HD genbærere. Konsistent med denne antagelse har Holl et al. (2013) fundet en dissociation mellem opgaver, der menes at rekruttere DLPFC (Ordmobilisering og Stroop) og en opgave relateret til OFC (Iowa Gambling Task), hvor førstnævnte var forringet, mens sidstnævnte var upåfaldende hos HD patienter i de tidlige sygdomsstadier. DLPFC menes primært at være relateret til såkaldte eksekutive funktioner og spiller en rolle i kontrol af adfærd eller ”styring”, mens OFC antages primært at være relateret til det ’indre miljø’ og spiller en rolle i bearbejdning af emotioner og social kognition (Gade, 1997; Tekin & Cummings, 2002).

I afsnit 2.5.3 blev det også understreget, at der ved HD ses forandret aktivitet særligt i de indirekte kredsløb i basalganglierne, hvilket medfører et tab af voluntær kontrol. Basalganglierne spiller på denne måde en særlig rolle for ”intention” (Kozial & Budding, 2009). I forhold til kognition hænger dette i høj grad sammen med de eksekutive funktioner, der netop som ovenfor nævnt spiller en rolle for kontrol og styring af adfærd.

Udover disse klassiske præfrontale funktioner, synes det også relevant at fremhæve psykomotorisk tempo. Vaskulær demens og Parkinsons sygdom er ofte associeret med nedsat psykomotorisk tempo, og det er velkendt, at neuropatologiske forandringer i præfrontale og subkortikale strukturer er associeret med nedsat bearbejdningshastighed (Hannay et al., 2004), hvorfor dette også må forventes at være nedsat ved HD.

Samlet set reflekterer den kognitive profil ved HD formentlig de tidlige forandringer i striatum og dysfunktionen af de frontostriatale kredsløb, hvorfor ovenstående funktioner relateret til præfrontal cortex (eksekutive funktioner og emotionel bearbejdning/social kognition) antageligt vil være reducerede. Derudover vil psykomotorisk tempo også forventes nedsat. Hannay et al. (2004) understreger endvidere, at kortikale symptomer som afasi, apraksi og agnosi som regel ikke er afficeret ved sygdomme med primær involvering af subkortikale- og frontale kredsløb, hvorfor disse må forventes relativt bevarede.

Det blev tidligere fremhævet, at HD er kendetegnet ved stor variation i både forløb og symptomprofiler. I tråd med dette er det også blevet nævnt, at der er stor variation i de neurale forandringer trods den ellers karakteristiske patologi, hvilket formentlig reflekterer den heterogene symptomatologi. I belysningen af typiske og karakteristiske symptomer ved HD tages der således forbehold for stor interindividuel variabilitet.

3.3 De tidligste tegn på kognitiv reduktion og progression i disse symptomer

HD er en fremadskridende sygdom, og de kognitive forstyrrelser progredierer fra tidlige subtile tegn, mange år før de motoriske symptomer viser sig, til demens med svært nedsat funktionsniveau i de senere stadier af sygdommen (Walker, 2007). Viden om de tidligste tegn på kognitive forstyrrelser, samt progressionen i disse, er afgørende for både planlægning og valg af test i kliniske studier, hvor bestemte test kan anvendes som biomarkører, men også i forhold til at forbedre psykosocial rådgivning (Lemiere et al., 2004).

Viden om de tidligste tegn på kognitiv forringelse hos HD genbærere baseres typisk på studier af præmanifeste genbærere. Fra sådanne studier er der bred enighed om, at nedsatte eksekutive funktioner (inklusiv opmærksomhed), psykomotorisk tempo og emotionsgenkendelse oftest er de tidligste tegn på kognitiv forringelse (Ho et al., 2003; Lemiere et al., 2004; Peavy et al., 2010; Stout et al., 2011; Tabrizi et al., 2013). De to største studier understreger, at der kan findes tegn på svigt i disse domæner op til 15 år før estimeret debut af motoriske symptomer (Stout et al., 2011; Tabrizi et al., 2013). Heraf er nedsat emotionsgenkendelse det hidtil tidligst rapporterede og er fundet hos personer med estimeret > 15 år til motorisk manifestation (Stout et al., 2011).

HD genbærere bliver typisk fulgt med opfølgende samtaler og test, både før og efter den kliniske diagnose stilles. Her bliver det bl.a. vurderet, hvorvidt der har været progression i de kognitive symptomer. Det er derfor afgørende med viden om, hvilke kognitive test, der er sensitive for progression. En række longitudinelle studier har fundet, at især test af psykomotorisk tempo og eksekutive funktioner kan anvendes til at følge progressionen (Hart et al., 2013; Ho et al., 2003; Lemiere et al., 2004; Paulsen et al., 2014; Tabrizi et al., 2013). I disse studier fremhæves særligt test af psykomotorisk tempo, hvor især Symbol Digit Modalities Test (SDMT, hyppigst anvendt som en test af psykomotorisk tempo) (Smith, 1982) fremhæves som sensitiv for progression.

Det er velkendt, at den kognitive forringelse progredierer gradvist, hvilket ikke er overraskende, da HD er en fremadskridende sygdom. Men flere fund tyder på, at progressionen accelererer særligt op til diagnosetidspunkt. I et af de største HD-studier, TRACK, rapporteres næsten ingen målbar progression hos præmanifeste genbærere med estimeret >10 år til diagnosetidspunkt, mens personer med færre år til diagnosetidspunkt har en betydeligt højere rate af kognitiv tilbagegang (Tabrizi et al., 2013). I det største longitudinelle studie, PREDICT (N=1013 præmanifeste og manifeste genbærere), blev påvist en signifikant acceleration af progressionskurven for præmanifeste genbærere, der ”konverterede” til manifeste indenfor studiets opfølgningsperiode. En acceleration op til diagnosetidspunkt bekræftes også i mindre longitudinelle studier (Hart et al., 2013; Paulsen et al., 2008; Rupp et al., 2010; Snowden et al., 2002; Solomon et al., 2008).

3.4 Den kognitive profil ved HD

I dette afsnit gennemgås de typiske neuropsykologiske fund hos HD genbærere. Fra diskussionen i de ovenstående afsnit blev psykomotorisk tempo, eksekutive funktioner og emotionsgenkendelse fremhævet som de domæner, der har vist sig at være tidligst forringede hos HD genbærere. I dette afsnit vægtes derfor primært disse domæner, mens andre klassiske neuropsykologiske domæner som hukommelse, visuel perception og konstruktion og sprog kun vil blive berørt kort. HD er en fremadskridende sygdom, og alle patienter vil i de senere stadier blive demente og globalt kognitivt svækkede (Walker, 2007). For at undersøge de kognitive symptomer, der er karakteristiske ved netop HD, vil jeg derfor i det følgende kun fokusere på fund fra præmanifeste genbærere (før motorisk manifestation) og motorisk manifeste genbærere i de helt tidlige stadier af sygdommen, for at undgå, at resultaterne forvirres af sygdommens progression og global kognitiv svækkelse. Som tidligere nævnt er der ikke enighed om kriterierne til klassifikation af præmanifeste og manifeste genbærere i forskningssammenhæng. Selv de to største studier anvender forskellige kriterier, hvor genbærere i TRACK klassificeres som præmanifeste ved en UHDRS-motor score på ≤ 5 (Tabrizi et al., 2009), mens genbærere i PREDICT klassificeres som præmanifeste, hvis de blot ikke opfylder de diagnostiske kriterier for HD (Zhang et al., 2011), hvilket ofte svarer til cirka 15-20 på UHDRS-motor. Således ville en del af de præmanifeste genbærere i PREDICT være blevet klassificeret som manifeste i TRACK, hvilket vanskeliggør sammenligningen af studier. Jeg vil tage udgangspunkt i de betegnelser, som studierne selv har anvendt.

3.4.1 Psykomotorisk tempo

Hos HD genbærere kan nogle af de første kognitive klager være, at ting tager længere tid end normalt, og der rapporteres ofte om generel træghed (Wild & Tabrizi, 2014). Sådanne udsagn reflekterer formentlig nedsat psykomotorisk tempo.

Psykomotorisk tempo refererer til hastigheden af tænkning og bevægelse og er et domæne, der har været grundigt undersøgt hos HD genbærere (Dumas et al., 2013). I en omfattende metaanalyse af kognition ved HD, understreger Dumas et al. (2013), at nedsat psykomotorisk tempo er et konsistent fund i studier af præmanifeste genbærere. Dette bekræftes også af de to store studier, PREDICT (Stout et al., 2011) og TRACK (Tabrizi et al., 2013), hvor førstnævnte fandt nedsat psykomotorisk tempo hos genbærere med estimeret op til 15 år til motorisk manifestation. I enkelte studier har der været modstridende fund (Brandt et al., 2008; Lawrence et al., 1998), men nedsat

psykomotorisk tempo anses generelt for at være et kernesymptom ved HD (Dumas et al., 2013; Papp et al., 2011; Paulsen, 2011), hvorfor disse inkonsistente fund ikke tillægges yderligere vægt.

3.4.1.1 Testning af psykomotorisk tempo

Psykomotorisk tempo vurderes typisk på baggrund af præstationer på test med tidtagning. Stout et al. (2011) peger på, at der ikke er nogen klar enighed om, hvilke test, der bedst måler dette domæne, men nogle er dog hyppigere anvendt end andre. En af de hyppigst anvendte test er SDMT (Smith, 1982), som er en tempoprøve, der dog også fordrer visuel skanning og ”tracking” (Lezak et al., 2004c). Denne prøve er også inkluderet i det kognitive batteri i UHDRS (Huntington Study Group, 1996), der bl.a. anvendes af det største multicenter register, The European Huntington’s Disease Network REGISTRY (EHDN) (Orth, 2010). SDMT anvendes også til vurdering af psykomotorisk tempo i TRACK (Tabrizi et al., 2013) og PREDICT (Stout et al., 2011), der desuden begge inkluderer oplæsningsdelen af Stroop (oplæsningshastighed) (Stroop, 1935) og flere forskellige udgaver af ”finger tapping”. I PREDICT anvendes endvidere Trail Making Test A (TMT A) (Reitan, 1955), mens TRACK inkluderer ”circle tracing”.

Fælles for de hyppigt anvendte test er, at de involverer en betydelig motorisk komponent. I TRACK indgår finger tapping også udelukkende som en test af motorisk tempo, mens den i PREDICT anvendes til vurdering af det samlede domæne psykomotorisk tempo. Betegnelsen psykomotorisk tempo dækker både over det mentale forarbejdningstempo og motorisk tempo, hvilket kan give anledning til betydelige fortolkningsvanskeligheder. Når de hyppigst anvendte test involverer en motorisk komponent, kan der rejse sig et spørgsmål om, hvorvidt det nedsatte psykomotoriske tempo ”blot” afspejler de motoriske symptomer. Hart et al. (2013) pointerer vigtigheden af at være opmærksom på denne overlapning, således at forringelsen af rent kognitive symptomer ikke overestimeres grundet den motoriske funktions indvirkning på testpræstationen.

Det kan virke komplekst og næsten umuligt at skelne imellem dette. Snowden et al. (2001) argumenterer dog for, at det nedsatte tempo ikke udelukkende er et produkt af de motoriske symptomer, da trægheden viser sig på kognitive test, selvom der kontrolleres for den motoriske hastighed. Desuden er nedsat præstation på SDMT også et hyppigt fund hos præmanifeste genbærere i studier, der anvender konservative kriterier for klassifikationen af præmanifeste og derved sikrer, at disse slet ingen motoriske symptomer har (Larsen et al., 2015; Tabrizi et al., 2013). Dette antyder, at det mentale forarbejdningstempo også er sænket. Det virker dog usikkert at forsøge at skelne imellem mentalt og motorisk tempo på prøver, der involverer begge komponenter.

Et vigtigt aspekt ved testning af patienter med nedsat psykomotorisk tempo er, at dette vil indvirke på samtlige test, der involverer tidtagning (Craufurd & Snowden, 2014).

3.4.1.2 Neural kompensation og nedsat psykomotorisk tempo

Paulsen (2011) foreslår, at det nedsatte tempo kunne være et udtryk for, at hjernen kompenserer for de dysfunktionelle kredsløb ved at "anstrenges sig mere" for at udføre opgaver, der før var automatiske, og ved at inddrage alternative områder i hjernen, hvilket sænker bearbejdningshastigheden. I et fMRI-studie har Gray et al. (2013) påvist en "overdreven" og mere omfattende neural aktivitet hos *manifeste* HD genbærere, når de skal løse opgaver. Forfatterne tolker, ligesom Paulsen og kolleger, dette som et udtryk for en kompensatorisk rekruttering af alternative hjerneområder, som nævnt i afsnit 2.5.2. Dette kunne muligvis anvendes som forklaringsmodel til det nedsatte psykomotoriske tempo ved HD og er konsistent med forestillingen om, at nedsat tempo ved testningen ikke blot er et udtryk for de motoriske symptomers indvirkning, men ligeledes forårsages af et nedsat mentalt forarbejdningstempo.

3.4.1.3 Psykomotorisk tempo som mål til at følge sygdommens progression

Udover at være et tidligt og karakteristisk fund hos HD genbærere er det også en generel antagelse, at psykomotorisk tempo er et validt mål til at følge sygdommens progression, også hos præmanifeste genbærere (Craufurd & Snowden, 2014). Der er dokumenteret tilbagegang i psykomotorisk tempo i en række longitudinelle studier (Kirkwood et al., 1999; Lemiere et al., 2004; Maroof et al., 2011), og Paulsen (2011) pointerer ligeledes, at næsten hvilken som helst kognitiv eller motorisk test, der involverer hastighed, vil være sensitiv for progressionen af tidlige symptomer. Ud fra longitudinelle data fra PREDICT (N=1013 præmanifeste genbærere) fremhæves, at der var signifikant tilbagegang på SDMT, TMT A og Stroop ordoplæsning, selv hos de præmanifeste genbærere længst fra diagnosetidspunkt (Paulsen et al., 2014). Særligt SDMT fremhæves i ovenstående studier som et godt mål for progression.

3.4.2 Eksekutive funktioner

Eksekutive funktioner (EF) er et af de mest komplekse kognitive domæner, og en egentlig definition er til stadig debat (Jurado & Rosselli, 2007). Derfor indledes dette afsnit med en generel introduktion til EF, for at give læseren et fundament til at forstå den efterfølgende gennemgang af

eksekutiv dysfunktion ved HD. EF dækker over en række forskellige funktioner og menes ydermere at være særlig central for funktionsnedsættelsen i hverdagen (Hamilton et al., 2003), hvorfor dette domæne belyses grundigere og mere omfangsrigt end *Psykomotorisk tempo* og *Emotionsgenkendelse og social kognition*.

3.4.2.1 Introduktion til eksekutive funktioner

EF er et samlebegreb, der kan siges at dække over flere forskellige ”kontrollfunktioner”. Disse kommer til udtryk som intentionalitet, beslutningstagning, planlægning og kontrol af handling, mental fleksibilitet, dømmekraft, anvendelse af feedback og selvmonitorering (Gade & Øksnebjerg, 2009). EF danner på denne baggrund grundlaget for målrettet adfærd og menneskets evne til at respondere fleksibelt og tilpasse sig nye situationer (Lezak et al., 2004b).

EF medieres af præfrontal cortex, der forbinder og integrerer sanseindtryk og lagret information fra resten af hjernen. Ud fra denne integration af allerede bearbejdet information fra andre dele af hjernen, f.eks. sanseindtryk, hukommelseslager og indre tilstande, reguleres eller styres tænkning og adfærd (Lezak et al., 2004a, 2004b). EF er således superviserende mekanismer, der styrer, kontrollerer og forvalter tænkning og adfærd igennem modulering af mere basale kognitive funktioner. Dette er der generelt enighed om, men derudover bærer litteraturen præg af uklarhed, og der er fremsat en række definitioner og teorier om, hvilke komponenter EF indeholder (Jurado & Rosselli, 2007).

Norman og Shallice (1986) har fremsat en af de klassiske teorier om EF, der omhandler et såkaldt superviserende opmærksomhedssystem (Supervisory Attentional System, SAS). Der er efterhånden stor tilslutning til, at EF består af flere separate kontrollfunktioner (Gade & Øksnebjerg, 2009; Stuss & Alexander, 2007), men de centrale antagelser i SAS-modellen er stadig relevante. Her foreslås det, at tanker og handlinger er organiserede i skemaer, der er hierarkisk inddelt. På laveste niveau er der skemaer for specifikke funktioner (rutineskemaer), mens der i uvante situationer er behov for styring og kontrol via SAS, der midlertidigt kan forme og fastholde nye skemaer eller anvende rutineskemaer, der ellers ikke automatisk ville være anvendt i den situation. Det antages, at der i nye situationer sker en modifikation af eksisterende skemaer (Gade & Øksnebjerg, 2009). Der kan her drages en parallel til Grahn og kollegers (2008) tidligere nævnte formodning om, at caudatus bidrager til målorienteret adfærd igennem eksitation af korrekte skemaer for adfærd. Shallice og Burgess (1996) har foreslået, at SAS kunne indeholde flere forskellige subsystemer, og imødekommer derved det øgede fokus på separate EF funktioner.

I forhold til at forstå de vanskeligheder, der opstår ved forringede EF, er en vigtig pointe fra denne teori, at SAS (EF) aktiveres i nye og uvante situationer. Patienter med kognitiv dysfunktion klarer

ofte strukturerede og rutineprægede situationer tilfredsstillende (ifølge SAS via rutineskemaer), mens vanskelighederne træder frem i situationer, som kræver aktiv planlægning, styring og kontrol. Der opstår derfor et paradoks ved testning af disse funktioner, da en neuropsykologisk testning netop er kendetegnet ved at være en standardiseret/struktureret situation med klare instrukser (Gade, 1997), og der derfor kan være inkonsistens mellem patienternes præstation på testning og deres funktion i hverdagen (Wilson, 1993). Dette har længe været en helt central problematik ved testning af EF (Jurado & Rosselli, 2007), hvorfor den økologiske validitet af EF test debatteres (Burgess et al., 2006).

3.4.2.2 Eksekutiv dysfunktion ved HD

Med udgangspunkt i denne grundlæggende viden om EF vil jeg i det følgende belyse eksekutiv dysfunktion ved HD. Grundet nævnte problematik i forhold til skellet mellem vanskelighederne i hverdagen og præstationer ved testning, har jeg valgt først at give et indblik i, hvordan EF kommer til udtryk i genbærernes hverdag og derefter analysere fund ved testning.

3.4.2.2.1 Eksekutiv dysfunktion i hverdagen

De kognitive forstyrrelser er fundet at have signifikant indflydelse på genbærernes funktionsniveau og adfærd i hverdagen. Det er her blevet fremhævet, at særligt EF svigt er associeret med en forringet evne til at udføre hverdagsaktiviteter (Activities of Daily Living, ADL) ved HD (Hamilton et al., 2003). Dette er konsistent med studier af f.eks. AD, hvor der også findes en konsekvent sammenhæng mellem EF og ADL (Martyr & Clare, 2012).

Nedsat EF kan komme til udtryk ved, at patienterne fremstår med ringe planlægningsevne og dømmekraft. Pårørende kan rapportere om impulsivitet og mangel på omtanke, og patienternes handlinger synes at være styret af umiddelbare snarere end langsigtede overvejelser. Deres handlinger kan være uorganiserede, hvilket kan give problemer i arbejdssammenhæng og derhjemme relativt tidligt i forløbet. Desuden udviser de ofte begrænset selvkontrol og bemærker ofte ikke fejl, der er tydelige for andre, hvilket kan give et misforstået indtryk af, at patienten er doven eller ikke gør sig umage. Der rapporteres også ofte om nedsat fleksibilitet og rigid tankegang, hvor patienterne har svært ved at se eller forstå andres perspektiv og har svært ved at omstille sig og foretrækker rutiner (Craufurd & Snowden, 2014). Patienterne selv rapporterer ofte om problemer med multitasking eller at ”holde flere bolde i luften”, vanskeligheder med at skifte imellem flere opgaver og glemsomhed (Wild & Tabrizi, 2014).

3.4.2.2.2 Eksekutiv dysfunktion ved testning

EF har længe været anerkendt som et karakteristisk symptom hos HD genbærere, og test af dette domæne indgår derfor i det kognitive batteri i UHDRS (Huntington Study Group, 1996). Dumas et al. (2013) rapporterer mere blandede fund af EF i studier af præmanifeste genbærere, end det er tilfældet med psykomotorisk tempo, men de modstridende fund var primært fra studier med mindre kohorter. Blandt større studier synes der at være enighed om, at problemer med EF kan identificeres hos præmanifeste genbærere op til 15 år før diagnosetidspunkt (Larsen et al., 2015; Stout et al., 2011; Tabrizi et al., 2013). Dette er konsistent med den tidlige degeneration af dorsolateral caudatus og dennes forbindelse til bl.a. DLPFC, der primært relateres til EF (Gade & Øksnebjerg, 2009), samt den tidlige forandring af de indirekte kredsløb i basalganglierne, der medfører nedsat voluntær kontrol (Kozial & Budding, 2009).

At EF er et samlebegreb, der dækker over flere kontrolfunktioner, betyder også, at der anvendes mange forskellige test til vurdering af dette domæne. Der er endvidere ikke klar enighed om, hvilke funktioner de forskellige test måler. Litteraturen bærer derfor præg af stor variation i anvendte test, hvilket har vanskeliggjort en sammenligning af studier på tværs. Dette er formentlig en del af forklaringen på de blandede fund hos præmanifeste genbærere (Dumas et al., 2013). I tråd hermed spiller de førnævnte problemer med at teste EF formentlig også ind på variationen i fund.

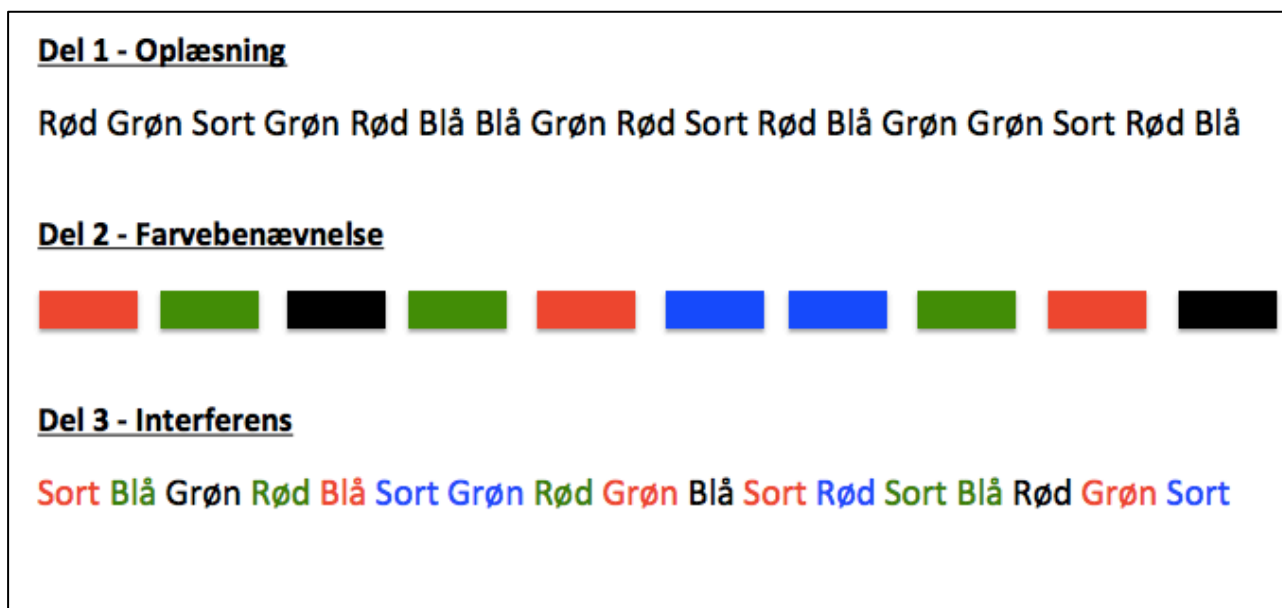
EF vurderes typisk på baggrund af en bred vifte af test, der måler forskellige delkomponenter af EF (Lezak et al., 2004b). Hos præmanifeste genbærere er der bl.a. fundet nedsatte præstationer på klassiske EF test som TMT B (bl.a. set-shifting), Wisconsin Card Sorting Test (bl.a. strategi), Tower of London (bl.a. planlægning), Ordmobilisering (bl.a. mental fleksibilitet) og Stroop interferens (bl.a. responshæmning) (Craufurd & Snowden, 2014; Paulsen, 2011), men også på mere eksperimentelle EF test (Stout et al., 2011). En gennemgang af samtlige relevante test og fund ville være udenfor dette speciales rammer, hvorfor der i følgende udelukkende gennemgås 2 klassiske test til vurdering af EF, *Ordmobilisering* og *Stroop*. Disse er valgt, da de hyppigt anvendes i HD-studier og desuden er inkluderet som kognitive mål i UHDRS (Huntington Study Group, 1996), der anvendes af EHDN-Registret da de menes at være sensitive for HD (Orth, 2010).

Ordmobilisering er en række prøver, hvor probanden på 1 minut skal sige så mange ord som muligt med overholdelse af specifikke regler. De klassiske udgaver af disse prøver er hhv. kategoristytet ordmobilisering (f.eks. dyrenavne) og bogstavstytet ordmobilisering (ord med et bestemt begyndelsesbogstav, på dansk og engelsk anvendes typisk F, A eller S). Det er omdiskuteret,

hvorvidt disse prøver skal regnes som test af EF, sprog eller semantisk hukommelse, da problemer med alle disse funktioner vil give en nedsat præstation (Lezak et al., 2004d). I HD-litteraturen betragtes ordmobilisering hyppigst som en EF test, og dette synes også mest naturligt, da semantisk hukommelse og sprogfunktion er relativt bevaret langt hen i forløbet ved HD (Dumas et al., 2013). Ordmobilisering menes at stille krav til forskellige EF som initiering, mental fleksibilitet og generering af søgestrategier. I tråd hermed er ordmobilisering også kendt som særligt sensitive test for frontale skader. Stuss et al. (1998) fandt, at patienter med venstresidig DLPFC og/eller striatale læsioner var signifikant forringede på bogstavstyret ordmobilisering. Konsistent hermed rapporterer flere studier om nedsat bogstavstyret ordmobilisering hos præmanifeste genbærere eller manifeste i tidlig fase (Harrington et al., 2012; Holl et al., 2013; Larsen et al., 2015; Larsson et al., 2008; Stout et al., 2011). At særligt bogstavstyret ordmobilisering er forringet, stemmer overens med en antagelse om, at denne opgave stiller højere krav til EF end kategoristytet, da sidstnævnte opstiller en struktur til søgningen. Bogstavstyret ordmobilisering stiller altså højere krav til generering af en søgestrategi. Larsen et al. (2015) har ydermere undersøgt alternerende ordmobilisering hos HD genbærere. Her stilles yderligere krav til EF, da probanden skal alternere mellem to regler (f.eks. skiftevis B-ord og K-ord) og set-shifting derfor bliver nødvendigt. Larsen et al. (2015) fandt, at to udgaver af alternerende ordmobilisering var de hyppigst nedsatte test, efterfulgt af bogstavstyret ordmobilisering, hos 50 præmanifeste genbærere, hvor også en række andre test af EF og psykomotorisk tempo var inkluderet. Funktioner rekrutteret ved især alternerende, men også bogstavstyret, ordmobilisering, lader altså til at være nogle af de tidligst forringede hos præmanifeste genbærere. Forfatterne foreslår, at sådanne funktioner også er i tråd med tidlige subjektive klager som f.eks. problemer med at skifte mellem forskellige opgaver på jobbet. I tråd med dette har Duff et al. (2010b) fundet, at præstationer på ordmobilisering korrelerer signifikant med pårørendes rapportering af nedsat EF og uhæmmet adfærd.

Stroop (Stroop, 1935) er en test af både tempo og opmærksomhed, hvor respons-hæmning eller selektiv opmærksomhed fordres særligt i testens sidste del (Lezak et al., 2004c). Stroop findes i forskellige udgaver, men fælles er, at de består af 3 dele, hvor del 1 er en simpel læseopgave, del 2 er farvebenævnelse og del 3 er en interferensopgave, hvor der er inkongruens mellem det skrevne ord og trykfarven. I den inkongruente del bliver probanden instrueret i at ignorere det skrevne ord og benævne trykfarven. Dette kan være temmelig vanskeligt, da læsning er en automatiseret proces (prøv selv, figur 5). Del 1 og 2 kan siges at være simple tempo- og opmærksomhedsprøver (del 1

blev også nævnt i afsnit 3.4.1.1), mens del 3 stiller krav til EF i form af responshæmning (hæmning af den automatiserede læseproces) (Lezak et al., 2004c).



Figur 5 – Et eksempel på Stroop

Et vigtigt aspekt indenfor det eksekutive domæne er evnen til vedholdende, delt og skiftende opmærksomhed, hvilket også i udtalt grad er påvirket hos HD genbærere (Craufurd & Snowden, 2014). I kraft af dette er det ikke overraskende, at der findes nedsatte præstationer på Stroop i en række studier (Beglinger et al., 2005; Duff et al., 2010b; Holl et al., 2013; Peinemann et al., 2005; Stout et al., 2011). Disse studier fandt ikke kun forringelse på den mest EF krævende del 3, men også især på del 1 og 2. Der kan være flere forklaringer på dette. Thompson et al. (2010) fandt, at HD genbærere har forringet evne til automatisering, således at opgaver, der for andre er automatiserede, stiller større krav til bevidst opmærksomhed for HD genbærere. De understreger, at basalganglierne spiller en central rolle for automatisk gennemførelse af rutiner, hvorfor dette fund stemmer overens med neuropatologien ved HD. Del 1 er normalt den delopgave med lavest tidsforbrug, fordi læsning er en automatiseret proces. Men hvis HD genbærere har forringet evne til automatisering kunne dette være en forklaring på, at denne del af Stroop også er klart nedsat. En anden forklaring på, hvorfor især del 1 og 2 findes nedsat, kunne være, at det i høj grad er det nedsatte psykomotoriske tempo, der spiller ind på fundene. Det er også muligt, at fundet er et udtryk for en begrænsning ved Stroop som test af EF generelt.

I relation til patienternes vanskeligheder i hverdagen er nedsatte præstationer på del 3 fundet at korrelere signifikant med pårørendes rapportering af uhæmmet adfærd (Duff et al., 2010b).

En del fund peger således på nedsatte præstationer på to klassiske EF test, Ordmobilisering og Stroop, hos præmanifeste HD genbærere og manifeste i tidlig fase. Det synes i denne sammenhæng relevant at fremhæve, at begge test involverer tidtagning, hvorfor det psykomotoriske tempo må forventes at spille ind på præstationen. Ordmobilisering fremhæves umiddelbart mere i litteraturen end Stroop som en sensitiv måling af EF hos præmanifeste genbærere. I tråd hermed har Larsen et al. (2015) undersøgt den egentlige frekvens af forringede præstationer hos HD genbærere og fandt, at alternerende og bogstavstyret ordmobilisering var de hyppigst forringede, mens Stroop del 3 var den fjerde hyppigst forringede test hos præmanifeste genbærere. Disse test fremstår således relevante ved testning af EF hos præmanifeste genbærere. Forfatterne fremhæver dog særligt alternerende ordmobilisering, og denne udgave var også markant hyppigere nedsat hos præmanifeste genbærere længst fra estimeret diagnosetidspunkt end andre EF test (Larsen et al., 2015).

3.4.2.3 Opsamling på eksekutive funktioner

Forringelse af EF er central hos HD genbærere og reflekterer formentlig den tidlige degeneration af dorsolateral caudatus og forbindelserne til DLPFC. EF svigt menes at have signifikant indflydelse på det daglige funktionsniveau og kommer bl.a. til udtryk som problemer med multitasking, nedsat planlægningsevne og dømmekraft, samt rigiditet. Præmanifeste genbærere er fundet forringede på en række både klassiske og eksperimentelle EF test, hvoraf bl.a. Ordmobilisering og Stroop er grundigt undersøgt. Særligt alternerende og bogstavstyret ordmobilisering er blevet fremhævet som test, der hyppigt findes forringede, og menes også at kunne relateres til nogle af genbærernes klager fra hverdagen.

Nedsat EF er ikke et ligeså konsistent fund blandt præmanifeste genbærere som nedsat psykomotorisk tempo. En del af forklaringen kunne være, at EF er sværere at teste, da vanskelighederne oftest kommer til udtryk i ustrukturerede og ukendte situationer. Desuden er der stor variabilitet i anvendte test, hvilket formentlig også bidrager til blandede fund.

3.4.3 Eksekutive funktioners indvirkning på andre kognitive domæner

Da EF, som nævnt, samler og styrer mere basale kognitive funktioner, vil svigt i EF vise sig indenfor flere andre kognitive domæner (Gade & Øksnebjerg, 2009). Richer & Chouinard (2003) pointerer i en analyse af kognitiv kontrol ved frontostriatale sygdomme, at EF har en indvirkning på

mange kognitive funktioner, der vil være forringede grundet en generel forstyrret reguleringsevne og altså ikke pga. et basalt tab af disse funktioner. I dette afsnit gives nogle eksempler på, hvordan nedsat EF kan komme til udtryk ved testning af hukommelse og visuoperception/konstruktion.

Hukommelse: Nedsatte præstationer på test af episodisk hukommelse er et hyppigt fund hos HD genbærere, og hukommelsesproblemer er også nogle af de vanskeligheder, der ofte rapporteres af genbærerne selv (Craufurd & Snowden, 2014). Problemerne synes dog primært at afspejle en grundlæggende styringsdefekt. Dette antydes bl.a. af en dissociation mellem evnen til genkaldelse og genkendelse i hukommelsesopgaver. Lemiere et al. (2004) fandt, at præmanifeste genbærere havde nedsat genkaldelse men upåfaldende genkendelse, og pointerer, at dette er et konsistent fund. En sådan dissociation antyder, at der er problemer med anvendelse af f.eks. søgestrategier til genkaldelse, snarere end egentlige hukommelsesproblemer. Denne formodning bekræftes af Snowden et al. (2002), der fremhæver, at præmanifeste genbæreres præstationer på hukommelsestest er karakteriseret af ringe indlærings- og genkaldelsesstrategier, som kan henføres til EF svigt, snarere end primære retentionssvigt. De understreger, at disse svigt formentlig er et resultat af dysfunktionelle frontale regioner, sekundært til skader i de frontostriatale kredsløb.

Et andet og centralt aspekt ved styringsrelateret episodisk hukommelse er såkaldt prospektiv hukommelse, der omhandler evnen til at udføre en intenderet handling på et bestemt tidspunkt i fremtiden, eller "*remembering to remember*" (Nicoll et al., 2014, p. 193). Prospektiv hukommelse er involveret i mange hverdagsopgaver, f.eks. at huske aftaler og huske at tage sin medicin på det rigtige tidspunkt, og er derfor forbundet med det daglige funktionsniveau. Denne type hukommelse menes at være afhængig af de frontale systemer og være forbundet med EF (Nicoll et al., 2014). Prospektiv hukommelse er desværre kun undersøgt hos manifeste genbærere uden nogen inddeling af sværhedsgrad. Her fandt Nicoll et al. (2014) signifikant forringet prospektiv hukommelse, og grundet sammenhængen med EF må det formodes, at sådanne svigt også ville kunne identificeres hos præmanifeste genbærere. Til gengæld er vanskeligheder med tidsfornemmelse/tidsestimering et hyppigt fund hos præmanifeste genbærere (Paulsen, 2011), hvilket formentlig er nært beslægtet med prospektiv hukommelse, da tidsestimering synes at være et vigtigt aspekt i forhold til at udføre en bestemt handling på et bestemt tidspunkt.

Visuel perception og konstruktionelle færdigheder: HD genbæreres vanskeligheder i test af visuoperception og konstruktion optræder ofte i komplekse opgaver, der stiller krav til

opmærksomhed, manipulation og integration, altså EF (Craufurd & Snowden, 2014). Lawrence et al. (2000) har undersøgt HD genbærere med en række visuospatiale opgaver, hvor det tolkes, at de nedsatte præstationer er udtryk for svigtende opmærksomhed, planlægning og overblik, og at problemerne adskiller sig fra klassiske perceptuelle vanskeligheder.

EF kommer også til udtryk i konstruktionsopgaver, hvor overblik og planlægning ofte er essentielt. Vinther-Jensen et al. (2014) fandt signifikant forskel på præmanifeste genbærere og kontrolpersoners præstationer på lægning af blokmønster og kopiering af Reys komplekse figur, som begge er konstruktionsopgaver. Netop kopiering af Reys komplekse figur er klassisk kendt som en opgave, der stiller krav til EF, da figuren er meget kompleks og med mange detaljer. Den kvalitative observation af patienternes fremgangsmåde i både blokmønster og Reys figur kan give vigtig information om overblik, systematik og planlægning (Lezak et al., 2004b).

3.4.4 Emotionsgenkendelse og social kognition

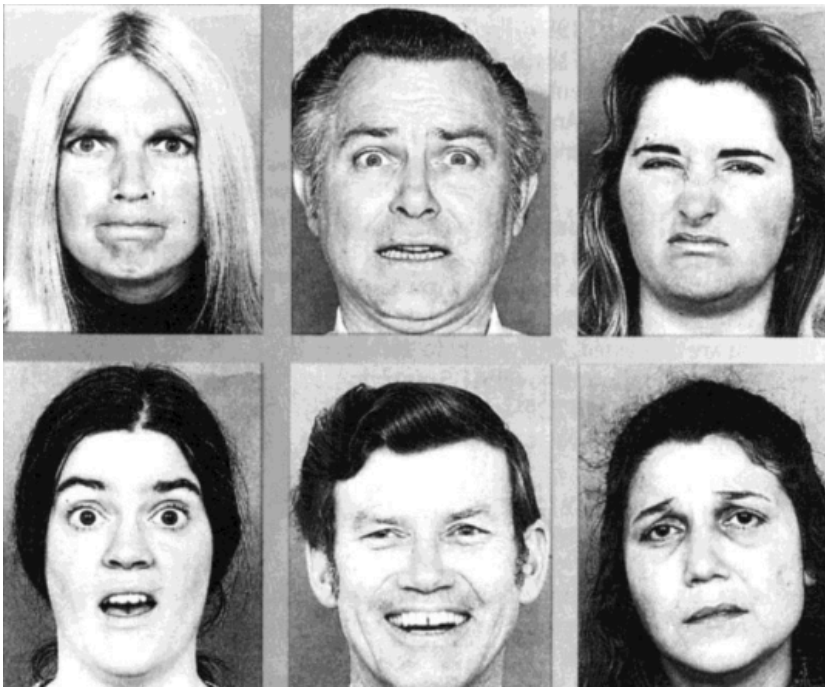
3.4.4.1 Nedsat emotionsgenkendelse

Nedsat emotionsgenkendelse har været grundigt undersøgt ved HD og er et konsistent fund hos præmanifeste genbærere (Dumas et al., 2013). I PREDICT fandt de nedsat emotionsgenkendelse hos præmanifeste genbærere med estimeret > 15 år til diagnostidspunkt, og det var det tidligste fund ud af 19 forskellige kognitive test (Stout et al., 2011). I TRACK var det ligeledes det tidligste fund, før nedsat EF og psykomotorisk tempo (Tabrizi et al., 2009).

Evnen til at genkende basale emotioner hos andre menes at være medieret af et netværk af hjerneområder, der evolutionært har spillet en rolle i bearbejdningen af farer (Henley et al., 2008). Det evolutionære/biologiske aspekt ved denne funktion understøttes af fund, der viser, at genkendelsen af basale, kanoniske emotioner (figur 6) forekommer at være tværkulturel (Ekman, 1993). Det formodes, at dette netværk understøtter en række aspekter ved sociale færdigheder og adfærd og spiller en central rolle i patologiske adfærdsforandringer (Henley et al., 2008). Pårørende til HD genbærere rapporterer om ændret social adfærd og sammenbrud af interpersonelle relationer ganske tidligt i forløbet (Snowden et al., 2003). Det er blevet foreslået, at disse adfærdsændringer bl.a. forårsages af den tidlige forringelse af emotionsgenkendelse (Henley et al., 2008).

Emotionsgenkendelse vurderes typisk på baggrund af test, hvor probanden skal identificere andres emotioner ud fra f.eks. ansigtsudtryk, vokale udtryk, prosodi eller kropssprog. Ansigtsudtryk er de hyppigst anvendte stimuli, også i HD-litteraturen (Henley et al., 2012). Her anvendes typisk statiske

billeder af ansigter, der udtrykker de basale emotioner (glæde, sorg, overraskelse, frygt, vrede og afsky), hvor probanden skal vælge, hvilken af disse der passer bedst til hvert billede (figur 6).



Figur 6 - Eksempler på de seks basale emotioner (Øverst fra venstre: Vrede, Frygt, Afsky, Overraskelse, Glæde, Sorg)

Der er enighed om, at nedsat emotionsgenkendelse ofte er det tidligste tegn på kognitiv forringelse ved HD, men det er mere usikkert, hvorvidt genkendelsen af nogle emotioner er mere forringede end andre (Henley et al., 2012). Nogle studier har fundet, at særligt nedsat genkendelse af afsky er et tidligt symptom ved HD (Gray et al., 1997; Sprengelmeyer et al., 2006), mens andre peger på, at der snarere er en bred forringelse af genkendelse af negative emotioner generelt hos præmanifeste genbærere (Henley et al., 2008; Johnson et al., 2007; Stout et al., 2011; Tabrizi et al., 2009). I en metaanalyse af Henley et al. (2012) noteres det, at der blandt studier af præmanifeste genbærere er inkonsistente fund vedrørende dette, men at der samlet synes at være nedsat genkendelse af alle negative emotioner.

I forhold til det neurobiologiske grundlag for forringelsen af emotionsgenkendelse nævnes en involvering af et distribueret netværk inklusiv striatum, amygdala, insula og OFC (Henley et al., 2008; Tabrizi et al., 2009). Henley et al. (2008) understreger, at den nedsatte emotionsgenkendelse formentlig involverer den ventrale del af de frontostriatale kredsløb. Jf. oversigten over de 5 kredsløb (afsnit 2.5.3.) indebærer de ventrale kredsløb OFC og medial præfrontal cortex, som begge er strukturer, der formodes at være centrale elementer i hjernens emotionelle kredsløb (Gade &

Øksnebjerg, 2009). Dette stemmer altså overens med den tidlige degeneration af striatum og dysfunktionen af de frontostriatale kredsløb ved HD. Til gengæld stemmer det knap så godt overens med antagelsen om en dorsal-ventral spredning af atrofi, hvilket overvejes nedenfor.

3.4.4.2 Social cognition – Theory of Mind

Udover emotionsgenkendelse har der i de senere år også været øget fokus på mere komplekse aspekter ved social cognition, bl.a. Theory of Mind (ToM). ToM omhandler evnen til at danne repræsentationer af andres mentale tilstande og forudsige deres adfærd på denne baggrund (Allain et al., 2011). HD genbærere kan fremstå egocentriske, mentalt ufleksible og med manglende sympati og empati. Det er blevet foreslået, at sådanne forandringer bl.a. afspejler en kognitiv medieret manglende evne til at værdsætte andres perspektiv eller mentale tilstand, altså nedsat ToM (Craufurd & Snowden, 2014).

Allain et al. (2011) noterer, at der kan skelnes mellem ”emotionel” og ”kognitiv” ToM, hvor førstnævnte omhandler at værdsætte andres emotionelle tilstande, mens sidstnævnte omhandler at forstå og kende andres overbevisninger og intentioner. I tråd med tidligere nævnte inddeling af præfrontal korteks, peger Allain et al. (2011) på, at emotionel ToM involverer OFC, mens kognitiv ToM involverer DLPFC. Sidstnævnte menes primært at være drevet af eksekutive funktioner, hvilket forklarer relationen til DLPFC snarere end OFC. Ifølge tidligere nævnte rækkefølge af degenerationen ved HD kunne man forvente, at kognitiv ToM ville forringes tidligere end emotionel ToM. Allain et al. (2011) fandt dog, at HD patienter er forringede i begge typer af ToM. Dette kunne tolkes som modstridende med idéen om den dorsale til ventrale spredning af neurontab, men patienterne er alle *manifeste*, og der inddeles ikke i forskellige stadier, hvorfor studiet ikke kan belyse, hvorvidt kognitiv ToM måske forringes før emotionel ToM. Yderligere undersøgelse af dissociationen mellem affektiv og kognitiv ToM hos præmanifeste genbærere kunne være interessant i forhold til forståelsen af de tidligste symptomer og neuropatologiske forandringer ved HD. Der er generelt en mangel på studier af kompleks social cognition hos præmanifeste genbærere, men fund hos *manifeste* genbærere antyder, at ToM og andre aspekter ved social cognition er nedsat (Allain et al., 2011; Brune et al., 2011; Eddy et al., 2014; Snowden et al., 2003).

Et enkelt studie har inkluderet præmanifeste genbærere i en undersøgelse af sarkasmeidentifikation, emotionsgenkendelse og ToM ved HD (Larsen et al., In press), men her blev ingen af disse funktioner fundet forringet. De præmanifeste genbærere fra dette studie var til gengæld forringede

på test af EF og psykomotorisk tempo (Larsen et al., 2015). Da EF menes primært at være associeret med DLPFC og social kognition med OFC (Gade, 1997), er dette studies fund konsistent med tidligere nævnte antagelse om, at DLPFC påvirkes før OFC ved HD og antyder, at social kognition måske ikke er blandt de allertidligste kognitive forstyrrelser. På den anden side blev det ovenfor beskrevet, at nedsat emotionsgenkendelse i de to største studier, PREDICT og TRACK, er det allertidligste fund, før nedsat EF og tempo (Stout et al., 2011; Tabrizi et al., 2009). Sammenhængen mellem den tidligste neurodegeneration og de tidligste fund på test er således formentlig langt mere kompleks. Stout et al. (2011) påpeger ligeledes, at den præcise timing af de tidlige kognitive symptomer og neuropatologiske forandringer fortsat er uklar. I forhold til sådanne overvejelser synes det også vigtigt at være opmærksom på, at præstationer på test ikke nødvendigvis korrekt reflekterer et individs symptomer, jf. tidligere nævnte udfordringer ved at teste f.eks. EF (Jurado & Rosselli, 2007). Man kunne spekulere over, hvorvidt test af emotionsgenkendelse har bedre validitet end test af EF, hvilket ville forklare, hvorfor nedsat emotionsgenkendelse er blevet påvist tidligere end EF, selvom spredningen af atrofi i striatum antyder, at EF snarere burde være det tidligste symptom ved HD. Dette er dog ren spekulation, og så præcist ville man formentlig slet ikke kunne påvise forholdet mellem timingen af den tidligste neuropatologi og kognitive forstyrrelser, da forholdet mellem hjerne og adfærd er yderst komplekst.

3.4.4.3 Opsamling på emotionsgenkendelse og social kognition

Nedsat genkendelse af negative emotioner er det allertidligst rapporterede fund hos præmanifeste genbærere og menes at være associeret med HD genbæreres tidlige adfærdsændringer. Mere komplekse social kognitive opgaver er primært undersøgt hos manifeste genbærere og er her fundet forringede.

Forringelsen af dette domæne menes at være medieret af de ventrale frontostriatale kredsløb, der involverer OFC og medial præfrontal cortex, foruden en række subkortikale strukturer. Den meget tidlige identifikation af nedsat emotionsgenkendelse, før nedsat EF, er modstridende med den formodede spredning af neurontab i striatum, hvilket formentlig antyder, at timingen af den tidligste neuropatologi og kognitive forstyrrelser er kompleks og endnu uklar. Forholdet mellem disse aspekter er ydermere svært at undersøge præcist, da validiteten af neuropsykologiske test varierer.

3.4.5 Andre kognitive domæner

Det blev indledende vurderet, at psykomotorisk tempo, EF og emotionsgenkendelse og social kognition er de mest centrale kognitive symptomer ved præmanifest og tidlig HD. Derfor blev disse domæner vægtet højest. I det følgende berøres andre klassiske neuropsykologiske domæner kort.

3.4.5.1 Hukommelse

HD genbærere har ikke deklarative hukommelsesproblemer per se, som f.eks. den amnesi, der ses ved AD. Grundet opmærksomhedsproblemer og styringssvigt præsterer de alligevel under forventet, især ved genkaldelse, da patienterne ikke formår at anvende strategier hverken for indlæring eller genkaldelse (Craufurd & Snowden, 2014). Dette blev berørt tidligere.

Til gengæld er der fundet tegn på, at præmanifeste genbærere kan have forringet procedural hukommelse (Paulsen, 2011). Procedural hukommelse hører under ubevidst, implicit hukommelse og indebærer bl.a. indlæring og hukommelse for motoriske færdigheder. Særligt dorsal striatum er blevet relateret til denne form for indlæring, der menes at være relativt uafhængig af hippocampus, der er central for deklarativ indlæring og hukommelse. Det er således foreneligt med de tidlige neuropatologiske forandringer ved HD, at præmanifeste genbærere er forringede på en række test af procedural hukommelse (Packard & Knowlton, 2002).

3.4.5.2 Visuel perception og konstruktionelle færdigheder

Præmanifeste genbærere og manifeste i de tidlige stadier har som regel ikke problemer med at genkende objekter og lokalisere dem rumligt og udviser heller ikke store problemer med orientering i rummet. Således er de grundlæggende visuospatiale funktioner relativt bevaret sammenlignet med sygdomme, der involverer de posteriore områder i hjernen (Craufurd & Snowden, 2014).

Ved testning af visuoperception og –konstruktion synes det vigtigt at være opmærksom på, at HD genbærere kan have okulomotoriske forstyrrelser ganske tidligt i forløbet og mange år før motorisk manifestation (Wild & Tabrizi, 2014), hvilket formentlig vil have en indvirkning på test af dette domæne. I forhold til kopieringsopgaver bør ydermere skelnes mellem usikker stregføring forårsaget af de motoriske symptomer og reelle visuokonstruktionelle vanskeligheder.

3.4.5.3 Sprog

Som nævnt adskiller HD sig fra kortikale sygdomme, og sprogfunktionen er et af de domæner, der er relativt velbevaret ved HD i sammenligning med f.eks. AD. Genbærerne både forstår og taler i grammatisk korrekte sætninger, og der er heller ikke rapporteret om udtalt anomi (benævnelsesproblemer) eller parafasier (fejl i udvælgelsen af ord eller orddele) (Craufurd & Snowden, 2014). Sprogfunktionen er således relativt bevaret fraset andre domæners påvirkning af denne. Både psykomotorisk tempo og styringsfunktioner kan indvirke på sprogproduktionen, f.eks. ved ordmobilisering som tidligere nævnt.

Ved testning af sprog er det vigtigt at skelne mellem talevanskeligheder og sprogfærdigheder, da HD genbæreres motoriske symptomer kan give udtalte talevanskeligheder med f.eks. monoton og sløret tale (Dumas et al., 2013). Dette vil dog ikke være udtalt hos præmanifeste genbærere, der har ingen eller kun subtile motoriske symptomer (Wild & Tabrizi, 2014).

3.4.6 Opsamling på den kognitive profil ved HD

Ovenstående gennemgang af den kognitive profil ved HD fremhæver tilstedeværelsen af udtalte kognitive vanskeligheder, der reflekterer den tidlige dysfunktion af de frontale og subkortikale områder, samt især kredsløbene mellem disse. Nedsat emotionsgenkendelse er det tidligst rapporterede fund hos præmanifeste genbærere med estimeret > 15 år til diagnosetidspunkt, mens forringelse af psykomotorisk tempo og EF er fundet hos genbærere med op til 15 år til diagnosetidspunkt. Andre klassiske kognitive domæner synes at være relativt bevarede i de præmanifeste og tidlige stadier af sygdommen. Senere i sygdomsforløbet bliver genbærerne mere globalt påvirkede, men svigt i disse stadier blev udeladt i analysen med henblik på at bevare et fokus på de karakteristiske fund ved HD.

Indledningsvist blev det fundet, at nedsat psykomotorisk tempo indebærer både mentalt og motorisk nedsat hastighed, der formentlig reflekterer hjernens kompensatoriske rekruttering af alternative områder, hvilket øger bearbejdningshastigheden. Særligt test af psykomotorisk tempo menes at være de mest sensitive til at følge sygdommens progression, sammenlignet med test af de to andre centrale domæner.

Dernæst blev forringelsen af EF præsenteret, hvor det bl.a. blev pointeret, at dette domæne synes at være helt centralt for mange af de svigt, der ses hos genbærere i deres hverdag. Det blev understreget, at disse funktioner kan være vanskelige at teste, men der er alligevel fundet

forringelse hos præmanifeste genbærere på en række både klassiske og eksperimentelle test, hvor bl.a. Stroop og Ordmobilisering er grundigt undersøgt. Styringsproblemer kommer til udtryk i testningen af en række andre domæner, bl.a. hukommelse og visuoperception/konstruktion.

Der ses en reduceret genkendelse af negative emotioner hos præmanifeste genbærere, mens mere komplekse social kognitive opgaver primært er undersøgt hos manifeste genbærere. Det blev i forbindelse med denne analyse understreget, at timingen af de tidligste neuropatologiske forandringer og de første kognitive svigt (identificeret ved testning) er yderst kompleks og fortsat uklar.

3.5 Kognitive symptomers indflydelse på patienternes funktionsniveau

Som tidligere nævnt bliver sygdommens sværhedsgrad inddelt i stadier ud fra patienternes funktionsniveau. Funktionsniveauet måles for det meste med spørgeskemaer udfyldt af pårørende, og er et udtryk for, hvordan patienterne klarer sig i deres hverdag, og hvilke daglige funktioner der er påvirkede og bevarede. De indeholder både spørgsmål vedrørende komplekse daglige funktioner som at kunne holde styr på økonomi, men også mere basale funktioner som personlig hygiejne (Huntington Study Group, 1996). Mange studier har søgt at undersøge, hvilke faktorer eller HD-symptomer der i størst udstrækning kan forklare variansen i funktionsniveauet.

Paulsen (2011) noterer, at kognitive symptomer og adfærdsforandringer medfører den største byrde i HD familier, er stærkest associeret med funktionel tilbagegang og kan være en prædiktiv faktor for eventuel anbringelse på plejehjem. Marder et al. (2000) fulgte 960 HD patienter i mere end 18 måneder og fandt, at bedre kognitive mål ved baseline var forbundet med en langsommere funktionel tilbagegang. De kognitive forstyrrelses indflydelse på funktionsniveauet bekræftes af Peavy et al. (2010), der i et studie af 84 HD patienter fandt, at psykomotorisk tempo, opmærksomhed og initiering kunne forklare 67% af variansen i UHDRS TFC.

Andre studier finder ikke en ligeså udtalt sammenhæng og understreger også de motoriske symptomers betydning. Van Liew et al. (2013) fandt, at både de motoriske og kognitive symptomer unikt og signifikant forudsagde den funktionelle prognose, mens Beglinger et al. (2010) fandt, at de motoriske symptomerne havde størst indflydelse på funktionstab. Det er således ikke entydigt, hvorvidt de kognitive forstyrrelser har større indflydelse på funktionsniveauet end de andre symptomer forbundet med HD, men der er enighed om, at de kognitive symptomer har en signifikant indvirkning på det daglige funktionsniveau og i høj grad påvirker både patienter og pårørende i deres hverdag.

3.6 Refleksioner over inddragelse af kognitive symptomer i diagnosekriterierne

Det er blevet fremhævet, at kognitive forstyrrelser kan opstå mange år før diagnosetidspunkt, og at disse symptomer kan være invaliderende og have stor indflydelse på funktionen i dagligdagen.

En række studier foreslår derfor, at den kliniske diagnose bør ændres, så den i fremtiden også inkluderer kognitive symptomer (Biglan et al., 2013; Loy & McCusker, 2013; Stout et al., 2011; Vinther-Jensen et al., 2014). Biglan et al. (2013) foreslår, at HD diagnosen med fordel kunne inddeles i stadier, der inddrager både de motoriske, kognitive og psykiatriske symptomer, og Stout et al. (2011) understreger, at den nuværende vægt på de motoriske symptomer ikke yder retfærdighed mod de præmanifeste genbærere, som oplever en hel række kognitive og psykiatriske symptomer.

Der kan være både fordele og ulemper ved en tidligere diagnosticering af de genbærere, der debuterer med kognitive- og/eller psykiatriske symptomer. På den ene side kan en tidligere diagnose have sociale fordele. Patienter og pårørende ville få en bekræftelse på deres oplevede klager, og man kunne se en inddragelse af disse symptomer i diagnosen som en legitimering af, at de er ligeså "virkelige" eller invaliderende som de motoriske symptomer. En diagnose kan også åbne op for adgang til støtte og sociale ydelser, som ellers ikke ville være tilgængelige (Loy & McCusker, 2013). På den anden side ville et fokus på tidligere diagnosticering af disse personer også udvide den "patologiske" fase og måske øge stigmatisering af og den psykologiske byrde hos genbærerne (Ross et al., 2014).

Som nævnt anvendes på nuværende tidspunkt UHDRS-motor til diagnosticering baseret på de motoriske symptomer. Ross et al. (2014) argumenterer for, at dette kan have fordele, selvom det negligerer de ikke-motoriske symptomer. De beskriver, at motorisk debut opstår relativt robust, og at der er nogenlunde enighed om motoriske manifestationers natur og målingen af disse. I forhold til dette blev det netop i gennemgangen af kognitive forstyrrelser understreget, at der ikke er helt enighed om målingen af disse, og at der kan være inkonsistens mellem præstation på testning og funktion i hverdagen især for nedsat EF. Dette kunne tale for at vedholde en diagnose baseret alene på motoriske symptomer. På den anden side er der heller ikke enighed om en bestemt tærskel for, hvornår de motoriske symptomer er tydelige nok til at opnå 4 på den tidligere omtalte konfidensskala (Loy & McCusker, 2013).

Der er altså både argumenter for og imod en eventuel revision af de nuværende diagnosekriterier.

Det synes imidlertid vigtigt at huske, at symptomerne ved HD fremkommer og progredierer gradvist. Konceptet om diagnosetidspunkt og debut af symptomer kan antyde en falsk dikotomi mellem rask og syg (Ross et al., 2014). ”Diagnosedebut” i denne sammenhæng er et kunstigt skel eller konstruktion, som pålægges en kontinuerlig proces (Wild & Tabrizi, 2014).

3.7 Opsamling på kognitive forstyrrelser ved HD

Der kan være stor heterogenitet i mønstret af de kognitive forstyrrelser ved HD, og i hvorvidt de første sygdomsmanifestationer er kognitive, motoriske eller psykiatriske symptomer. En betydelig andel af genbærerne er kognitivt reducerede mange år før motorisk manifestation, hvorfor det debatteres, hvorvidt den kliniske diagnose i fremtiden også bør inkludere de ikke-motoriske symptomer.

De kognitive symptomer ved HD formodes at reflektere den tidlige degeneration af striatum og dysfunktion af de frontostriatale kredsløb, hvorfor funktioner relateret til præfrontal cortex er centrale. De kognitive symptomer progredierer gradvist, men en række studier peger på en acceleration op mod diagnosetidspunktet.

Den kognitive profil er i stor udstrækning præget af styringsproblemer, som er helt centrale for genbærernes adfærd og funktion i hverdagen og desuden også indvirker på en lang række mere basale kognitive funktioner, f.eks. hukommelse. Derudover er nedsat psykomotorisk tempo og nedsat genkendelse af negative emotioner også karakteristisk, hvor førstnævnte er et sensitivt mål til at følge sygdommens progression, og sidstnævnte menes at spille en afgørende rolle i genbærernes ændrede sociale adfærd.

En række studier understreger, at de kognitive forstyrrelser har en signifikant indvirkning på funktionsniveauet i hverdagen og sammen med adfærdsændringer medfører den største byrde på familien. Det kan af denne grund være vigtigt for både patienter og pårørende, at de første kognitive forstyrrelser identificeres. Der kan derpå tilrettelægges en hverdag og tages nødvendige forbehold, så patienten f.eks. kan blive i arbejde så længe som muligt, ophøre bilkørsel når dette bliver nødvendigt og få støtte af de sociale myndigheder (Larsen et al., 2015).

I næste afsnit belyses, hvordan de kognitive forstyrrelser typisk identificeres. I afsnittet vil der være særligt fokus på de to kognitive screeningsinstrumenter, der senere sammenlignes i specialets empiriske del.

4 Metoder til vurdering af kognitive forstyrrelser

Som nævnt i forrige afsnit er det vigtigt at identificere og løbende vurdere kognitiv forringelse hos HD genbærere. I tråd hermed peger Langbehn et al. (2007) på, at vurdering af de kognitive symptomer sammen med test af bl.a. motoriske symptomer kan anvendes i prognostisk øjemed og eventuelt bidrage til tidlig intervention.

HD genbærere har ofte begrænset indsigt (Ho et al., 2006), og omvendt har nogle symptomfri præmanifeste genbærere en tendens til at tro, at symptomerne allerede er startet pga. helt almindelige hændelser som at glemme nogens navn, tabe et glas eller være kort for hovedet. Dette fænomen kaldes ”symptom-hunting” og er helt naturligt hos personer, der har viden om, at de på et tidspunkt vil udvikle symptomer (Wild & Tabrizi, 2014). I begge tilfælde kan det være svært for patienterne selv at rapportere om f.eks. de kognitive symptomer, hvorfor det er vigtigt med et mere objektivt mål for dette.

En neuropsykologisk undersøgelse giver et grundigt og detaljeret billede af en patients kognitive funktionsniveau, inklusiv bevarede og skadede kognitive funktioner, og betragtes generelt som den gyldne standard til vurdering af kognitive forstyrrelser (Jørgensen & Hansen, 2009; Lerner, 2013).

I tolkningen af de enkelte testresultater medregnes en række faktorer, der kan have indvirkning på testpræstationen for at vurdere om resultaterne er indenfor forventet for den pågældende person.

Dette indebærer bl.a. demografiske faktorer som alder, begavelse og uddannelse, samt i ganske få tilfælde også køn og andre faktorer såsom psykiatriske symptomer og medicinering (Howieson et al., 2004).

En neuropsykologisk testning er dog dyr og tidskrævende, og ikke alle klinikker har adgang til en neuropsykolog, hvorfor kognitive screeningsinstrumenter anvendes i stor udstrækning til at identificere kognitiv reduktion og følge patienterne (Gluhm et al., 2013). Specialet har til formål at sammenligne anvendeligheden af to screeningsinstrumenter, Mini-Mental State Examination (MMSE) og Montreal Cognitive Assessment (MoCA), til HD. Disse instrumenter præsenteres i dette afsnit inklusiv fund fra eksisterende studier, der har sammenlignet disse til HD. Dette vil lægge op til den efterfølgende empiriske undersøgelse af MMSE og MoCAs anvendelighed til HD genbærere.

4.1 Kognitive screeningsinstrumenter

Som nævnt er en neuropsykologisk undersøgelse relativt dyr og tidskrævende, og ikke alle klinikker har adgang til en neuropsykolog. Derfor anvendes ofte korte kognitive screeningsinstrumenter til at identificere kognitive forstyrrelser og følge progressionen i disse. Præstationen på sådanne test vurderes typisk på baggrund af en samlet score, og der anvendes en såkaldt cut-off værdi til at skelne en afvigende præstation fra en normal (Jørgensen & Hansen, 2009).

4.2 Mini-Mental State Examination (MMSE)

MMSE er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument i Danmark og på verdensplan, og det anvendes som rutineundersøgelse ved demensudredning og generel kognitiv screening (Ismail et al., 2010).

MMSE blev oprindeligt udviklet af Folstein et al. (1975) til at måle sværhedsgraden af kognitiv forringelse samt registrere eventuelle ændringer over tid hos ældre mennesker. De daværende tilgængelige muligheder for kognitiv screening var ifølge Folstein og kolleger (1975) for tidskrævende. De påpegede, at mange ældre patienter ofte kun kan kooperere i kortere perioder ad gangen. På denne baggrund introducerede de MMSE, der skulle fungere som en simplificeret om end grundig kognitiv screening med væsentligt kortere administrationstid.

Testen kan administreres på 5-10 min. og indeholder en række korte, simple opgaver til belysning af forskellige kognitive funktioner, som anført i tabel 1, med en total score på 30 point for den fejlfrie præstation (Folstein et al., 2001; Folstein et al., 1975).

Tabel 1 - Oversigt over kognitive domæner og opgaver i MMSE

Kognitivt domæne	Opgave	Score
Orientering	Tid og sted	10
Episodisk hukommelse	Umiddelbar og forsinket genkaldelse af 3 ord	6
Koncentration	Seriell subtraktion (100-7)	5
Sprog	Benævnelse, gentagelse, læsning og skrivning	5
Praksis	Foldning af et ark papir efter instruktion	3
Visuelt-rumligt konstruktion	Kopiering af to overlappende femkanter	1

Da MMSE blev introduceret for 40 år siden, var den et stort fremskridt i forhold til de daværende tilgængelige screeningsinstrumenter. Instrumentet har været genstand for forskning og klinisk anvendelse lige siden og er således formentlig det grundigst validerede screeningsinstrument (Ismail et al., 2010). I litteraturen peges dog på flere begrænsninger. Det kritiseres bl.a. for at have lofteffekt, særligt hos individer med højt præmorbidt niveau eller høj uddannelse, hvilket kan medføre falsk negative præstationer, altså at individer fejlagtigt identificeres som kognitivt velbevarede (Mitchell, 2013). Desuden inkluderer instrumentet ingen items til undersøgelse af EF eller kompleks opmærksomhed (Ismail et al., 2010). Det noteres også, at en række items på MMSE er stærkt influeret af alder, uddannelsesniveau og etnicitet.

Disse faktorer er formentlig medvirkende til, at MMSE anses for at have høj sensitivitet for moderat-svær kognitiv forringelse men lav sensitivitet for let kognitiv forringelse (Mitchell, 2013; Tombaugh & McIntyre, 1992).

Nogle af disse begrænsninger har bl.a. ført til udviklingen af MoCA.

4.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MoCA er et nyere screeningsinstrument fra 2005, der blev udviklet for at imødekomme nogle af de ovennævnte begrænsninger ved MMSE, med fokus på at identificere personer med MCI, som ofte vil præstere indenfor normalområdet på MMSE (Nasreddine et al., 2005). For at opnå dette har der i udviklingen af MoCA været fokus på bedre mål for EF og inklusion af mere udfordrende hukommelses- og sprogtest. Disse forbedringer skulle bl.a. mindske risikoen for lofteffekt (Damian, 2012).

MoCA kan administreres på 10 minutter, og der gives 30 point for den fejlfrie præstation. Instrumentet indeholder en række opgaver til belysning af forskellige kognitive funktioner som anført i tabel 2. Ved scoringen af MoCA tilføjes 1 point, hvis patienten har <12 års uddannelse, såfremt der scores <30 point (Nasreddine et al., 2005).

Tabel 2 - Oversigt over kognitive domæner og opgaver i MoCA

Kognitivt domæne	Opgave	Score
Episodisk hukommelse	Sen genkaldelse af 5 ord	5
Visuelt-rumlig konstruktion	Kopiering af kubus Urskivetest	4
Eksekutive funktioner	Kort udgave af Trail Making Test B Bogstavstyret ordmobilisering Abstraktion	4
Opmærksomhed	Talspændvidde forfra (5 tal) og bagfra (3 tal) Auditory motor attention (vedvarende opmærksomhed og respons hæmning) Seriel subtraktion (100-7)	6
Sprog	Benævnelse af 3 dyr Gentagelse	5
Orientering	Tid og sted	6

Nasreddine et al. (2005) sammenlignede MoCA og MMSE og fandt, at MoCA havde højere sensitivitet for både MCI og let AD, mens MMSE havde marginalt højere specificitet, som dog var høj for begge instrumenter. Især for identifikationen af MCI var MoCA markant bedre med en sensitivitet på 90% over for MMSEs på bare 18%. Ifølge forfatterne selv kunne det således bekræftes, at MoCA overvinder nogle af kritikpunkterne ved MMSE og opnår langt bedre sensitivitet for lettere kognitiv forringelse. De foreslår, at MoCA er overlegen til MCI og let demens, mens MMSE er mere velegnet ved vurdering af sværere stadier af demens.

I tråd med dette har Damian (2012) fremhævet, at MoCA er blevet fremlagt som et instrument, der er tilstrækkeligt sensitivt til at identificere MCI, og tilmed så bredt funderet, at det kan identificere både AD og andre demensformer med forskellige kognitive profiler, i hvert fald i screeningsøjemed.

4.4 Sammenligning af MMSE og MoCA til HD genbærere

Det er blevet foreslået, at MoCA egner sig bedre til screening af kognitive forstyrrelser ved HD end MMSE, fordi førstnævnte, som ovenfor beskrevet, har højere sensitivitet for let kognitiv forringelse og desuden inkluderer test af EF og opmærksomhed (Mickes et al., 2010). I tråd hermed har Folstein (1998) selv anerkendt, at MMSE har begrænset sensitivitet over for svigt relateret til

frontale og subkortikale forandringer, hvilket som nævnt netop ses ved HD. Desuden antages det, at MoCA generelt er mere kognitivt krævende end MMSE, hvilket understreges ved, at både raske kontrolpersoner, MCI-patienter og personer med demens scorer relativt lavere på MoCA sammenlignet med MMSE (Nasreddine et al., 2005).

I følgende præsenteres fund fra eksisterende studier, der har sammenlignet MMSE og MoCA til HD genbærere.

4.4.1 Eksisterende studiers fund

Så vidt jeg ved har kun 3 studier sammenlignet MMSE og MoCA til HD genbærere (Gluhm et al., 2013; Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010).

Videnovic et al. (2010) var det første studie der undersøgte MoCA til HD. De sammenlignede 53 manifeste genbæreres præstationer på MMSE og MoCA og undersøgte, hvor mange patienter der blev vurderet kognitivt forringede ved bestemte cut-off værdier. De fandt, at MoCA konsekvent identificerede flere som kognitivt forringede ved de valgte cut-off værdier, hvilket ikke synes overraskende, da MoCA, som nævnt ovenfor, generelt er sværere end MMSE – også for raske personer. De konkluderede på den baggrund, at MoCA formentlig er overlegen ift. MMSE til at identificere kognitiv forringelse ved HD. I studiet anvendtes bestemte cut-off værdier uden kendskab til, hvorvidt disse er egnede til en HD-population, hvilket synes at være en væsentlig begrænsning. En anden afgørende begrænsning er, at der ikke inkluderes nogen rask kontrolgruppe, og det er således uvist, hvordan instrumenterne ville have klassificeret kognitivt raske.

Mickes et al. (2010) inkluderede 39 manifeste genbærere (let-moderat) og 73 raske kontrolpersoner. I dette studie blev både total score og specifikke domæner undersøgt. Der blev anvendt receiver operating characteristic (ROC) analyser (nærmere beskrevet og anvendt i specialets empiriske del) til at undersøge, hvor godt hvert instrument kunne skelne mellem HD genbærere og kontroller. MoCA blev fundet overlegen på total score, visuospatiale funktioner, sprogfunktion, hukommelse og eksekutive funktioner/opmærksomhed, mens MMSE var overlegen på orientering. Det blev på denne baggrund konkluderet, at MoCA formentlig er at foretrække frem for MMSE til måling af let-moderat kognitiv forringelse ved HD.

Det nyeste studie af Gluhm et al. (2013) sammenlignede instrumenterne hos 104 manifeste genbærere (let, moderat og svær). De undersøgte også både total scores og 5 domænespecifikke scores og sammenlignede med 100 raske kontrolpersoner. I studiet fandt de signifikante forskelle på

HD genbærerne (uanset sværhedsgrad) og de raske kontrolpersoners præstationer på både MMSE og MoCA for total scores og næsten alle domænespecifikke scores. De konkluderede derfor, at begge instrumenter var anvendelige til HD.

Således har 2 studier fundet, at MoCA ser ud til at være overlegen, mens det største studie ikke fandt nogen forskel på de to screeningsinstrumenter. Fundene fra de eksisterende studier er altså ikke helt konsistente, men studierne anvendte også forskellig metodologi. En generel begrænsning ved de 3 eksisterende studier er, at de ikke anvendte nogen form for gylden standard i vurderingen af instrumenterne, hvilket kan være en afgørende begrænsning for tolkningen af resultaterne.

De to sidstnævnte studier undersøgte, om der var forskel på raske kontroller og HD genbæreres præstationer formentlig med antagelsen om, at grupperne med manifest HD var kognitivt reducerede og derfor bør score lavere på instrumenterne end kontrollerne. Men som det blev noteret tidligere, er der stor variation i symptomprofiler, og nogle genbærere bliver først kognitivt reducerede relativt sent i forløbet. Det virker derfor afgørende at kunne sammenligne instrumenterne op mod en gylden standard for, hvorvidt der faktisk er kognitiv reduktion eller ej.

Et fjerde studie af Bezdicek et al. (2013) har valideret MoCA til HD netop med inddragelse af neuropsykologisk testning som gylden standard. Ved en cut-off på 26 havde MoCA en sensitivitet på 94% og specificitet på 84%, hvorfor de konkluderede, at MoCA er et brugbart instrument til HD. Kohorten var ganske lille (N=20 HD genbærere), men fundet antyder alligevel, at MoCA er velegnet til HD. Studiet undersøgte dog udelukkende MoCA og kan derfor ikke bidrage til sammenligningen af MoCA og MMSE til HD.

På baggrund af de få eksisterende studier synes der ikke at være noget sikkert belæg for, at MoCA kan foretrækkes frem for MMSE. Studierne bærer dog præg af relativt små kohorter og mangel på en gylden standard.

I populationer der til en vis grad kan sammenlignes med HD, peger flere studier på, at MoCA er overlegen til identifikation af kognitiv reduktion sammenlignet med MMSE. Nazem et al. (2009) fandt, at næsten halvdelen af Parkinsons patienter med en normal MMSE score var kognitivt forringede på MoCA. De foreslog derfor, at MoCA formentlig er mere sensitiv end MMSE til at identificere kognitiv reduktion ved Parkinsons sygdom, hvilket også bekræftes af andre studier (Gill et al., 2008; Hoops et al., 2009; Zadikoff et al., 2008). Samme tendens er fundet hos patienter med kognitiv reduktion grundet vaskulære forandringer (Dong et al., 2010; Pendlebury et al., 2010; Xu et al., 2014). Sådanne fund antyder, at MoCA er mere sensitiv end MMSE til sygdomme med involvering af de subkortikale-frontale områder. Der synes derfor fortsat grund til at antage, at MoCA også egner sig bedre til HD end MMSE, på trods af eksisterende studiers blandede fund.

Gennemgangen af de eksisterende studier understreger en mangel på studier baseret på neuropsykologisk testning. Desuden har ingen af de eksisterende studier inkluderet præmanifeste genbærere, selvom kognitive forstyrrelser kan opstå mange år før diagnosetidspunkt. Følgende empiriske undersøgelser vil imødekomme disse aspekter, og det er håbet, at studiet kan bidrage med relevant viden om anvendeligheden af MMSE og MoCA til HD.

DEL 2 Empirisk undersøgelse

5 En sammenligning af MMSE og MoCA til identifikation af kognitiv forringelse hos Huntingtons genbærere

5.1 Introduktion til den empiriske undersøgelse

I specialets del 1 blev det belyst, at kognitiv forringelse ofte er et af de tidligste og mest invaliderende symptomer ved HD. Forskningslitteraturen viser, at de kognitive symptomer har stor indflydelse på patienternes funktionsniveau og livskvalitet i hverdagen. Derfor er screening og løbende evaluering af kognitive funktioner vigtigt.

En grundig neuropsykologisk testning ville være det optimale til evaluering af patienternes kognitive funktionsniveau, men en sådan undersøgelse er tidskrævende, og langt fra alle klinikker har adgang til en neuropsykolog. Derfor kan det i mange tilfælde være nødvendigt og fordelagtigt at anvende korte screeningsinstrumenter til vurdering af de kognitive symptomer.

Del 2 af dette speciale indeholder en empirisk undersøgelse, der har til formål at sammenligne anvendeligheden af de to tidligere beskrevne kognitive screeningsinstrumenter (MMSE og MoCA), til at identificere kognitiv forringelse hos danske HD genbærere.

MMSE er udvalgt, da det er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument (Ismail et al., 2010). Men som nævnt har MMSE flere begrænsninger, deriblandt lofteffekt og udeladelse af items til undersøgelse af EF og kompleks opmærksomhed (Cullen et al., 2007; Ismail et al., 2010; Mickes et al., 2010) og derfor begrænset sensitivitet over for frontale og subkortikale forandringer. Som belyst i del 1 ligger den primære patologi ved HD netop i de subkortikale regioner, og de første kognitive tegn hos HD-genbærere er typisk en påvirkning af bl.a. EF (Montoya et al., 2006).

MoCA er udvalgt, da der i dette instrument er inddraget items til undersøgelse af flere forskellige kognitive domæner end MMSE, bl.a. EF. Desuden har MoCA en større spændvidde af sværhedsgrad og skulle derfor kunne opfange mere subtile kognitive svigt (Nasreddine et al., 2005). På denne baggrund findes det relevant at sammenligne anvendeligheden af netop disse to screeningsinstrumenter til opdagelse af kognitiv forringelse hos patienter med HD.

Formålet med nærværende studie er ikke at undersøge, om screeningsinstrumenterne kan fungere som substitut til en neuropsykologisk undersøgelse. Begge instrumenter er korte og hurtige screeninger, og der er ikke forventning om, at disse skal kunne anvendes i stedet for en grundigere neuropsykologisk undersøgelse. Studiet har til formål at undersøge, om ét af screeningsinstrumenterne er at foretrække frem for det andet, til situationer, hvor der ikke er tid eller adgang til en neuropsykologisk undersøgelse. Undersøgelsen er relevant i forskningssammenhæng, men har især klinisk relevans, da kognitive screeningsinstrumenter anvendes i stor udstrækning, både til at opdage kognitive svigt, men også til at følge patienterne og progressionen i de kognitive symptomer.

Grundet ovenstående overvejelser er det hypotesen, at MoCA vil være mere sensitiv til at identificere kognitiv forringelse hos HD genbærere end MMSE.

5.2 Metode

Den empiriske undersøgelse i dette speciale er baseret på allerede indsamlet data. 106 danske HD genbærere og 40 raske kontrolpersoner har gennemført en neurologisk undersøgelse, en psykiatrisk vurdering samt en neuropsykologisk undersøgelse (foretaget af læge Tua Vinther-Jensen og neuropsykolog Ida Unmack Larsen på Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet) (Vinther-Jensen et al., 2014).

5.2.1 Deltagere

Deltagerne blev rekrutteret fra januar 2012 til marts 2013 fra Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet.

Deltagerne i studiet havde en CAG-repeat length på ≥ 39 , en MMSE score på ≥ 24 og en MoCA score på ≥ 19 . Eksklusionskriterier var aktuelt alkoholoverforbrug (>21 genstande/uge), aktuelt misbrug af CNS-aktive stoffer, betydende anden neurologisk lidelse, aktiv kræftsygdom, psykiatriske lidelser, der influerer på deltagerens evne til at kooperere ved undersøgelserne, samt

andet modersmål end dansk. Alle deltagere havde været igennem genetisk rådgivning og kendte på forhånd egen genbærerstatus.

5.2.1.1 Grupper:

De inkluderede HD-genbærere (N=106) blev på baggrund af UHDRS-motor (Huntington Study Group, 1996) inddelt i to grupper: præmanifeste genbærere (UHDRS-motor ≤ 5) (N=51) og manifeste genbærere (UHDRS-motor > 5) (N=55). Dette er en konservativ grænseværdi, der blev valgt for at sikre, at de præmanifeste genbærere slet ingen motoriske manifestationer havde. Inddelingen er udelukkende baseret på de motoriske symptomer, da den kliniske diagnose for HD fortsat er fokuseret på disse.

Derudover blev der inkluderet en rask kontrolgruppe (N=40). Denne består af individer, der ved gentest blev fundet negative for HD, men hvis mor eller far er/var genbærere.

5.2.2 Kognitive screeningsinstrumenter

5.2.2.1 Mini-Mental State Examination

MMSE blev gennemgået i afsnit 4.3. og er vedlagt i specialets bilag 1.

5.2.2.2 Montreal Cognitive Assessment

MoCA blev gennemgået i afsnit 4.4. og er vedlagt som bilag 2.

5.2.3 Andre test

5.2.3.1 Unified Huntington's Disease Rating Scale

UHDRS er et omfattende instrument, udviklet af The Huntington Study Group, til at undersøge og måle de kliniske symptomer ved HD (Huntington Study Group, 1996). Det inkluderer skalaer til måling af forringelse eller forandringer i motoriske funktioner, kognition, adfærd og funktionsniveau. Motorskalaen, UHDRS-motor (også beskrevet i afsnit 2.4.), går fra 0-124, hvor 0 indikerer ingen motoriske symptomer. Den inkluderer standardiserede vurderinger af forskellige aspekter ved HD-relaterede motoriske symptomer, såsom øjenbevægelser, tale, chorea, dystoni, bradykinesi og gangfunktion.

5.2.3.2 *Hamilton Rating Scale for Depression-17*

Hamilton Rating Scale for Depression-17 (HAM-D₁₇) (Hamilton, 1960, 1967) er et interviewbaseret instrument til måling af sværhedsgraden af depression. Instrumentet administreres som et semi-struktureret interview og tager cirka 20-30 minutter at gennemføre. Skalaen dækker 17 symptomområder, inklusiv bl.a. nedsat stemningsleje, skyldfølelse og indsovningsbesvær. Nogle symptomer scores på en 3-trinsskala (0-2) og andre på en 5-trinsskala (0-4), hvor 0 svarer til fravær af symptomet. Bech (2005) anbefaler følgende klassifikation af HAM-D₁₇ scoreintervaller baseret på ICD-10 depressionsgrader: Tvivlsom depression (8-12), Let depression (13-17), Moderat depression (18-24) og Middelsvær til svær depression (25-52).

5.2.4 Neuropsykologisk undersøgelse

Alle deltagere har gennemført en neuropsykologisk undersøgelse (udført af neuropsykolog Ida Unmack Larsen). På baggrund af denne undersøgelse blev det for hver deltager vurderet, om personen var kognitiv reduceret eller ikke. Denne vurdering anvendes som sammenligningsgrundlag i analyserne af de to screeningsinstrumenters diskrimination af kognitiv reduktion vs. ikke kognitiv reduktion.

5.2.4.1 *Estimering af præmorbidit niveau*

Det præmorbidite intellektuelle niveau blev målt med Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) ordforråd (Wechsler, 1955), samt Danish Adult Reading Test (DART), den danske udgave af the National Adult Reading Test (Nelson & O'Connell, 1978). Det præmorbidite niveau blev estimeret ud fra disse test, samt alder og uddannelsesniveau. Denne metode er i overensstemmelse med studier, der viser, at en kombination af test og demografiske variable er den mest valide metode til estimering af det præmorbidite kognitive niveau (O'Carroll, 1995).

Deltagernes uddannelsesmæssige score blev beregnet på baggrund af antal skoleår og erhvervsuddannelse. Antal skoleår: Antal afsluttede år i grundskole og ungdomsuddannelse (max 12). Erhvervsuddannelse opgjort i en værdi fra 1-5: 1: Ingen uddannelse, 2: Specialarbejder, 3: Faglært, 4: Længere teoretisk uddannelse og 5: Akademisk uddannelse. Variablen for uddannelsesniveau er summen af antal skoleår og værdien for erhvervsuddannelse (i alt max 17) (Mortensen & Gade, 1993).

5.2.4.2 Neuropsykologiske test

De neuropsykologiske test blev inddelt i 4 domæner: Hukommelse, Psykomotorisk tempo/Opmærksomhed, Eksekutive funktioner og Visuospatiale funktioner.

1. Hukommelse

Listeindlæring med selektiv påmindelse (Buschke & Fuld, 1974):

Denne opgave består af fri genkaldelse af en ordliste på 10 ord. Første gang oplæses hele ordlisten for deltageren, der derefter skal nævne så mange ord fra listen som muligt. I de efterfølgende forsøg oplæses kun de ord, som deltageren ikke huskede ved det umiddelbart foregående forsøg. Der fortsættes indtil deltageren gengiver alle 10 ord i 2 konsekutive forsøg, dog maksimalt 10 gange i alt. Til analyserne blev anvendt total antal fejl.

Genkaldelse af Reys komplekse figur (Meyers & Meyers, 1995):

Deltageren bliver bedt om at gengive så meget som muligt af Reys komplekse figur (se instruktion nedenfor) ud fra hukommelsen. Denne gengivelse udføres 3 minutter efter kopieringen. Ud fra samme scoringssystem som ved kopieringen gives max 36 point.

2. Psykomotorisk tempo/Opmærksomhed

Trail Making Test (TMT) A og B (Reitan, 1955)

TMT A:

Deltageren bliver bedt om, med en blyant, at forbinde cirkler med tal i korrekt numerisk rækkefølge fra 1-24. Testen inkluderer en kort prøveopgave, som anvendes til at se, om deltageren har forstået instruktionen. Derefter påbegyndes den egentlige opgave. Tidsforbrug blev anvendt til analyserne.

TMT B:

Patienten bliver bedt om, med en blyant, at forbinde cirkler skiftende imellem tal i numerisk rækkefølge og bogstaver i alfabetisk orden. Den korrekte rækkefølge er således som følger: 1-A-2-B-3-C osv. op til 13. Denne udgave inkluderer ligeledes en prøveopgave, der gennemføres inden den rigtige opgave. Tidsforbrug blev anvendt til analyserne.

Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1982).

Testen indebærer en simpel udskiftningsopgave, hvor patienten, ud fra en kodningsnøgle med 9 forskellige tal-symbol-par, skal parre bestemte tal med bestemte abstrakte symboler. Patienten får 90 sekunder til at udfylde de korrekte tal i en række tomme felter parret med de abstrakte symboler

og bliver bedt om at arbejde så hurtigt som muligt, men uden fejl. Antallet af korrekte responsvar noteres.

3. Eksekutive funktioner

Stroop (100 items) (Stroop, 1935)

Dette er en 100-ords-udgave af Strooptesten. Den består af 3 dele: først en simpel læseopgave, en farvebenævnelsesopgave, samt en interferensopgave. I interferensopgaven er der inkongruens mellem navnet på farven (det skrevne ord) og blækfarven. Der kunne således f.eks. være skrevet rød, men med blå blækfarve. I denne inkongruente udgave blev deltagerne bedt om at benævne blækfarven og ignorere det skrevne ord. Deltagerne blev instrueret i at gennemføre opgaven så hurtigt som muligt og at rette eventuelle fejl. Kun tidsforbruget ved interferensopgaven blev anvendt til analyser.

Ordmobilisering (dyr, A-ord og S-ord) (Lezak et al., 2004d).

Dyr (Kategoristyret): Deltagerne bliver bedt om at nævne så mange dyrenavne som muligt på 1 minut. Antal korrekte ord blev anvendt til analyser.

A-ord og S-ord (Bogstavstyret): Deltagerne bliver bedt om at producere så mange ord som muligt på 1 minut, med begyndelsesbogstaverne A og S. Først 1 minut kun med A-ord, derefter 1 minut kun med S-ord. I instruktionen blev det understreget, at deltageren må benævne alle danske ord, undtagen egennavne, dvs. ord der skrives med stort bogstav. Antal korrekte ord blev anvendt til analyser.

4. Visuospatiale funktioner

Kopiering af Reys komplekse figur (Meyers & Meyers, 1995)

Testen består af en simpel kopieringsopgave, men Reys figur er kompleks og med mange detaljer. Deltageren bliver bedt om at aftegne figuren så præcist som muligt. Det nævnes ikke, at deltageren senere vil blive bedt om at genkalde figuren. Der gives 36 point for en korrekt aftegnet figur og fratrækkes point, hvis delelementer udelades, er forvrængede eller forkert placeret.

Ravens Progressive Matricer (Raven, 2003)

Denne test er en udgave af en klassisk matriceopgave, hvor deltageren får vist et mønster, hvor en del mangler. Deltageren skal regne ud, hvilken af 8 mulige figurer, der korrekt fuldfører mønstret. Opgaven består af 12 mønstre, og antal korrekte svar anvendes til analyser.

Blokmønstre (modificeret udgave, P. Bruhn) (Mortensen & Gade, 1993).

Deltageren får udleveret nogle klodser, der er røde og hvide og kan lægges i forskellige mønstre. Deltageren bliver bedt om at lægge nogle bestemte foreviste mønstre med klodserne. Der vises i alt 12 mønstre i stigende sværhedsgrad. Ved et tidsforbrug over 90 sekunder vises det næste mønster. Antal korrekt udførte oplægninger indenfor tidsfristen anvendes til analyser.

5.2.4.3 Klassifikation af kognitiv reduktion

Til vurderingen af eventuel kognitiv reduktion blev anvendt normative data baseret på 80 aldersmatchende, raske personer, fra en database på Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet. For hver test blev der genereret forventede scores, estimeret ud fra en regressionsanalyse der inkluderede alder, uddannelsesniveau, WAIS ordforråd og DART. For hver person blev differencen mellem dennes forventede score og den observerede score anvendt til at vurdere forringelse for hver enkelt neuropsykologiske test (Vogel et al., 2011). En score i de laveste 10% blev kategoriseret som forringet på baggrund af regressionsanalysen.

For hver deltager blev kognitiv reduktion vurderet ud fra følgende kriterier:

Kognitiv reduktion, hvis:

- a. 4 (eller flere) testpræstationer blev kategoriseret som forringet.
- b. Alle testpræstationer indenfor et domæne (undtagen psykomotorisk tempo/ opmærksomhed) blev kategoriseret som forringede.
- c. Præstationer på alle test i domænet psykomotorisk tempo/opmærksomhed blev kategoriseret som forringede, og hvis mindst én anden testpræstation var forringet.

Hvis et eller flere af disse kriterier blev mødt, blev deltageren vurderet kognitivt reduceret (Vinther-Jensen et al., 2014).

5.3 Statistiske analyser

Alle data er analyseret i IBM SPSS version 22.0.

Data blev indledningsvist analyseret med Kolmogorov-Smirnov test, der viste en afvigelse fra antagelsen om normalfordeling. Grundet denne afvigelse blev alle signifikante fund analyseret og bekræftet med Kruskal-Wallis og Mann-Whitney U non-parametriske test. Alle signifikante fund blev ligeledes fundet signifikante med disse test, og det blev derfor besluttet at præsentere

værdierne fra analyserne med parametriske test, da disse er mere robuste og tillader flere analysemuligheder. Varianshomogenitet blev kontrolleret med Levene's test. I de test, hvor denne var signifikant, blev der korrigeret med Welch's t test for unequal variances. I samtlige analyser blev $p \leq 0,05$ anvendt som signifikansniveau.

Der blev lavet gruppesammenligninger af demografiske og kliniske variable med en envejs variansanalyse (ANOVA) og med Dunnett post hoc t test (2-sidet). Dunnett t test behandler én gruppe som kontrolgruppe og sammenligner de andre grupper med denne, samt korrigerer for multiple sammenligninger. Samme test blev anvendt til gruppesammenligninger af scores på henholdsvis MMSE og MoCA. Her blev desuden foretaget en kovariansanalyse med alder, uddannelsesniveau, DART, ordforråd og HAM-D₁₇ som kovariater.

Derefter blev der foretaget en række analyser med det formål at undersøge MMSE og MoCAs anvendelse til at identificere kognitiv reduktion hos HD-genbærere. Her blev klassifikationen fra den neuropsykologiske undersøgelse anvendt som gylden standard for, hvorvidt hver enkelt deltager var kognitivt reduceret eller ej. Først blev der foretaget en sammenligning af kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede deltageres præstationer på MMSE og MoCA, inden for hver gruppe. Disse sammenligninger blev udført med independent samples t test. Her blev ligeledes foretaget en kovariansanalyse med samme variable som nævnt ovenfor. Dernæst blev det udregnet, hvor stor en procentdel af de kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede deltagere, der scorede inden for definerede intervaller på henholdsvis MMSE og MoCA.

Til sidst blev deltagerne slået sammen til én gruppe for at foretage analyser af screeningsinstrumenternes nøjagtighed til diagnosticering af kognitiv reduktion hos alle HD-genbærere, uanset motoriske symptomer, samt identifikation af kognitivt velbevarede raske kontrolpersoner. Til dette blev der anvendt analyser, der anbefales til studier af diagnostiske tests nøjagtighed (Florkowski, 2008). På baggrund af disse anbefalinger blev der foretaget receiver operating characteristic (ROC) analyser inklusiv area under the curve (AUC) (95% konfidensinterval) for hvert instruments diskriminansvaliditet for diagnosticering af kognitiv reduktion vs. ingen kognitiv reduktion. AUC, sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV), negativ prædiktiv værdi (NPV) og procent korrekt diagnosticerede blev ligeledes udregnet for hvert instrument. Den optimale screenings-cut-off (ideel til opdagelse af reduktion) blev defineret som den laveste værdi, der opnåede en sensitivitet og NPV >80%, og den optimale diagnostiske cut-off (ideel til udelukkelse af reduktion) blev defineret som den højeste værdi, der opnåede en specificitet og PPV >80%.

5.4 Resultater

5.4.1 Baggrundsvariable

Tabel 3 - Oversigt over demografiske og kliniske variable

	Raske Kontroller N= 40	Præmanifeste Genbærere N= 51	Manifeste Genbærere N= 55
Køn (m/k)	18/22	30/21	32/23
Alder	41,68 (20-68)	36,31 (20-54)*	51,11 (24-75)**#
Uddannelse	14,30 (10-17)	13,78 (10-17)	12,87 (8-17)*
DART^a	27,08 (13-44)	23,73 (7-38)	23,16 (1-41)*
Ordforråd (WAIS^b)	60,35 (28-78)	56 (24-78)	54,71 (23-74)*
CAG-repeats	19,28 (17-26)	42,22 (39-48)**	43,29 (40-53)**
UHDRS-motor^c	0,45 (0-4)	1,86 (0-5)	21,35 (6-41)**#
HAM-D₁₇^d	2,98 (0-22)	4,51 (0-26)	5,85 (0-17)*

Data er præsenteret som gennemsnit (spændvidde)

*Signifikant forskellig fra raske kontroller med p-værdi $\leq 0,05$

** signifikant forskellig fra raske kontroller med p-værdi $< 0,001$

#signifikant forskellig fra præmanifeste genbærere med p-værdi $< 0,001$

^aDanish Adult Reading Test, ^bWechsler Adult Intelligence Scale, ^cUnified Huntington's Disease Rating Scale Total Motor Score, ^dHamilton Rating Scale for Depression-17

Tabel 3 viser, at der er signifikante forskelle på alle demografiske og kliniske variable, fraset køn, imellem manifeste genbærere og raske kontroller. Det ses også, at de manifeste genbærere er signifikant ældre og har en signifikant højere UHDRS-motor score end de præmanifeste genbærere. Derudover er de præmanifeste genbærere signifikant yngre end de raske kontroller. Det fremgår desuden af tabellen, at spændvidden på DART for de manifeste genbærere er 1-41. Kun en enkelt person scorerede 1 på DART og da han havde et ordforråd indenfor forventet, blev det vurderet, at han kunne inkluderes i analyserne på trods af den lave DART-score. Udover denne person, scorede ingen deltagere < 7 på DART. Variansanalysen af demografiske- og kliniske variable viser altså en række signifikante forskelle grupperne imellem, hvilket der tages højde for i følgende analyser.

5.4.2 Præstationer på MMSE og MoCA

Tabel 4 - Testpræstationer på MMSE og MoCA i de tre grupper

	Raske kontroller	Præmanifeste genbærere	Manifeste genbærere
MMSE (Max 30)	29,35 (0,86)	29,29 (0,86)	28,05 (1,55)* [#]
MoCA (Max 30)	27,93 (1,51)	28,0 (1,79)	25,31 (2,4)* [#]

Data er præsenteret som gennemsnit (standardafvigelse)

*Signifikant forskellig fra raske kontroller med en p-værdi <0,001

[#]Signifikant forskellig fra præmanifeste genbærere med en p-værdi <0,001

Tabel 4 viser en sammenligning af de tre gruppers præstationer på MMSE og MoCA. Af denne tabel fremgår det, at de manifeste genbærere scorer signifikant lavere end de to andre grupper på både MMSE og MoCA. Der findes ingen signifikant forskel på, hvordan de præmanifeste og de raske kontroller præsterer på de to test. Efter en kovariansanalyse med alder, uddannelsesniveau, DART, ordforråd og HAM-D₁₇ som kovariater forblev ovenstående fund signifikante for MMSE (signifikant forskellig fra raske kontroller $p=0,002$ og præmanifeste $p<0,001$) og MoCA (signifikant forskellig fra raske kontroller og præmanifeste, $p<0,001$).

5.4.3 Anvendelse af MMSE og MoCA til at identificere kognitiv reduktion

På baggrund af en neuropsykologisk undersøgelse blev alle deltagere og raske kontrolpersoner klassificeret som kognitivt reduceret eller ikke kognitivt reduceret. Følgende analyser tager udgangspunkt i denne inddeling. I den raske kontrolgruppe blev 5% af personerne (2 personer ud af N=40) klassificeret som kognitivt reducerede. Dette svarer til, hvad der kan forklares ud fra normalvariansen. De er dog fortsat medtaget i følgende analyser, da det både er interessant, om MMSE og MoCA korrekt kan identificere kognitiv reduktion hos HD-genbærere, men også, om de kan identificere de kognitivt velbevarede raske kontroller. Der foretages ingen analyser, hvor de kognitivt reducerede raske kontroller indgår som separat gruppe, da dette ikke ville være validt grundet gruppens størrelse (N=2).

Tabel 5 – Sammenligning af kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede deltageres præstationer på MMSE og MoCA, inden for grupperne raske kontroller, præmanifeste genbærere og manifeste genbærere.

	Raske kontroller		Præmanifeste genbærere		Manifeste genbærere	
	Kognitiv reduktion		Kognitiv reduktion		Kognitiv reduktion	
	JA (N=2)	NEJ (N=38)	JA (N=7)	NEJ (N=44)	JA (N=42)	NEJ (N=13)
MMSE (Max 30)	28,5 (2,12)	29,39 (0,79)	29,6 (0,55)	29,3 (0,89)	27,9 (1,58)	28,5 (1,39)
MoCA (Max 30)	26 (1,41)	28,03 (1,46)	27,9 (1,57)	28,0 (1,84)	24,8 (2,27)*	27,0 (2,04)

Data er præsenteret som gennemsnit (standardafvigelse)

*Signifikant forskellig fra ikke kognitivt reducerede manifeste genbærere med en p-værdi $\leq 0,05$

Tabel 5 viser, at de kognitivt reducerede manifeste genbærere scorer signifikant lavere end de ikke kognitivt reducerede manifeste genbærere på MoCA. Denne forskel findes ikke på MMSE. Ingen af instrumenterne viser signifikante forskelle inden for den præmanifeste gruppe ved sammenligning af deltagere med og uden kognitiv reduktion. Efter en kovariansanalyse, med alder, uddannelsesniveau, DART, ordforråd og HAM-D₁₇ som kovariater, forblev ovenstående fund signifikant ($p=0,01$).

Tabel 6 – Andelen af kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede raske kontroller og præmanifeste og manifeste genbærere, der scorer i intervallerne let kognitiv reduktion og normal på MMSE og MoCA.

	Raske kontroller		Præmanifeste genbærere		Manifeste genbærere	
	Kognitiv reduktion		Kognitiv reduktion		Kognitiv reduktion	
	JA (N=2)	NEJ (N=38)	JA (N=7)	NEJ (N=44)	JA (N=42)	NEJ (N=13)
MMSE^a						
24-26 (let)	(N/A)*	0%	0%	2%	17%	8%
27-30 (normal)	(N/A)*	100%	100%	98%	83%	92%
MoCA^b						
18-25 (let)	(N/A)*	3%	14%	2%	62%	15%
26-30 (normal)	(N/A)*	97%	86%	98%	38%	85%

^a Intervaller er baseret på anbefaling til cut-off for let kognitiv reduktion baseret på patienter med MCI- og Alzheimers sygdom, da det ikke har været muligt at finde anbefalinger til HD-patienter (Folstein et al., 2001)

^b Intervaller er baseret på anbefaling af optimal cut-off for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD patienter (Bezdicek et al., 2013)

*Udregning vil ikke være valid, da N=2.

I Tabel 6 er udregnet, hvor stor en andel af deltagerne fra de 3 grupper med og uden kognitiv reduktion, der scorede inden for intervallerne let kognitiv reduktion og normal kognition. Intervallerne på MMSE er inddelt efter cut-off for skellen mellem let kognitiv reduktion og normal (26/27) som anbefalet i Folstein et al. (2001). Denne er baseret på raske kontroller, samt patienter med MCI og AD. Det var ikke muligt at finde anbefalinger baseret på HD-patienter. Intervallerne på MoCA er baseret på Bezdicek et al. (2013), som anbefaler 25/26 som den optimale cut-off for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD-patienter. Dette stemmer også overens med den originale anbefalede cut-off til diagnosticering af MCI (Nasreddine et al., 2005).

I tabellen ses, at MoCA korrekt diagnosticerer 68% af de kognitivt reducerede manifeste genbærere, mens MMSE kun diagnosticerer 17% af denne gruppe. MoCA viser sig altså her at være mere sensitiv over for kognitiv reduktion hos HD-patienter end MMSE. I den præmanifeste gruppe bliver 86% af de kognitivt reducerede falskt klassificeret inden for normalområdet på MoCA og tilsvarende 100% på MMSE. Begge test diagnosticerer altså bedre i den manifeste gruppe sammenlignet med den præmanifeste. Begge test har god identifikation af de kognitivt velbevarede raske kontrolpersoner, hvor MMSE identificerer 100% og MoCA identificerer 97%.

Opsamling

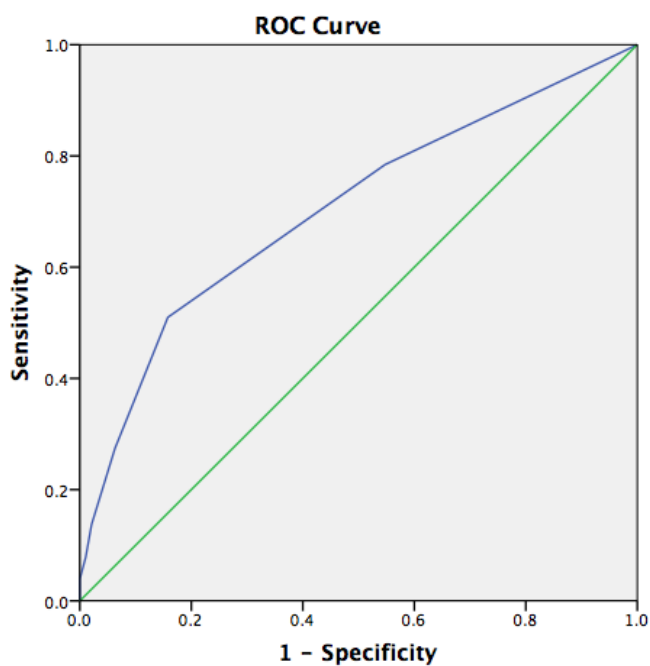
Dataanalyserne har indtil nu vist, at de manifeste genbærere scorer signifikant lavere på MMSE og MoCA end de to andre grupper. Inden for den manifeste gruppe scorer de kognitivt reducerede signifikant lavere end de ikke kognitivt reducerede på MoCA, mens denne forskel ikke findes på MMSE. Ud fra tabellen over procentvise andele af deltagere, i definerede intervaller på screeningsinstrumenterne, er det fundet, at MoCA korrekt diagnosticerer betydeligt flere deltagere med kognitiv reduktion end MMSE, mens begge test korrekt identificerer de kognitivt velbevarede raske kontroller. Samlet tyder det altså på, at MoCA er bedre end MMSE til at identificere kognitiv reduktion ved HD.

På baggrund af disse forskelle foretages nedenfor en grundig analyse af instrumenternes diskriminative validitet for kognitiv reduktion hos HD genbærere.

5.4.4 MMSE og MoCA – ROC analyser

I nedenstående analyser inkluderes samtlige deltagere (N=146) slået sammen til én gruppe, da det ønskes undersøgt, hvorvidt instrumenterne kan diagnosticere kognitiv reduktion hos HD-genbærere i det hele taget, uanset motoriske symptomer, samt identificere de kognitivt velbevarede raske kontroller.

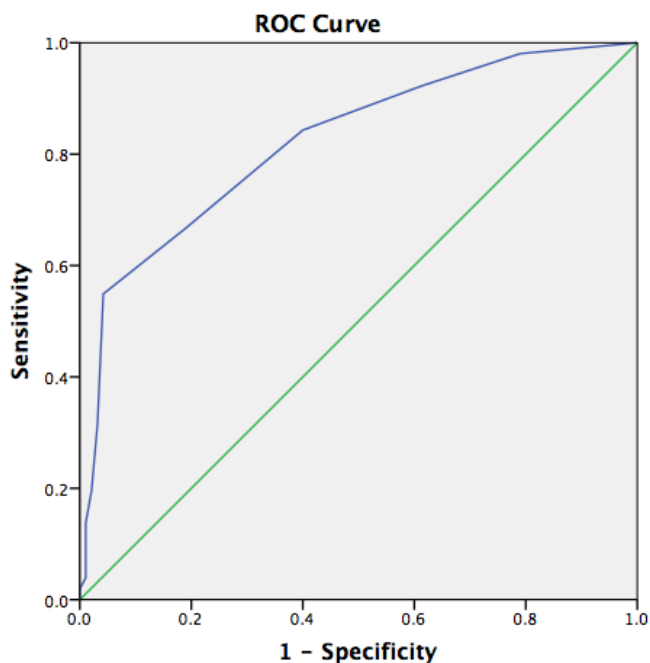
Figur 7 ROC kurve for MMSE



Diagonal segments are produced by ties.

Kurven beskriver den diagnostiske præcision for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD-genbærere (AUC (95% CI) = 0,703 (0,611- 0,796); $p = 0,001$)

Figur 8 ROC kurve for MoCA



Diagonal segments are produced by ties.

Kurven beskriver den diagnostiske præcision for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD-genbærere (AUC (95% CI) = 0,822 (0,749- 0,895); $p = 0,001$)

Figur 7 og 8 viser ROC-kurver for MMSE og MoCA. En ROC-kurve er en afbildning af sensitiviteten som funktion af 1- specificiteten. ROC-kurverne for MMSE (figur 7) og MoCA (figur 8) viser en grafisk præsentation af, hvor godt instrumenterne klassificerer HD-genbærere med og uden kognitiv reduktion i forhold til 50% chanceniveau, repræsenteret af den diagonale linje. Ved sammenligning af de to kurver ses tydeligt, at MoCA har bedre diagnostisk præcision end MMSE. Dette bekræftes af AUC-værdierne, der for MoCA er 0,822 (0,749-0,895), $p < 0,001$ (Figur 8) og MMSE er 0,703 (0,611-0,796), $p = 0,001$ (Figur 7). AUC-værdier indikerer en tests overordnede nøjagtighed i diskriminationen imellem individer med og uden kognitiv reduktion (i denne sammenhæng). Her ville 0,5 svare til chanceniveau og 1,0 til perfekt diskrimination. AUC-værdierne kan groft inddeles efter evne til diskrimination, hvor 0,5-0,6 = mislykket, 0,6-0,7 = ringe, 0,7-0,8 = rimelig, 0,8-0,9 = god og 0,9-1,0 = perfekt. Ifølge denne klassifikation har MoCA en god diskrimination, mens MMSE har en rimelig diskrimination. P-værdierne demonstrerer, at begge instrumenter signifikant diskriminerer imellem kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede genbærere.

Tabel 7 Diskriminativ validitet for MMSE for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD-genbærere

MMSE cut-off	24/25 ^b	25/26	26/27	27/28	28/29*	29/30
Sensitivitet	4	8	14	28	51	78
Specificitet	100	99	98	94	84	45
PPV	100	80	78	70	63	43
NPV	66	67	68	71	76	80
% korrekt diagnosticerede ^a	66	67	68	71	73	57

Værdierne er angivet som procent, PPV = positiv prædiktiv værdi, NPV = negativ prædiktiv værdi

* Maksimal kombineret sensitivitet og specificitet

a Korrekt klassifikation af både kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede

b Optimal diagnostisk cut-off = højeste værdi med specificitet og PPV > 80% (ideel som "rule-in" test)

Tabel 8 Diskriminativ validitet for MoCA for diagnosticering af kognitiv reduktion hos HD-genbærere

MoCA cut-off	19/20	20/21	21/22	22/23	23/24	24/25	25/26 ^{*c}	26/27	27/28 ^b	28/29	29/30
Sensitivitet	2	4	8	14	20	33	55	67	84	92	98
Specificitet	100	98	98	98	97	95	95	81	60	35	23
PPV	100	67	80	88	83	84	88	65	53	45	40
NPV	66	66	67	68	69	72	80	82	88	90	95
%korrekt diagnosticerede^a	66	66	67	69	71	74	82	76	68	58	48

Værdierne er angivet som procent, PPV = positiv prædiktiv værdi, NPV = negativ prædiktiv værdi

* Maksimal kombineret sensitivitet og specificitet

^a Korrekt klassifikation af både kognitiv reducerede og ikke kognitiv reducerede

^b Optimal screenings-cut-off = laveste værdi med sensitivitet og NPV >80% (ideel som "rule-out" test)

^c Optimal diagnostisk cut-off = højeste værdi med specificitet og PPV > 80% (ideel som "rule-in" test)

I tabel 7 og 8 ses sensitivitet, specificitet, PPV, NPV og procent korrekt diagnosticerede ved forskellige cut-off værdier på henholdsvis MMSE og MoCA.

Sensitivitet repræsenterer de deltagere, der har kognitiv reduktion (ifølge den gyldne standard) og som scorer "positivt" på testen. *Specificitet* repræsenterer de deltagere, der ikke har kognitiv reduktion og som scorer "negativt" på testen. *PPV* repræsenterer den andel, der scorer "positivt" på testen og som har kognitiv reduktion ifølge den gyldne standard. *NPV* repræsenterer den andel, der scorer "negativt" på testen og som ikke har kognitiv reduktion ifølge den gyldne standard.

Den optimale screenings-cut-off er for MoCA 27/28 (sensitivitet= 0,84, specificitet= 0,60). Denne cut-off er den mest optimale, hvis formålet er at udelukke kognitiv reduktion hos "raske". I MMSE opnås der ikke nogen optimal cut-off værdi for screening i dette studie, da NPV på intet tidspunkt er >80%. Den optimale diagnostiske cut-off er 24/25 for MMSE (sensitivitet= 0,04, specificitet= 1,0) og 25/26 for MoCA (sensitivitet= 0,55, specificitet= 0,95). Denne cut-off er den mest optimale, hvis testens formål er at diagnosticere kognitiv reduktion hos "syge". Cut-off-værdien med den maksimale kombinerede sensitivitet og specificitet er for MMSE 28/29 (sensitivitet = 0,51 og specificitet = 0,84, 73% korrekt diagnosticerede) og MoCA 25/26 (sensitivitet = 0,55 og specificitet = 0,95, 82% korrekt diagnosticerede). Denne kombinerede cut-off er optimal, hvis testens evne til at udelukke og diagnosticere vægtes lige højt. Her opnår MoCA både højere sensitivitet og specificitet end MMSE og diagnosticerer ligeledes en større andel korrekt. Det må dog bemærkes, at begge test kun opnår en sensitivitet, der ligger lige over chanceniveau.

5.4.5 Opsamling på resultater

I ovenstående analyser blev det fundet, at manifeste genbærere scorede signifikant lavere på begge screeningsinstrumenter, sammenlignet med præmanifeste genbærere og raske kontrolpersoner. I tråd med de indledende hypoteser viste yderligere analyser, at MoCA havde bedre diskriminativ validitet af kognitiv reduktion vs. ikke kognitiv reduktion hos HD-genbærere end MMSE. Begge instrumenter kunne signifikant diskriminere imellem kognitivt reducerede og ikke kognitivt reducerede deltagere, men MoCA havde en større del korrekt diagnosticerede end MMSE, både hos præmanifeste genbærere og manifeste genbærere. Begge test kunne korrekt identificere de kognitivt velbevarede raske kontrolpersoner. Ifølge ROC-analyser kunne MoCAs diskrimination klassificeres som *god* (AUC-værdi = 0,822), mens MMSEs diskrimination var *rimelig* (AUC-værdi= 0,703). Disse analyser viste også, at MoCA er overlegen som screeningstest ved en grænseværdi på 27/28, mens MMSE i dette studie slet ikke findes valid til screening. Der blev fundet optimale grænseværdier til diagnostisk formål (identifikation af kognitiv reduktion) på 24/25 for MMSE og 25/26 for MoCA, hvor MoCA har en højere sensitivitet (0,55) end MMSE (0,04). Ved den maksimale kombination har MoCA højere sensitivitet og specificitet end MMSE og diagnosticerer således flere korrekt (82%) end MMSE (73%). Her opnår begge test dog en sensitivitet, der kun lige ligger over chanceniveau (MoCA= 0,55, MMSE= 0,51).

6 Diskussion

Dette afsnit vil indeholde en diskussion af resultaterne fra den empiriske undersøgelse med en kobling til de teoretiske afsnit.

Den empiriske undersøgelse i dette speciale er, så vidt jeg ved, det første studie, der har sammenlignet MoCA og MMSE til HD på baggrund af en neuropsykologisk undersøgelse som gylden standard. Det er også det første studie af sin slags, der har inkluderet præmanifeste genbærere. Konsistent med de indledende hypoteser viste studiet, at MoCA generelt findes overlegent som screeningsinstrument sammenlignet med MMSE. Nedenfor behandles resultaterne nærmere.

6.1 Overordnet sammenligning af gruppernes testpræstationer

Ved en overordnet sammenligning af gruppernes præstationer på MMSE og MoCA blev det fundet, at de manifeste genbærere scorede signifikant lavere end de raske kontroller og præmanifeste

genbærere på både MMSE og MoCA. Her blev der altså ikke fundet nogen forskel på de to screeningsinstrumenter. Analysen kan nogenlunde sammenlignes med de foretagne analyser i det største eksisterende studie, der har sammenlignet MMSE og MoCA (Gluhm et al., 2013). I dette studie fandtes ingen betydelig forskel på de to instrumenter, så resultaterne er konsistente. Et problem med denne analyse er dog, at den ikke reelt viser, hvorvidt instrumenterne kan identificere kognitiv reduktion, da der ikke sammenlignes med et eksternt mål for genbærernes kognitive funktionsniveau. Men den signifikante forskel antyder en tendens til, at de manifeste genbærere har et lavere kognitivt niveau end de andre grupper, og at begge instrumenter kan identificere dette.

6.2 Sammenligning af MMSE og MoCA på baggrund af neuropsykologisk undersøgelse

Alle deltageres kognitive funktionsniveau blev vurderet på baggrund af en neuropsykologisk undersøgelse. Kognitivt reducerede manifeste genbærere scorede signifikant lavere på MoCA end kognitivt raske manifeste genbærere. Denne forskel blev ikke fundet på MMSE, og der ses altså her en forskel på de to instrumenter. Resultatet antyder, at MoCA er mere sensitiv for kognitiv reduktion hos manifeste genbærere end MMSE. Der var ingen signifikante fund i den præmanifeste gruppe, hvilket antyder, at ingen af instrumenterne er sensitive nok til at identificere kognitiv reduktion i denne gruppe, der formentlig har mere subtile kognitive svigt end de manifeste genbærere. Det kunne også være udtryk for større statistisk usikkerhed i den præmanifeste gruppe, hvor kun 7 personer er kognitivt reducerede sammenlignet med 42 personer i den manifeste gruppe.

På baggrund af eksisterende anbefalinger om bestemte cut-off værdier til de to screeningsinstrumenter blev det fundet, at MoCA korrekt diagnosticerede markant flere (68%) af de kognitivt reducerede manifeste genbærere end MMSE (17%). I denne analyse bekræftes således ovenstående antydning af, at MoCA formentlig er mere sensitiv end MMSE til manifeste HD genbærere.

Igen havde begge test en temmelig utilfredsstillende identifikation af de kognitivt reducerede præmanifeste genbærere.

En begrænsning ved denne analyse er, at der anvendtes eksisterende cut-off værdier, som ikke nødvendigvis er de mest optimale til denne population. Til MoCA anvendtes en cut-off værdi (25/26) baseret på anbefalinger fra et studie med udelukkende manifeste genbærere og med en begrænset kohorte (N=20) (Bezdicek et al., 2013), og værdien til MMSE (26/27) var baseret på anbefalinger til MCI- og AD. Det er velkendt, at sensitivitet og specificitet ændrer sig, hvis cut-off

værdien justeres (Jørgensen & Hansen, 2009), og det er således muligt, at andre cut-off værdier ville være mere optimale til populationen i dette studie. I forhold til sammenligningen af de to instrumenter var denne analyse dog en bekræftelse af, at MoCA findes mere sensitiv end MMSE.

6.3 Cut-off værdier og sensitivitet og specificitet

Ifølge ROC-analyser var MoCAs diskrimination *god*, mens MMSEs var *rimelig*. Fra disse analyser fremkom forskellige optimale cut-off værdier til de to instrumenter afhængigt af screeningens formål.

Optimale cut-off værdier til udelukkelse af kognitiv reduktion

Hvis formålet med screeningen er at kunne udelukke kognitiv reduktion med nogenlunde sikkerhed, vægtes høj sensitivitet og NPV, da der så vil være stor sandsynlighed for, at et negativt resultat (over cut-off) rent faktisk også er negativt (ingen kognitiv reduktion). Dette minimerer falsk negative, men der er øget risiko for falsk positive. På baggrund af dette studie anbefales her en cut-off værdi på 27/28 for MoCA. Ingen cut-off værdier på MMSE blev fundet anvendelige til udelukkelse af kognitiv reduktion hos HD-genbærere, og der vil altså på MMSE generelt være stor risiko for falsk negative. Det er formentlig et udtryk for lofteffekt og antyder, at MMSE er for let til denne population. Det kunne også antyde, at de domæner der indgår i MMSE ikke dækker de svigt, der opstår hos HD genbærere, i hvert fald i de præmanifeste og tidlige stadier.

Optimale cut-off værdier til identifikation af kognitiv reduktion

Hvis formålet er diagnostisk orienteret, og ønsket er med relativ stor sikkerhed at kunne identificere kognitiv reduktion hos HD genbærere, vægtes høj specificitet og PPV. Dette øger sikkerheden for, at et positivt resultat (under cut-off) rent faktisk også er positivt (kognitiv forringelse). Modsat ovenstående minimeres falsk positive, mens der er øget risiko for falsk negative. Til dette anbefales cut-off værdier på 24/25 for MMSE og 25/26 for MoCA. Her har MoCA markant højere sensitivitet (0,55) end MMSE (0,04) og er således umiddelbart klart overlegen.

Det tyder altså på, at MoCA er overlegen både i forhold til at identificere og udelukke kognitiv forringelse hos HD genbærere sammenlignet med MMSE. Som det ses er de anbefalede cut-off værdier til disse to formål forskellige. Dette skyldes ovennævnte sammenhæng, hvor specificitet og sensitivitet ændrer sig, hvis cut-off værdien justeres. Man kan altså med fordel anvende en højere

eller lavere cut-off værdi afhængigt af, om der fokuseres på at identificere de kognitivt forringede (høj sensitivitet) eller identificere de ikke forringede ("raske") (høj specificitet). Hvis sensitivitet og specificitet vægtes lige højt, anbefales nedenstående maksimale kombination af disse.

Optimale cut-off værdier til maksimal kombineret sensitivitet og specificitet

Cut-off værdierne, der giver den maksimale kombination af sensitivitet og specificitet, er for MoCA 25/26 (sensitivitet= 0,55, specificitet= 0,95) og for MMSE 28/29 (sensitivitet 0,51, specificitet 0,84). Her har MoCA både højere sensitivitet og specificitet end MMSE og findes således igen overlegen. Sensitiviteten på omkring chanceniveau for begge instrumenter må dog betragtes som svært utilfredsstillende, hvilket diskuteres nærmere senere.

For MoCA er denne anbefaling konsistent med ovennævnte anbefaling af Bezdicek et al. (2013). I deres studie har MoCA dog en væsentligt højere sensitivitet (0,94) uden at gå på kompromis med specificiteten (0,84). Der kan være forskellige årsager til denne forskel. I dette studie inkluderes både præmanifeste og manifeste genbærere i analyserne, mens studiet af Bezdicek og kolleger kun inkluderer manifeste genbærere. Man kunne derfor forestille sig, at deltagerne i Bezdiceks studie er sværere kognitivt forringede end deltagerne i dette studie, hvilket formentlig har indvirket på resultatet. Desuden anvendes forskellige neuropsykologiske test og kriterier til vurdering af, hvorvidt genbærerne er kognitivt reducerede. Derudover er resultatet i Bezdiceks studie baseret på en skelnen mellem kognitivt forringede HD genbærere og raske kontrolpersoner, mens der i dette studie blev skelnet mellem kognitivt forringede HD genbærere (inkl. præmanifeste og manifeste) og kognitivt bevarede HD genbærere og raske kontroller. Der har formentlig været et mere klart skel mellem deltagerne i Bezdiceks studie sammenlignet med dette. De kognitivt bevarede HD genbærere i dette studie blev ganske vist vurderet ikke reducerede på baggrund af bestemte kriterier, men trods dette har de formentlig ikke været ligeså velfungerende som helt raske kontrolpersoner, da fremkomsten af kognitive forstyrrelser ved HD naturligvis ikke så skarpt kan inddeles i JA/NEJ, men fremkommer gradvist.

For MMSE ligger dette studies anbefaling (28/29) væsentligt højere end den ovennævnte anbefaling (26/27), men denne var også udarbejdet til MCI og AD, og forskellen er derfor ikke overraskende.

I forhold til de indledende hypoteser er fundene altså konsistente, da MoCA findes overlegen i samtlige analyser, fraset første overordnede sammenligning, i forhold til MMSE. Fordelen ved MoCA frem for MMSE til HD ses også i deltagernes præstationer, der på MMSE spænder mellem

24-30, mens præstationerne på MoCA spænder mellem 19-30. Dette antyder, at man får yderligere information om deltagernes kognitive funktionsniveau fra MoCA i forhold til MMSE.

MMSE er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument til HD, men resultaterne fra dette studie tyder på, at MoCA er overlegen til dette formål og anbefales på denne baggrund frem for MMSE til at identificere kognitiv reduktion ved HD. Dette er konsistent med andre studier af HD genbærere (Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010) og fund fra studier af andre sygdomme med involvering af de frontale og subkortikale områder (Dong et al., 2010; Gill et al., 2008; Hoops et al., 2009; Nazem et al., 2009; Pendlebury et al., 2010; Xu et al., 2014; Zadikoff et al., 2008).

6.4 Hvorfor findes MoCA overlegen i forhold til MMSE?

Der kan være forskellige årsager til, at MoCA findes overlegen i forhold til MMSE i dette og andre studier.

I den teoretiske del af specialet blev det understreget, at den kognitive profil hos præmanifeste genbærere og manifeste i tidlig fase i høj grad reflekterer frontostriatal dysfunktion og er præget af eksekutive svigt. Dette studie inkluderede både præmanifeste og manifeste genbærere, men de manifeste var i de relativt tidlige stadier, ikke mindst grundet de konservative kriterier for præmanifest/manifest. Den analyserede kognitive profil i den teoretiske del svarer derfor formentlig til de hyppigste svigt hos deltagerne i studiet. Inddragelsen af de eksekutive opgaver i MoCA er derfor formentlig medvirkende til denne overlegenhed i forhold til MMSE. I tråd hermed indebærer MoCA to af de tidligere nævnte anbefalede eksekutive test til HD, nemlig bogstavstyret ordmobilisering og TMT B.

TMT B i MoCA er dog en kort udgave, og der kan derfor ikke drages en direkte parallel til den oprindelige opgave. Men studier har vist en sammenhæng mellem frontale skader og nedsat præstation på TMT B i MoCA, hvor særligt patienter med skade i DLPFC var forringede (Julayanont et al., 2013), og netop dysfunktion af DLPFC er i specialet blevet fremhævet hos HD. Bogstavstyret ordmobilisering blev tidligere fremhævet som en af de hyppigst forringede eksekutive test hos HD genbærere, og inddragelsen af denne deltest i MoCA synes derfor særligt relevant til HD. Det kan formodes, at disse eksekutive test på MoCA har en afgørende indvirkning på MoCAs overlegenhed i forhold til MMSE, hvor der helt er udeladt deltest til undersøgelse af EF. En række af de andre test på MoCA synes også mere egnede til HD end de tilsvarende test på MMSE. Det blev i teoridelen pointeret, at styringsdefekter ved HD kan indvirke på visuel

konstruktion f.eks. ved kopieringsopgaver, der kræver overblik og planlægning. Urskivetesten i MoCA er en kendt planlægningskrævende kognitiv test, og den tredimensionelle kubus (MoCA) kræver formentlig også i højere grad planlægning end den todimensionelle figur på MMSE. Desuden stiller MoCA højere krav til opmærksomhed end MMSE, et domæne der også blev fremhævet som nedsat ved HD i forbindelse med gennemgangen af EF. Her kan bl.a. nævnes items på MoCA som talspændvidde bagfra, der hos raske mennesker har vist sig at aktivere DPLFC og således menes at være eksekutivt krævende (Julayanont et al., 2013), og Auditory Motor Response, der kræver vedholdende opmærksomhed og responshæmning (Julayanont et al., 2013).

I forhold til den gennemgåede kognitive profil ved HD synes der således at være åbenlyse fordele ved opgaverne i MoCA i forhold til MMSE. I dette studie må sådanne overvejelser dog forblive spekulative, da der ikke blev foretaget analyser af specifikke items eller domæner.

Det er velkendt, at MoCA er sværere end MMSE. Forskellen ses bl.a. i hukommelsestesten, hvor man i MMSE får 3 point for at gentage 3 ord og senere skal genkalde disse til yderligere 3 point. På MoCA skal der genkaldes 5 ord, og der gives ingen point for den indledende registrering og gentagelse af disse. Forskellen i sværhedsgrad antydes også i dette studie, hvor både de raske kontroller og præmanifeste og manifeste genbærere scorer lavere på MoCA end MMSE. Det synes nærliggende at tolke, at en sværere test også er mere sensitiv for mere subtile svigt, hvorfor dette aspekt formentlig også har indvirket på resultatet. Man kunne spekulere over, hvorvidt en sværere test ikke også ville fejldiagnosticere tilsvarende flere (falsk positive). I tråd med denne overvejelse har Larner (2012) påpeget, at MoCA menes at have høj sensitivitet, mens MMSE menes at have høj specificitet. Men i dette studie findes ikke tegn på, at MoCA fejldiagnosticerer flere end MMSE. Specificiteten opretholdes altså. Dette kunne antyde, at det ikke kun er sværhedsgraden, men også domænerne der spiller ind på MoCAs overlegenhed.

Derudover må det også formodes at være en fordel ved MoCA, at der indgår en direkte korrektion for uddannelse i scoringen af testen, da uddannelse som tidligere nævnt har stor indvirkning på testpræstationen.

6.5 Refleksioner over mulige årsager til lav sensitivitet

Trods MoCAs overlegenhed har begge test som nævnt en utilfredsstillende sensitivitet ved de cut-off værdier, der giver den maksimale kombinerede sensitivitet og specificitet. Der kan være forskellige årsager til dette. Der blev tidligere i diskussionen nævnt nogle mulige forklaringer på,

hvorfor MoCA i dette studie har væsentligt lavere sensitivitet sammenlignet med studiet af Bezdicek et al. (2013).

En anden medvirkende faktor kan være udfordringen ved at identificere HD genbæreres kognitive svigt i det hele taget. Det blev i afsnittet om kognitive forstyrrelser ved HD understreget, at særligt EF kan være vanskelige at "måle", selv med grundig neuropsykologisk testning. Det forekommer åbenlyst, at sådanne vanskeligheder vil være endnu større, når der anvendes korte screeninger.

Desuden er ingen af screeningsinstrumenterne udviklet til HD eller sygdomme med involvering af de frontale og subkortikale områder. De inkluderede items på MoCA synes ganske vist mere egnede end opgaverne i MMSE, jf. ovenstående diskussion, men oprindeligt blev MoCA udviklet til amnestisk MCI (Nasreddine et al., 2005). I tråd med dette har Cullen et al. (2007, p. 790) påpeget, at "*one size does not fit all*" når det kommer til kognitiv screening, og at feltet bærer præg af "alzheimerisering", hvilket har påvirket udviklingen af screeningsinstrumenter, der i høj grad vægter episodisk hukommelse og orientering. Det er muligt, at et instrument specifikt udviklet til HD eller relaterede sygdomme ville opnå væsentligt højere sensitivitet for identifikation af kognitive forstyrrelser ved HD end både MoCA og MMSE. Cullen et al. (2007) pointerer, at nye instrumenter kan udvikles og gamle tilpasses på baggrund af større hensyntagen til den teoretiske viden man har om forskellige sygdommes symptomprofiler (jf. afsnit 3.1. om kognitive profiler). Selvom en del af MoCAs opgaver synes mere egnede til HD end opgaverne i MMSE, er det formentlig langt fra alle opgaver, der har lige stor diskriminativ værdi i forhold til at skelne mellem kognitivt forringede HD genbærere og kognitivt raske. Damian (2012) fandt, at benævnelsesopgaven på MoCA havde lav diskriminativ værdi til skelnen mellem kognitivt raske og personer med kognitiv forringelse i en blandet population af forskellige demensformer og MCI og foreslog, at opgaven var for nem og derfor havde lofteffekt. Ligeledes kunne man forestille sig at benævnelse og formentlig også orientering i tid og sted ikke bidrager til diskrimination mellem kognitivt reducerede og raske i en HD population, da disse domæner, ifølge den tidligere teoretiske gennemgang af kognitive forstyrrelser, som regel ikke er nedsat ved HD.

Genbærerne i dette studie har relativt lette kognitive svigt ($MMSE \geq 24$ og $MoCA \geq 19$), og det forekommer sandsynligt, at både MMSE og MoCA ville være væsentligt mere sensitive for kognitiv forringelse hos genbærere i de senere stadier af sygdommen. Dette antydes af en højere sensitivitet i de eksisterende studier, der kun inkluderede genbærere der opfyldte kriterierne for den kliniske diagnose HD (Bezdicek et al., 2013; Mickes et al., 2010; Videnovic et al., 2010). Begge instrumenter lader til at have højere sensitivitet i disse studier, men MoCA findes fortsat mere

sensitiv og lader på den baggrund også til at være overlegen i de senere HD stadier. Som nævnt har disse studier dog, fraset Bezdzick, ingen sammenligning med en gylden standard, hvilket ifølge Mitchell (2009) kan give et vildledende indtryk af en tests nøjagtighed. Desuden har begge instrumenter meget lav specificitet (30,1% på MoCA og 31,5% på MMSE) i studiet af Mickes et al. (2010), og den høje sensitivitet i dette studie er altså på bekostning af en stor andel falsk positive.

En anden faktor kunne være den manglende hensyntagen til alder og uddannelse ved tolkningen af total scores på screeningsinstrumenterne. Vurderingen i den neuropsykologiske testning var baseret på normmateriale og tolket på baggrund af estimeret præmorbidit niveau (inklusive alder, uddannelse og test), mens dette ikke medregnes i vurderingen på screeningsinstrumenterne fraset ét ekstra point på MoCA ved lav uddannelse. Det synes nærliggende at antage, at denne mangel også har medvirket til lav sensitivitet og en stor andel falsk negative.

6.6 Refleksioner over vægtning af sensitivitet eller specificitet

Der blev i starten af diskussionen anbefalet bestemte cut-off værdier til MMSE og MoCA afhængigt af screeningsformål og vægt på sensitivitet eller specificitet. Der kan være fordele og ulemper ved at justere cut-off værdien.

Jørgensen og Hansen (2009) har pointeret, at man i praksis vil tilstræbe en cut-off værdi, der giver en optimal balance mellem sensitivitet og specificitet, hvor flest muligt både kognitivt reducerede og raske klassificeres korrekt. Men i dette studie gav denne værdi en sensitivitet på kun 0,55 og 0,51 på hhv. MoCA og MMSE og derfor et højt antal falsk negative, mens næsten alle raske blev diagnosticeret korrekt. Er dette så den optimale cut-off værdi? Det kunne overvejes om ikke der ville være fordele ved at justere cut-off værdien, så flere kognitivt reducerede blev diagnosticeret korrekt, selvom dette ville give tilsvarende flere falsk positive. Larner (2013) har understreget, at der bør tilstræbes høj sensitivitet i test, der skal anvendes til screening for at sikre, at man ikke overser nogen (falsk negative), selvom det er med risiko for at inkludere raske (falsk positive). Fra dette perspektiv ville det være fordelagtigt at anvende en højere cut-off værdi, så sensitiviteten øges.

På den ene side blev det i specialets teoretiske del pointeret, at det er vigtigt for både patienter og pårørende at de første kognitive forstyrrelser identificeres, så hverdagen kan tilrettelægges derefter, og der kan tilbydes den nødvendige hjælp og rådgivning. Dette kunne tale for at øge sensitiviteten, så flest muligt kognitivt forringede får den nødvendige hjælp. På den anden side blev det i afsnit 2.7 understreget, at der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen kur eller mulighed for at bremse eller

sænke sygdommens progression, og at den symptombehandling der anvendes er kompleks, fordi medikamenter rettet mod ét spektrum af symptomer kan fremprovokere eller øge andre symptomer. I forhold til den eventuelle medikamentelle behandling synes det derfor svært at forsvare en overdiagnosticering af kognitiv forringelse.

Som nævnt har HD genbærere ofte begrænset indsigt i deres egne symptomer, og det er derfor ofte de pårørende, der lægger mærke til ændringer og kan være belastede. En objektiv bekræftelse på, at der er kognitiv forringelse, kunne måske være en lettelse for nogle pårørende, så de ikke står alene med deres mistanke om dette. Omvendt synes der heller ikke nogen grund til at bidrage til unødigt bekymring i tilfælde, hvor der endnu ikke er grund til dette. Der er således argumenter for vægtning af både sensitivitet og specificitet, og det kan på denne baggrund synes klinisk uforsvarligt at anvende instrumenter, der enten har mange falsk positive eller negative. Mallett et al. (2012) har diskuteret fordele og ulemper ved forskellige metoder til evaluering af diagnostisk nøjagtighed (f.eks. ROC analyser) og understreger her, at en sensitivitet under 70% næppe vil være klinisk relevant, men at en sensitivitet over 80% til gengæld ofte bibringer en specificitet, der er for lav. Det foreslås derfor, at man med fordel kan indskrænke sit fokus til de cut-off scores, der giver en sensitivitet mellem 70-80%, da disse ofte vil være mest klinisk relevante. I dette studie ville en cut-off på 29/30 på MMSE give en sensitivitet på 74%, men til gengæld en specificitet så lav som 45%. Det synes ydermere meningsløst med en cut-off på 29/30, da kun en enkelt fejl således ville diagnosticeres som kognitivt forringet. På MoCA findes ingen cut-off scores, der giver en sensitivitet på mellem 70-80%. 26/27 giver en sensitivitet på 67% og specificitet på 81%, mens de på 27/28 er hhv. 84% og 60%. Det kan overvejes, om nogle af disse cut-off scores på MoCA alligevel synes mere klinisk relevante end den maksimale kombination, der gav en lav sensitivitet på 55%. Anbefalingen fra Mallett et al. (2012) kan altså ikke helt anvendes på resultaterne fra dette studie, men pointen om, at den anbefalede cut-off skal give mening i klinisk sammenhæng, er yderst relevant.

Når forskellige cut-off værdier på denne måde kan øge enten sensitivitet eller specificitet, mens den anden sænkes, handler det altså i stor udstrækning om en cost-benefit analyse af, hvorvidt et øget antal falsk positive eller falsk negative kan tolereres.

Damian (2012) har understreget, at formålet med MoCA som et screeningsinstrument er at identificere de individer, der bør udredes yderligere med en neuropsykologisk undersøgelse. I de tilfælde, hvor der er mulighed for grundigere udredning, synes det umiddelbart mest forsvarligt at vægte sensitivitet og mindske risikoen for at "overse nogen", mens de falsk positive ville blive sorteret fra ved den grundigere udredning. I tilfælde hvor vurderingen udelukkende foretages på

baggrund af et screeningsinstrument, synes forholdet mellem sensitivitet og specificitet mere komplekst jf. ovenstående overvejelser om fordele og ulemper.

6.7 Begrænsninger ved anvendelsen af specifikke cut-off værdier

Anvendelsen af bestemte cut-off værdier kan være misvisende.

Mitchell (2013) understreger, at den store indflydelse af alder og uddannelse gør det svært at anvende én bestemt cut-off værdi. Der er stor risiko for, at anvendelsen af specifikke cut-off værdier vil medføre systematisk overdiagnosticering af kognitive problemer hos personer med lav uddannelse og/eller høj alder samt systematisk underdiagnosticering af kognitive problemer hos personer med høj uddannelse og/eller yngre personer. Populationen i dette studie er relativt ung (sammenlignet med f.eks. demensudredning), og dette kan altså være en af årsagerne til underdiagnosticering (lav sensitivitet).

Et andet begrænsende aspekt ved et fokus på total score er, at man nødvendigvis vil overse afgørende detaljer og mønstre i den kognitive profil. Denne kvantitative viden synes ikke at have megen værdi i forhold til f.eks. rådgivning om strategier til hverdagen. Sammenlignet med dette giver en neuropsykologisk undersøgelse en værdifuld kvalitativ viden om mønstret i skadede og bevarede funktioner. Det synes dog vigtigt at have for øje, at screeningsinstrumenter på intet tidspunkt kan forventes at være lige så givtige som en fuld neuropsykologisk undersøgelse, og formålet med dette studie var også udelukkende at sammenligne MMSE og MoCA. I praksis vil man formentlig heller aldrig udelukkende fokusere på total score på et screeningsinstrument, men også kigge på, hvordan der gås til de forskellige opgaver og hvilke opgaver der løses korrekt eller er nedsatte. Selvom instrumenterne giver en total score, kan klinikerne altså stadig gøre brug af kvalitativ information fra instrumentet, der f.eks. kan være værdifuld information for en neuropsykolog til valg af test til en eventuel efterfølgende grundigere udredning.

I forhold til studiets formål, nemlig at sammenligne MMSE og MoCA, er der ingen tvivl om, at resultaterne peger på MoCA som et bedre og mere sensitivt instrument til identifikation af kognitive forstyrrelser ved HD sammenlignet med MMSE.

6.8 Begrænsninger

I specialets teoretiske gennemgang af den kognitive profil blev der fokuseret på studier af præmanifeste genbærere og manifeste i tidlig fase baseret på studierne egne betegnelser. Der er

dog stor variation i, hvilke kriterier de forskellige studier anvender til inddeling i præmanifest/manifest, hvilket kan have haft indvirkning på de konklusioner, der blev draget. Variabiliteten vanskeliggør i det hele taget sammenligning af studier, og der kunne med fordel konstrueres retningslinjer for dette til HD forskning generelt, så fremtidige fund og kommunikation er mere direkte sammenlignelig. Larsen et al. (In press) har i denne sammenhæng foreslået, at en inddeling baseret på ”disease burden score” (nævnt i afsnit 2.2.1) i stedet for præmanifest/manifest ville løse nogle af de nuværende sammenligningsproblemer.

Derudover er der også en række begrænsninger ved den empiriske undersøgelse.

- I tråd med ovenstående overvejelse blev deltagerne i dette studie klassificeret som præmanifest/manifest ud fra en meget konservativ grænseværdi på UHDRS-motor (præmanifest ≤ 5). Dette blev valgt for at sikre, at de præmanifeste genbærere slet ingen motoriske symptomer havde. Det betyder, at en del af de manifeste genbærere i dette studie ville være blevet klassificeret som præmanifeste i andre studier, f.eks. PREDICT (Zhang et al., 2011). Der kan altså være sammenligningsvanskeligheder i forskningsregi, men det er også vigtigt at være opmærksom på, at gruppeinddelingerne heller ikke kan relateres direkte til inddelingen i praksis, hvor betegnelsen manifest anvendes til genbærere, der opfylder de kliniske diagnosekriterier, hvilket ofte sker ved en UHDRS-motor på 15-20.
- De inkluderede deltagere havde alle en MMSE score ≥ 24 og en MoCA score ≥ 19 . Dette antyder relativt lette kognitive forstyrrelser, og deltagerne er således ikke repræsentative for HD populationen som helhed.
- Deltagerne i studiet havde på forhånd gennemført genetisk rådgivning og valgt gentestning. Som tidligere nævnt er det en ganske lille procentdel som vælger gentestning, og man kunne overveje, hvorvidt denne andel er repræsentativ. Desuden kunne man forestille sig, at det er de mere velfungerende patienter, som har overskud til at deltage i et forskningsprojekt og møde op til de aftalte undersøgelser. Dette kan muligvis give et skævt billede af hyppigheden og mønstret i de kognitive vanskeligheder i kohorten. Af etiske årsager er dette dog en begrænsning som synes uundgåelig. Disse overvejelser begrænser formentlig studiets generaliserbarhed til HD populationen som helhed.

- Der var signifikante forskelle mellem grupperne på alder, uddannelsesniveau, DART, WAIS-ordforråd og psykiatriske symptomer, hvilket alle er variable, der som nævnt menes at have stor betydning for det kognitive funktionsniveau og præstation ved testning. I de statistiske test hvor det var muligt, blev der dog kontrolleret for disse variable, og stadig fundet signifikante forskelle. Til gengæld blev der ikke kontrolleret for bl.a. medicinering, hvilket også kan have haft en indflydelse.
- Deltagerne blev vurderet kognitivt reducerede på baggrund af kriterier opstillet til dette studie (f.eks. hvis 4 eller flere neuropsykologiske testpræstationer blev kategoriseret som forringet). Der er ikke enighed om bestemte kriterier til dette formål, hvilket kan begrænse sammenligningen af studier på tværs.
- MMSE og MoCA blev administreret i samme session og i en fast rækkefølge, og det kan derfor ikke udelukkes, at screeningsinstrumenterne har kompromitteret hinandens validitet. Der er risiko for interferens, når begge test administreres i samme session, f.eks. mellem de to ordlister. Man kunne have minimeret effekten af dette ved at administrere instrumenterne i alternerende rækkefølge.
- Kontrolpersonerne i dette studie var personer, der ved gentest var fundet negative for HD, men hvis mor eller far er/var genbærere. En fordel ved denne type kontrolgruppe kan være, at de færdes i samme miljø som patienterne og derfor måske er et bedre psykosocialt match. En ulempe kan være, at der måske i en sådan gruppe er større risiko for personligheds- eller psykiatriske problemstillinger, netop grundet den belastning det kan være at vokse op i et "HD-miljø" og såkaldt "survivor guilt", der ofte ses hos disse personer. Gruppen gennemførte dog grundig psykiatrisk vurdering og blev kognitivt vurderet ud fra en sammenligning med 80 raske personer.

Trods disse begrænsninger er dette studie et vigtigt bidrag til den eksisterende forskning og har nogle betydelige styrker i forhold til de eksisterende studier, der har sammenlignet MMSE og MoCA til HD. Med 106 inkluderede HD genbærere er dette studie det hidtil største af sin slags, på linje med Gluhm et al. (2013) (N = 104 manifeste HD genbærere). En anden helt afgørende styrke er, at dette er det første studie, der har vurderet MMSE og MoCA på baggrund af neuropsykologisk testning som gylden standard.

Af andre styrker kan nævnes, at alle de neuropsykologiske undersøgelser blev foretaget af én neuropsykolog, der var blindet for deltagernes genbærerstatus, og de neurologiske og psykiatriske vurderinger, samt administrationen af MMSE og MoCA blev udført af én læge.

6.9 Fremtidige perspektiver for lignende studier

Dette studie har bekræftet hypotesen om, at MoCA med fordel kan anvendes frem for MMSE til identifikation af kognitive forstyrrelser hos HD genbærere. Det blev diskuteret, at MoCAs overlegenhed formentlig beror på, at opgaverne på MoCA stemmer bedre overens med den kognitive profil ved HD, men det blev ikke undersøgt nærmere i dette studie. Det kunne være interessant med en grundig undersøgelse af, hvilke items der har diskriminativ værdi til skelnen mellem kognitivt raske og kognitivt forringede HD genbærere. Sådanne undersøgelser ville kunne bidrage til forbedring af eksisterende instrumenter eller udvikling af et måske endnu bedre screeningsinstrument til kognitive forstyrrelser ved HD.

Studiet har fokuseret på at identificere kognitive forstyrrelser, men et andet vigtigt formål med screeningsinstrumenter er at kunne følge patienter og måle progressionen i de kognitive symptomer. Dette studie var ikke designet til at undersøge instrumenternes anvendelighed til dette formål. Det kunne i fremtiden være interessant at vurdere instrumenternes anvendelighed i et longitudinelt studie, som er det mest anvendelige studiedesign til at identificere forandringer over tid.

7 Konklusion

Dette speciale havde til formål at undersøge anvendeligheden af MMSE og MoCA som screeningsinstrumenter til undersøgelse af kognitiv forringelse ved HD. Herunder blev der foretaget en teoretisk gennemgang af kognitive forstyrrelser ved HD samt et empirisk studie af 106 danske HD genbærere med det formål at sammenligne MMSE og MoCA.

I specialets del 1 blev der først givet en grundig indføring i HD generelt, bl.a. sygdommens arvelige natur, den kliniske præsentation og de karakteristiske neuropatologiske forandringer. Del 1 indeholder også en grundig gennemgang af kognitive forstyrrelser ved HD. Her blev det fundet, at de kognitive symptomer reflekterer den tidlige degeneration af striatum og dysfunktion i de frontostriatale kredsløb, hvorfor funktioner relateret til præfrontal cortex er centrale. Gennemgangen af forskningslitteraturen viste, at den kognitive profil i stor udstrækning er præget

af styringsproblemer, som er centrale for genbærernes adfærd og funktion i hverdagen og ydermere påvirker andre mere basale kognitive funktioner som f.eks. hukommelse. Det blev også understreget, at de eksekutive funktioner kan være vanskelige at teste. Derudover blev nedsat psykomotorisk tempo og nedsat genkendelse af negative emotioner fundet karakteristisk, hvor førstnævnte menes at være et sensitivt mål til at følge sygdommens progression, og sidstnævnte menes at spille en afgørende rolle i genbærernes ændrede sociale adfærd. Endvidere blev det pointeret, at timingen af de tidligste neuropatologiske forandringer og de første kognitive svigt er yderst kompleks og fortsat uklar. De kognitive forstyrrelser kan opstå mange år før fremkomsten af motoriske symptomer og menes at have en signifikant indvirkning på funktionsniveauet i hverdagen. Det blev derfor diskuteret, hvorvidt den nuværende kliniske diagnose (baseret på motoriske symptomer) i fremtiden også bør inkludere de kognitive symptomer. Der blev præsenteret både fordele og ulemper ved dette og understreget, at ”diagnosedebut” kan antyde en falsk dikotomi mellem rask og syg, da sygdommens progression og fremkomsten af symptomer er en kontinuerlig proces.

Endelig blev der i del 1 analyseret fund fra eksisterende studier af MMSE og MoCA til HD. Dette viste blandede fund, hvor det største studie fandt, at begge test var egnede til manifest HD, mens to mindre studier fandt, at MoCA var overlegen. Gennemgang af de eksisterende studier understregede, at der er mangel på studier, der anvender et eksternt mål for genbærernes kognitive funktionsniveau, f.eks. neuropsykologisk testning. Dette var et af incitamenterne for det empiriske studie i specialets del 2.

I specialets del 2 blev der foretaget en sammenligning af MMSE og MoCA til 106 præmanifeste og manifeste HD genbærere. Det var hypotesen, at MoCA ville være mere sensitiv sammenlignet med MMSE til denne population. Konsistent med dette viste studiet, at MoCA overordnet fandtes overlegen sammenlignet med MMSE i samtlige analyser. I diskussionen af resultaterne blev det fremhævet, at MoCAs overlegenhed formentlig er udtryk for, at instrumentet inkluderer delopgaver til måling af eksekutive funktioner og kompleks opmærksomhed, mens MMSE helt udelader dette. I denne sammenhæng blev også pointeret, at MoCA generelt har en højere sværhedsgrad end MMSE og desuden inkluderer en korrektion for uddannelse. Selvom MoCA var overlegen i forhold til MMSE, havde begge instrumenter en meget lav sensitivitet ved cut-off værdien for den maksimale kombinerede sensitivitet og specificitet. Der blev reflekteret over mulige årsager til dette, hvor det bl.a. blev fremhævet, at hverken MMSE eller MoCA er udviklet specifikt til HD eller lignende sygdomme, og at genbærerne i dette studie havde relativt lette kognitive svigt. Endelig blev der

diskuteret fordele og ulemper ved vægtningen af sensitivitet og specificitet og understreget, at de anvendte cut-off værdier skal være klinisk relevante. Der blev desuden reflekteret over begrænsninger ved anvendelsen af cut-off værdier i det hele taget.

Så vidt jeg ved er det empiriske studie i dette speciale det første studie, der har anvendt en neuropsykologisk undersøgelse som eksternt mål i vurderingen af MMSE og MoCA til HD samt det første studie, der har inkluderet både præmanifeste og manifeste HD genbærere. Efter min mening er det derfor et relevant bidrag til den eksisterende forskningslitteratur.

8 Referencer

- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, 9(1), 357-381.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., . . . Le Gall, D. (2011). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 25(6), 741-751. doi: 10.1037/a0024408
- Alzheimerforeningen. (2012). Demensnet.dk. Retrieved 17.02, 2015, from <https://http://www.demensnet.dk/uni0/news/newsitem/1543/default.aspx>
- Anca, M. H., Gazit, E., Loewenthal, R., Ostrovsky, O., Frydman, M., & Giladi, N. (2004). Different phenotypic expression in monozygotic twins with Huntington disease. *Am J Med Genet A*, 124a(1), 89-91. doi: 10.1002/ajmg.a.20328
- Andrew, S. E., Goldberg, Y. P., Kremer, B., Telenius, H., Theilmann, J., Adam, S., . . . Hayden, M. R. (1993). THE RELATIONSHIP BETWEEN TRINUCLEOTIDE (CAG) REPEAT LENGTH AND CLINICAL-FEATURES OF HUNTINGTONS-DISEASE. *Nature Genetics*, 4(4), 398-403. doi: 10.1038/ng0893-398
- Bech, P., Licht, R. W., Stage, K. B., Abildgaard, W., Bech-Andersen, G., Søndergaard, S. & Martiny, K. (2005). *Rating scales for affektive lidelser*. Hillerød: Psykiatrisk Forskningsenhed, Psykiatrisk Sygehus Hillerød.
- Beglinger, L. J., Nopoulos, P. C., Jorge, R. E., Langbehn, D. R., Mikos, A. E., Moser, D. J., . . . Paulsen, J. S. (2005). White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(2), 102-107.
- Beglinger, L. J., O'Rourke, J. J. F., Wang, C., Langbehn, D. R., Duff, K., Paulsen, J. S., & Huntington Study Group Investigators. (2010). Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry research*, 178(2), 414-418.
- Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., Nikolai, T., Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Appl Neuropsychol Adult*, 20(1), 33-40. doi: 10.1080/09084282.2012.670158
- Biglan, K. M., Zhang, Y., Long, J. D., Geschwind, M., Kang, G. A., Killoran, A., . . . Paulsen, J. S. (2013). Refining the diagnosis of Huntington disease: the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci*, 5, 12. doi: 10.3389/fnagi.2013.00012
- Brandt, J., Inscore, A. B., Ward, J., Shpritz, B., Rosenblatt, A., Margolis, R. L., & Ross, C. A. (2008). Neuropsychological deficits in Huntington's disease gene carriers and correlates of early "conversion". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20(4), 466-472. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20.4.466
- Brinkman, R. R., Mezei, M. M., Theilmann, J., Almqvist, E., & Hayden, M. R. (1997). The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *American journal of human genetics*, 60(5), 1202.
- Brune, M., Blank, K., Witthaus, H., & Saft, C. (2011). "Theory of mind" is impaired in Huntington's disease. *Mov Disord*, 26(4), 671-678. doi: 10.1002/mds.23494
- Burgess, P. W., Alderman, N., Forbes, C., Costello, A., Ma Coates, L., Dawson, D. R., . . . Channon, S. (2006). The case for the development and use of "ecologically valid" measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Journal of the international neuropsychological Society*, 12(02), 194-209.
- Buschke, H., & Fuld, P. A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019-1025.

- Cazeneuve, C., & Durr, A. (2014). Genetic and Molecular Studies. In G. P. Bates, S. J. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's Disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 109-130). New York: Oxford University Press.
- Cepeda, C., Bamford, N. S., Andre, V. M., & Levine, M. S. (2010). Alterations in corticostriatal synaptic function in Huntington's and Parkinson's diseases. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* (pp. 607-623): Academic Press.
- Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2014). Neuropsychiatry and Neuropsychology. In G. Bates, S. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's Disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 35-65). New York: Oxford University Press.
- Cullen, B., O'Neill, B., Evans, J. J., Coen, R. F., & Lawlor, B. A. (2007). A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8), 790-799. doi: 10.1136/jnnp.2006.095414
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol*, 41(8), 874-879.
- Damian, A. M. (2012). *The Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores*. The University of Arizona.
- Danske Huntington Register. (2014). Huntingtonregister.org. Retrieved 12 April, 2015, from <http://www.huntingtonregister.org/-/Indhold>
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P.-L., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C. S., . . . Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*, 299(1), 15-18.
- Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L. J., Moser, D. J., Smith, M. M., . . . Harrington, D. L. (2010a). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*, 75(6), 500-507. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfa2
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., & Stout, J. C. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry*, 62(12), 1341-1346. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.11.034
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Wang, C., Stout, J. C., . . . Queller, S. (2010b). "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 22(2), 196.
- Dumas, E. M., van den Bogaard, S. J., Middelkoop, H. A., & Roos, R. A. (2013). A review of cognition in Huntington's disease. *Front Biosci (Schol Ed)*, 5, 1-18.
- Duyao, M., Ambrose, C., Myers, R., Novelletto, A., Persichetti, F., Frontali, M., . . . Macdonald, M. (1993). TRINUCLEOTIDE REPEAT LENGTH INSTABILITY AND AGE-OF-ONSET IN HUNTINGTONS-DISEASE. *Nature Genetics*, 4(4), 387-392. doi: 10.1038/ng0893-387
- Eddy, C. M., Sira Mahalingappa, S., & Rickards, H. E. (2014). Putting things into perspective: the nature and impact of theory of mind impairment in Huntington's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264(8), 697-705. doi: 10.1007/s00406-014-0498-4
- Ekman, P. (1993). Facial expression and emotion. *American psychologist*, 48(4), 384.
- Florkowski, C. M. (2008). Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *Clin Biochem Rev*, 29 Suppl 1, S83-87.
- Folstein, M. (1998). Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13(5), 290-294.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & Fanjiang, G. (2001). MMSE: Mini-Mental State Examination Clinical Guide. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources: Inc.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Frank, S. (2014). Treatment of Huntington's Disease. *Neurotherapeutics*, 11(1), 153-160.
- Friedman, J. H., Trieschmann, M. E., Myers, R. H., & Fernandez, H. H. (2005). Monozygotic twins discordant for Huntington disease after 7 years. *Arch Neurol*, 62(6), 995-997. doi: 10.1001/archneur.62.6.995
- Gade, A. (1997). Frontallapperne *Hjerneprocesser: Kognition og neurovidenskab* (pp. 398-461). København: Frydenlund Grafisk.
- Gade, A., & Øksnebjerg, L. (2009). Præfrontal cortex - Forstyrrelser i eksekutive funktioner og social kognition. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (pp. 175-211). København: Frydenlund.
- Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Chiu, E., Tudor, A., O'Gorman, L., & Phillips, J. G. (1999). Differential clinical and motor control function in a pair of monozygotic twins with Huntington's disease. *Mov Disord*, 14(2), 320-325.
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 1043-1046.
- Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P. E., & Corey-Bloom, J. (2013). Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Huntington's disease. *Mov Disord*, 28(12), 1744-1747. doi: 10.1002/mds.25578
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141-155.
- Gray, J. M., Young, A. W., Barker, W. A., Curtis, A., & Gibson, D. (1997). Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain*, 120(11), 2029-2038.
- Gray, M. A., Egan, G. F., Ando, A., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J. C., & Georgiou-Karistianis, N. (2013). Prefrontal activity in Huntington's disease reflects cognitive and neuropsychiatric disturbances: the IMAGE-HD study. *Exp Neurol*, 239, 218-228. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.10.020
- Gusella, J. F., Wexler, N., Conneally, P., Naylor, S., Anderson, M., Tanzi, R., . . . Sakaguchi, A. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease.
- Gyldendal. (2010). Den Store Danske. Retrieved 6th May, 2015, from http://www.denstoredanske.dk/Natur_og_milj%C3%B8/Biokemi_og_molekyl%C3%A6rbiologi/Molekyl%C3%A6rbiologi/epigenetik
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J. S., Jerkins, S., . . . Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(1), 120-122.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23(1), 56.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*, 6(4), 278-296.
- Hannay, H. J., Howieson, D. B., Loring, D. W., Fischer, J. S., & Lezak, M. D. (2004). Neuropathology for Neuropsychologists. In M. D. Lezak, D. B. Howieson & D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological assessment* (4th ed., pp. 157-285). New York: Oxford University Press.
- Harper, P. S. (2014). Huntington's Disease in a Historical Context. In G. P. Bates, S. J. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 3-24). New York: Oxford University Press.
- Harrington, D. L., Smith, M. M., Zhang, Y., Carlozzi, N. E., & Paulsen, J. S. (2012). Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(6), 612-619. doi: 10.1136/jnnp-2011-301732

- Hart, E. P., Dumas, E. M., Giltay, E. J., Middelkoop, H. A., & Roos, R. A. (2013). Cognition in Huntington's disease in manifest, premanifest and converting gene carriers over ten years. *J Huntingtons Dis*, 2(2), 137-147. doi: 10.3233/jhd-130059
- Henley, S. M. D., Novak, M. J. U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S. J., & Warren, J. D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 237-253.
- Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Warren, J. D., Frost, C., Scahill, R. I., . . . Fox, N. C. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, 46(8), 2152-2160.
- Ho, A. K., Robbins, A. O. G., & Barker, R. A. (2006). Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Movement Disorders*, 21(3), 385-389.
- Ho, A. K., Sahakian, B. J., Brown, R. G., Barker, R. A., Hodges, J. R., Ané, M. N., . . . Gentry, R. (2003). Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology*, 61(12), 1702-1706.
- Hogarth, P., Kayson, E., Kieburzt, K., Marder, K., Oakes, D., Rosas, D., . . . Zhao, H. (2005). Interrater agreement in the assessment of motor manifestations of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 20(3), 293-297.
- Holl, A. K., Wilkinson, L., Tabrizi, S. J., Painold, A., & Jahanshahi, M. (2013). Selective executive dysfunction but intact risky decision-making in early Huntington's disease. *Mov Disord*, 28(8), 1104-1109. doi: 10.1002/mds.25388
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745.
- Howieson, D. B., Loring, D. W., & Hannay, H. J. (2004). Neurobehavioral Variables and Diagnostic Issues. In M. D. Lezak, D. B. Howieson & D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological Assessment* (4th ed., pp. 286-334). New York: Oxford University Press.
- Huntington, G. (1872). On Chorea. *Med Surg Report*, 26(15), 317-321.
- Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*, 11(2), 136-142.
- Huntington Study Group. (2006). Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, 66(3), 366-372. doi: 10.1212/01.wnl.0000198586.85250.13
- Ismail, Z., Rajji, T. K., & Shulman, K. I. (2010). Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(2), 111-120. doi: 10.1002/gps.2306
- Johnson, S. A., Stout, J. C., Solomon, A. C., Langbehn, D. R., Aylward, E. H., Cruce, C. B., . . . Julian-Baros, E. (2007). Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease. *Brain*, 130(7), 1732-1744.
- Jørgensen, K., & Hansen, K. R. (2009). Neuropsykologisk undersøgelsesmetode. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt & P. Møller Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (pp. 530-544). København: Frydenlund Academic.
- Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., & Nasreddine, Z. S. (2013). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments* (pp. 111-152). London: Springer.
- Julien, C. L., Thompson, J. C., Wild, S., Yardumian, P., Snowden, J. S., Turner, G., & Craufurd, D. (2007). Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(9), 939-943. doi: 10.1136/jnnp.2006.103309
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology review*, 17(3), 213-233.

- Kipps, C. M., Duggins, A. J., Mahant, N., Gomes, L., Ashburner, J., & McCusker, E. A. (2005). Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(5), 650-655. doi: 10.1136/jnnp.2004.047993
- Kirkwood, S. C., Siemers, E., Stout, J. C., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Christian, J. C., & Foroud, T. (1999). Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol*, 56(5), 563-568.
- Kozial, L. F., & Budding, D. E. (2009). The Basal Ganglia: Beyond the Motor System - From Movement to Thought *Subcortical structures and cognition* (pp. 27-68). New York: Springer.
- Kumar, A., Kumar Singh, S., Kumar, V., Kumar, D., Agarwal, S., & Rana, M. K. (2015). Huntington's disease: an update of therapeutic strategies. *Gene*, 556(2), 91-97. doi: 10.1016/j.gene.2014.11.022
- Langbehn, D. R., Brinkman, R. R., Falush, D., Paulsen, J. S., Hayden, M. R., & Int Huntingtons Dis, C. (2004). A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clinical Genetics*, 65(4), 267-277. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x
- Langbehn, D. R., Hayden, M., Paulsen, J. S., & Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). CAG-Repeat Length and the Age of Onset in Huntington Disease (HD): A Review and Validation Study of Statistical Approaches. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153(2), 397.
- Langbehn, D. R., Paulsen, J. S., & The Huntington Study Group. (2007). Predictors of diagnosis in Huntington disease. *Neurology*, 68(20), 1710-1717. doi: 10.1212/01.wnl.0000261918.90053.96
- Larner, A. J. (2012). Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of- or as well as- the MMSE? *International Psychogeriatrics*, 24(3), 391.
- Larner, A. J. (2013). Introduction to Cognitive Screening Instruments: Rationale, Desiderata, and Assessment of Utility. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments* (pp. 1-14). London: Springer.
- Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J. E., & Vogel, A. (2015). Assessing Impairment of Executive Function and Psychomotor Speed in Premanifest and Manifest Huntington's Disease Gene-expansion Carriers. *Journal of the international neuropsychological Society*, 21(03), 193-202. doi: 10.1017/S1355617715000090
- Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J. E., & Vogel, A. (In press). Do I misconstrue? - Sarcasm Detection, Emotion Recognition and Theory of Mind in Huntington's disease. *Neuropsychology*.
- Larsson, M. U., Almkvist, O., Luszcz, M. A., & Wahlin, T.-B. R. (2008). Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology*, 22(5), 596.
- Lawrence, A. D., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Kershaw, A., French-Constant, C., Rubinsztein, D. C., . . . Sahakian, B. J. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, 121 (Pt 7), 1329-1341.
- Lawrence, A. D., Watkins, L. H. A., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., & Robbins, T. W. (2000). Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain*, 123(7), 1349-1364.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation - A longitudinal follow-up study. *J Neurol*, 251(8), 935-942. doi: 10.1007/s00415-004-0461-9

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004a). The Behavioral Geography of the Brain *Neuropsychological assessment* (pp. 39-85). New York: Oxford university press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004b). Executive Functions and Motor Performance *Neuropsychological assessment* (4th ed., pp. 611-646). New York: Oxford university press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004c). Orientation and Attention *Neuropsychological Assessment* (4th ed., pp. 337-374). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004d). Verbal Functions and Language Skills *Neuropsychological assessment* (4th ed., pp. 501-530). New York: Oxford University Press.
- Lichter, D. G. (2001). Movement Disorders and Frontal-Subcortical Circuits. In D. G. Lichter & J. L. Cummings (Eds.), *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders* (pp. 260-313). New York: The Guilford Press.
- Loy, C. T., & McCusker, E. A. (2013). Is a motor criterion essential for the diagnosis of clinical huntington disease? *PLoS currents*, 5.
- Mallett, S., Halligan, S., Thompson, M., Collins, G. S., & Altman, D. G. (2012). Interpreting diagnostic accuracy studies for patient care. *Bmj*, 345, e3999.
- Marder, K., Zhao, H., Myers, R. H., Cudkowicz, M., Kayson, E., Kieburzt, K., . . . Siemers, E. (2000). Rate of functional decline in Huntington's disease. *Neurology*, 54(2), 452-452.
- Maroof, D. A., Gross, A. L., & Brandt, J. (2011). Modeling longitudinal change in motor and cognitive processing speed in presymptomatic Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 33(8), 901-909. doi: 10.1080/13803395.2011.574606
- Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33(2-3), 189-203.
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). Rey Complex Figure Test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 63-67.
- Mickes, L., Jacobson, M., Peavy, G., Wixted, J. T., Lessig, S., Goldstein, J. L., & Corey-Bloom, J. (2010). A comparison of two brief screening measures of cognitive impairment in Huntington's disease. *Mov Disord*, 25(13), 2229-2233. doi: 10.1002/mds.23181
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*, 43(4), 411-431. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014
- Mitchell, A. J. (2013). The Mini-Mental State Examination (MMSE): An Update on Its Diagnostic Validity for Cognitive Disorders. In A. J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments* (pp. 15-46). London: Springer.
- Montoya, A., Price, B. H., Menear, M., & Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci*, 31(1), 21-29.
- Morrison, P. J., Harding - Lester, S., & Bradley, A. (2011). Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clinical Genetics*, 80(3), 281-286.
- Mortensen, E. L., & Gade, A. (1993). On the relation between demographic variables and neuropsychological test performance. *Scandinavian Journal of Psychology*, 34(4), 305-317.
- Nana, A. L., Kim, E. H., Thu, D. C., Oorschot, D. E., Tippet, L. J., Hogg, V. M., . . . Faull, R. L. (2014). Widespread heterogeneous neuronal loss across the cerebral cortex in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis*, 3(1), 45-64. doi: 10.3233/jhd-140092
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Ten Have, T., Colcher, A., Horn, S. S., . . . Stern, M. B. (2009). Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease

- with "Normal" Global Cognition According to Mini - Mental State Examination Score. *J Am Geriatr Soc*, 57(2), 304-308.
- Nehl, C., Paulsen, J. S., & Huntington Study Group. (2004). Cognitive and psychiatric aspects of Huntington disease contribute to functional capacity. *The Journal of nervous and mental disease*, 192(1), 72-74.
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14(2), 234-244.
- Nicoll, D. R., Pirogovsky, E., Woods, S. P., Holden, H. M., Filoteo, J. V., Gluhm, S., . . . Gilbert, P. E. (2014). "Forgetting to Remember" in Huntington's Disease: A Study of Laboratory, Semi-Naturalistic, and Self-Perceptions of Prospective Memory. *Journal of the international neuropsychological Society*, 20(02), 192-199.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation: Advances in research and theories* (Vol. 4, pp. 1-18). New York: Plenum.
- O'Callaghan, C., Bertoux, M., & Hornberger, M. (2014). Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(4), 371-378. doi: 10.1136/jnnp-2012-304558
- O'Carroll, R. (1995). The assessment of premorbid ability: A critical review. *Neurocase*, 1(1), 83-89.
- Orth, M. (2010). Observing Huntington's disease: the European Huntington's disease network's REGISTRY. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp. 2010.209668.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual review of neuroscience*, 25(1), 563-593.
- Papoutsis, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S. J., & Stout, J. C. (2014). The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Mov Disord*, 29(5), 673-683. doi: 10.1002/mds.25864
- Papp, K. V., Kaplan, R. F., & Snyder, P. J. (2011). Biological markers of cognition in prodromal Huntington's disease: a review. *Brain Cogn*, 77(2), 280-291. doi: 10.1016/j.bandc.2011.07.009
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 11(5), 474-483. doi: 10.1007/s11910-011-0215-x
- Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., . . . Hayden, M. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(8), 874-880. doi: 10.1136/jnnp.2007.128728
- Paulsen, J. S., Long, J. D., Johnson, H. J., Aylward, E. H., Ross, C. A., Williams, J. K., . . . Panegyres, P. K. (2014). Clinical and Biomarker Changes in Premanifest Huntington Disease Show Trial Feasibility: A Decade of the PREDICT-HD Study. *Front Aging Neurosci*, 6(78). doi: 10.3389/fnagi.2014.00078
- Paulsen, J. S., Magnotta, V. A., Mikos, A. E., Paulson, H. L., Penziner, E., Andreasen, N. C., & Nopoulos, P. C. (2006). Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biol Psychiatry*, 59(1), 57-63. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.003
- Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., & Cummings, J. L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 71(3), 310-314. doi: 10.1136/jnnp.71.3.310
- Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Goldstein, J. L., Hamilton, J. M., Kane, A., Gamst, A. C., . . . Corey-Bloom, J. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord*, 25(9), 1163-1169. doi: 10.1002/mds.22953
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., & Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular

- atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci*, 239(1), 11-19.
- Pendlebury, S. T., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J. V., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2010). Underestimation of cognitive impairment by mini-mental state examination versus the montreal cognitive assessment in patients with transient ischemic attack and stroke A population-based study. *Stroke*, 41(6), 1290-1293.
- Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., & Jette, N. (2012). The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta - analysis. *Movement Disorders*, 27(9), 1083-1091.
- Raven, J. (2003). Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales. Section 1: General overview. *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. Section 1: General Overview*.
- Read, J., Jones, R., Owen, G., Leavitt, B. R., Coleman, A., Roos, R. A., . . . Craufurd, D. (2013). Quality of life in Huntington's disease: a comparative study investigating the impact for those with pre-manifest and early manifest disease, and their partners. *J Huntingtons Dis*, 2(2), 159-175. doi: 10.3233/jhd-130051
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol*, 19(5), 393-394.
- Richer, F., & Chouinard, S. (2003). Cognitive control in frontostriatal disorders. In M. Bédard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. D. Korczyn & P. Lespérance (Eds.), *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders* (pp. 113-123). New York: Springer.
- Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., . . . Chou, J. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245(4922), 1066-1073.
- Roos, R. (2014). Clinical Neurology. In G. Bates, S. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 25-35). New York: Oxford University Press.
- Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 40. doi: 10.1186/1750-1172-5-40
- Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., & Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(5), 745-747. doi: 10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87
- Rosenblatt, A., Kumar, B. V., Mo, A., Welsh, C. S., Margolis, R. L., & Ross, C. A. (2012). Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 27(2), 272-276.
- Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., Langbehn, D. R., Long, J. D., Warner, J. H., . . . Tabrizi, S. J. (2014). Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol*, 10(4), 204-216. doi: 10.1038/nrneurol.2014.24
- Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*, 10(1), 83-98. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70245-3
- Rosor, M. N., Fox, N. C., Mummery, C. J., Schott, J. M., & Warren, J. D. (2010). The diagnosis of young-onset dementia. *The Lancet Neurology*, 9(8), 793-806.
- Rupp, J., Blekher, T., Jackson, J., Beristain, X., Marshall, J., Hui, S., . . . Foroud, T. (2010). Progression in prediagnostic Huntington disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(4), 379-384.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 351(1346), 1405-1412.
- Sitek, E. J., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2014). Unawareness of Deficits in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*, 3(2), 125-135.

- Smith, A. (1982). Symbol digit modality test manual. *Los Angeles: Western Psychological Services.*
- Smith, M. M., Mills, J. A., Epping, E. A., Westervelt, H. J., & Paulsen, J. S. (2012). Depressive symptom severity is related to poorer cognitive performance in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 26(5), 664-669. doi: 10.1037/a0029218
- Snowden, J. S., Craufurd, D., Griffiths, H., Thompson, J., & Neary, D. (2001). Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(1), 33-44.
- Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(2), 133-145.
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., . . . Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 688-701.
- Solomon, A. C., Stout, J. C., Weaver, M., Queller, S., Tomusk, A., Whitlock, K. B., . . . Siemers, E. R. (2008). Ten - year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease. *Movement Disorders*, 23(13), 1830-1836.
- Sprengelmeyer, R., Schroeder, U., Young, A. W., & Epplen, J. T. (2006). Disgust in pre-clinical Huntington's disease: a longitudinal study. *Neuropsychologia*, 44(4), 518-533.
- Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., . . . Aylward, E. H. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 25(1), 1-14. doi: 10.1037/a0020937
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1481), 901-915.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., . . . Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the international neuropsychological Society*, 4(03), 265-278.
- Tabrizi, S. J., Langbehn, D. R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Craufurd, D., . . . Stout, J. C. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol*, 8(9), 791-801. doi: 10.1016/s1474-4422(09)70170-x
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., . . . Langbehn, D. R. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*, 12(7), 637-649. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70088-7
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*, 53(2), 647-654.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993). 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*, 72(6), 971-983.
- Thompson, J. C., Poliakoff, E., Sollom, A. C., Howard, E., Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2010). Automaticity and attention in Huntington's disease: when two hands are not better than one. *Neuropsychologia*, 48(1), 171-178.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, 40(9), 922-935.
- van den Bogaard, S. J. A., Dumas, E. M., Ferrarini, L., Milles, J., van Buchem, M. A., van der Grond, J., & Roos, R. A. C. (2011). Shape analysis of subcortical nuclei in Huntington's

- disease, global versus local atrophy—results from the TRACK-HD study. *J Neurol Sci*, 307(1), 60-68.
- Van Duijn, E., Kingma, E. M., & Van der Mast, R. C. (2007). Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19(4), 441-448.
- Van Liew, C., Gluhm, S., Goldstein, J., Cronan, T. A., & Corey-Bloom, J. (2013). The functional implications of motor, cognitive, psychiatric, and social problem-solving states in Huntington's disease. *Psychiatry*, 76(4), 323-335. doi: 10.1521/psyc.2013.76.4.323
- Videnovic, A., Bernard, B., Fan, W., Jaglin, J., Leurgans, S., & Shannon, K. M. (2010). The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Mov Disord*, 25(3), 401-404. doi: 10.1002/mds.22748
- Vinther-Jensen, T., Larsen, I. U., Hjermind, L. E., Budtz-Jorgensen, E., Nielsen, T. T., Norremolle, A., . . . Vogel, A. (2014). A clinical classification acknowledging neuropsychiatric and cognitive impairment in Huntington's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 114. doi: 10.1186/s13023-014-0114-8
- Vogel, A., Bhattacharya, S., Larsen, J. L., & Jacobsen, S. (2011). Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus*, 20(1), 35-43. doi: 10.1177/0961203310382430
- Waldvogel, H. J., Kim, E. H., Thu, D. C., Tippett, L. J., & Faull, R. L. (2012). New Perspectives on the Neuropathology in Huntington's Disease in the Human Brain and its Relation to Symptom Variation. *J Huntingtons Dis*, 1(2), 143-153. doi: 10.3233/jhd-2012-120018
- Waldvogel, H. J., Kim, E. H., Tippett, L. J., Vonsattel, J., & Faull, R. L. (2014). Neuropathology in the Human Brain. In G. Bates, S. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 185-217). New York: Oxford University Press.
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, 369(9557), 218-228. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60111-1
- Wechsler, D. (1955). *WAIS Manual. The Wechsler Adult Intelligence Scale* New York: The Psychological Corporation.
- Wild, E. J., & Tabrizi, S. J. (2014). Premanifest and Early Huntington's Disease. In G. Bates, S. Tabrizi & L. Jones (Eds.), *Huntington's Disease* (4th ed., Vol. 64, pp. 86-105). New York: Oxford University Press.
- Wilson, B. A. (1993). Ecological validity of neuropsychological assessment: Do neuropsychological indexes predict performance in everyday activities? *Applied and Preventive Psychology*, 2(4), 209-215.
- Xu, Q., Cao, W. W., Mi, J. H., Yu, L., Lin, Y., & Li, Y. S. (2014). Brief screening for mild cognitive impairment in subcortical ischemic vascular disease: a comparison study of the Montreal Cognitive Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Eur Neurol*, 71(3-4), 106-114. doi: 10.1159/000353988
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M., Wadia, P., . . . Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 297-299. doi: 10.1002/mds.21837
- Zhang, Y., Long, J. D., Mills, J. A., Warner, J. H., Lu, W., & Paulsen, J. S. (2011). Indexing disease progression at study entry with individuals at-risk for Huntington disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156b(7), 751-763. doi: 10.1002/ajmg.b.31232

Fælles RegionH version 1.0 af 11.06.2010

Bilag 1 fortsat

Mini-Mental State Examination – Overlappende femkanter

