



Artículo de revisión

## Alteraciones Neurofisiológicas producidas por la Enfermedad de Huntington sobre la Calidad de Vida

Neurophysiological changes caused by Huntington's Disease on Quality of Life

Nicolás Parra-Bolaños<sup>1-2,\*</sup>, Juan Sebastián Benjumea-Garcés<sup>1-2</sup>, Sindy Yuliana Gallego-Tavera<sup>2</sup>

1 Corporación Politécnico Marco Fidel Suárez. Bello, Colombia.

2 Instituto de Neurociencias y Neurorehabilitación Aplicada y Funcional – INNAF. Medellín, Colombia.

### Resumen

La Enfermedad de Huntington (EH), ha sido reconocida como una de las tres enfermedades neurodegenerativas de mayor impacto a nivel mundial, junto al Parkinson y al Alzheimer. El daño producido por la EH afecta principalmente zonas del Sistema Nervioso Central (SNC), como los ganglios basales y tiene una base genética, que es transmitida de generación en generación de manera autosómica dominante. El problema genético específico se localiza en un defecto del brazo corto del cromosoma 4, llamado IT15, que tiene repeticiones trinucleicas superiores a 38 duplicaciones. La EH puede manifestarse en etapa juvenil o en etapa adulta. El diagnóstico de la EH ha resultado en la mayoría de los casos tardío y aún no se ha descubierto un método eficaz para tratar la enfermedad. La Calidad de Vida (CV) de los pacientes con EH tiende a degradarse a medida que evoluciona la enfermedad, y aún faltan más estudios clínicos interdisciplinarios que la traten con eficacia.

**Palabras clave:** enfermedad de Huntington, calidad de vida, diagnóstico, estudios clínicos

### Abstract

Huntington's Disease (HD) has been recognized as one of the three neurodegenerative diseases with greatest impact around the world, beside Parkinson's disease and Alzheimer disease. The damage caused by HD primarily affects areas of the Central Nervous System (CNS), such as the basal ganglia and it a genetic basis, which is transmitted from generation to generation in an autosomal dominant manner. The specific genetic problem is located on the short arm of chromosome 4, called IT15, which has tri-nucleic repetitions above 38 duplications. HD can occur in youth or adulthood stage. The diagnosis of HD has resulted in many delayed cases and there has not yet been found an effective method of treating disease. The Quality of Life (QoL) of patients with HD tends to degrade as the disease progresses and there are still more interdisciplinary clinical studies to be treated effectively.

**Keywords:** Huntington's disease, quality of life, diagnostics, clinical studies

### Introducción

La Enfermedad de Huntington (EH), es una condición hereditaria que desencadena en un trastorno a nivel encefálico, produciendo una serie de movimientos incontrolados e involuntarios a nivel fisiológico. La EH fue descrita por vez primera por el médico neoyorquino George Huntington en el año 1872, quien definió a esos patrones de movimiento corporal aleatorio como Corea de Huntington (Arango-Lasprilla, Iglesias-Dorado & Lopera, 2003; Armstrong & Miyasaki, 2012; Bechtel & Geschwind, 2013; Dowie, Scotter, Molinari & Glass, 2010), expresión que fue ampliamente empleada por los antiguos griegos para referirse a la danza. En los registros del investigador científico G. Huntington, se encontraron evidencias de que la Corea de Huntington, tiene una naturaleza propiamente hereditaria, que aparece generalmente en la vida adulta de las personas que la sufren, y que tiende a mostrar claros síntomas de ideaciones suicidas y de comportamientos tendientes a la demencia o la locura, por lo que se consiguió rastrear a la EH a focos familiares determinados, dando así elementos bien definidos de que esta enfermedad neurodegenerativa corresponde a grupos familiares cerrados.

Al presente se reconoce, según las evidencias fisiológicas, genéticas y neurológicas, a la EH, como una enfermedad dentro del espectro de enfermedades neurodegenerativas, y no solo se la nombra como enfermedad de Huntington, sino que también es popularmente reconocida como Corea de Huntington y más coloquialmente nombrada como baile de San Vito, debido al tipo de movimientos corporales producidos por la persona afectada. El concepto de Corea se atribuye a nivel médico a Paracelso, quien en el siglo XVI introdujo este término al lenguaje médico, para referirse a toda clase de movimientos similares a las danzas, que en realidad son desordenes cerebrales y que corresponden a agitaciones psicomotoras, a movimientos pélvicos arrítmicos y a convulsiones involuntarias de algunos miembros del cuerpo (Epping et al, 2013; Ferrante, 2009; Heemskerck & Roos, 2011; Lauterbach, 2013), lo cual ha persistido hasta nuestros días.

La publicación de G. Huntington sobre la Corea que lleva su apellido, fue publicada por vez primera en una revista científica de muy poco factor de impacto llamada *Journal of Medical and Surgical Reporter*, en el año de 1872, como ya se mencionó, y cabe resaltar que dicha publicación no contaba con más de cuatro páginas, por lo que la difusión de la Corea de Huntington tuvo que aguardar algunos años más hasta aparecer o ser citada por revistas de mayor envergadura y poder mediático. Considerando que la publicación de G. Huntington se realizó en lengua inglesa, no es sino hasta que la sencilla

\* Correspondencia: Nicolás Parra-Bolaños, e-mail: nicolasparra127@gmail.com. Corporación Politécnico Marco Fidel Suárez. Calle 48 N°. 50-30. (Bello, Colombia). Instituto de Neurociencias y Neurorehabilitación Aplicada y Funcional – INNAF. Cra. 35 N°. 8ª-31. (Medellín, Colombia). Fono: (+57) (4) 503 87 99.

publicación del mismo, es referenciada por investigadores médicos alemanes, quienes le dieron a la Corea de Huntington el impulso que necesitaba para darse a conocer dentro de la comunidad científica europea (Hocaoglu, 2012; Majid et al., 2011; Roos, 2010) y, por añadidura y de forma paulatina, pero acelerada, a la comunidad científica americana, lo que permitió que la EH fuese reconocida como una enfermedad reportada inicialmente en territorio norteamericano, y que posteriormente se iría identificando en diversas partes de Europa y del resto del mundo.

A nivel epidemiológico se ha conseguido situar los comienzos de la EH en edades que oscilan entre los 30 y los 45 años de edad en los pacientes afectados por esta enfermedad. Se han reportado casos de la aparición de la Corea de Huntington en poblaciones en edad infantil, las cuales no han sobrevivido hasta su llegada a la adultez joven (Collins, Lazic & Barker, 2014; Ehrnhoefer, Wong & Hayden, 2012; Milnerwood & Raymond, 2011), pero dichos casos son aislados. Se calcula que la EH tiene una prevalencia de entre 6 y 12 individuos por cada 100.000 habitantes, al menos en el mundo occidental, ya que, en el continente africano y asiático, esta cifra es mucho más baja, quizá debido a que las primeras manifestaciones de esa enfermedad tuvieron lugar en poblaciones caucásicas de Norteamérica y el Reino Unido (Bañez-Coronel et al., 2012; Ho & Hocaoglu, 2011), y también se encuentran localizadas en regiones específicas de los Países Bajos, Francia y Alemania.

La sintomatología más común en la detección de la EH consiste primariamente en el deterioro sufrido por el paciente, tanto a nivel cognitivo, como físico, emocional e intelectual (Eidelsberg & Surmeier, 2014; Hawkins, Creighton, Ho, McManus & Hayden, 2013), lo cual queda plasmado con mayor fuerza en actividad excesiva, tics, movimientos bruscos de los músculos de la cabeza, asociados a espasmos musculares, dificultades para la deglución, la marcha, el lenguaje y alteraciones motoras presentadas por el individuo que presumiblemente estaría afectado por esta enfermedad. Se puede observar que la afectación en los procesos de retención de la información, así como la habilidad para aprender nuevas tareas y labores es muy marcada, puesto que los pacientes con Corea de Huntington en sus etapas iniciales comienzan a demostrar una pérdida significativa en la memoria (Mittal & Eddy, 2013) y en la ejecución de quehaceres cotidianos.

Como parte de los cambios hallados en la conducta de sujetos con EH, se puede entrever con relativa sencillez, una serie de alteraciones como irascibilidad, mal humor, inestabilidad en la vida amílica, desordenes en la genitalidad y en protocolos sociales, además de tendencias suicidas, trastornos del humor (Cusin, Boschini, Fernandez-Robles, DuBois & Welch, 2013) y rasgos muy propios del trastorno maniaco-depresivo de la personalidad. La progresión de la Corea de Huntington, luego de su detección y diagnóstico, tiende a agudizarse en las dos décadas posteriores a su identificación (Hocaoglu, Gaffan & Ho, 2012), pues generalmente se ubica a la EH muchos años después de que la persona ya tiene dicha condición, lo cual, en la mayoría de los casos significa que la Corea de Huntington es diagnosticada en forma tardía (Cloud et al., 2012; Van der Burg et al., 2011; Kaplan & Stockwell, 2012; Quinn, Busse, Hons & Bello-Haas, 2013; Ross & Tabrizi, 2011), y a ello se agrega que aún no se ha encontrado una cura eficaz para la EH, lo que quiere decir que esta enfermedad desencadena indefectiblemente, en el deceso del paciente.

## Diagnóstico de la Enfermedad de Huntington

Uno de los factores que más contribuyen a hacer difícil el diagnóstico en las fases iniciales de la EH, es el hecho de que los primeros síntomas son tan difusos y tan poco evidentes (Burgunder, Guttman, Perlman, Van Kammen & Goodman, 2011; Eddy, & Rickards, 2013; Reedeker, Van der Mast, Giltay, Roos & Van Duijn, 2012; Schapira, Olanow, Greenamyre & Bezdard, 2014). Así, lo más común es hacer la detección de la Corea de Huntington en etapas avanzadas del desarrollo de dicha enfermedad. Para efectos de hacer un diagnóstico diferencial de la Corea de Huntington respecto de otras enfermedades neurológicas, es preciso recurrir a un examen médico general y posteriormente a un examen especializado, haciendo énfasis en los criterios diagnósticos de un neurólogo experto en enfermedades de índole neurológica, para que éste pueda descartar si existe o no correlación con otro tipo de enfermedades y, de este modo, se observen y revisen los síntomas relacionados con trastornos del movimiento, con el objeto de conocer si hay o no alguna lesión leve, moderada o severa a nivel craneoencefálico (Brossman, Williams, Downing, Mills & Paulsen, 2012; Carozzi & Tulsky, 2012). Además, es necesario realizar de forma minuciosa una revisión de los antecedentes históricos y familiares del paciente, pues este elemento permite identificar la conexión o vinculación por consanguineidad, que pueda servir para explicar la etiología de la EH en el paciente.

Las herramientas no invasivas de exploración neurofisiológica, deben ser consideradas tras una evaluación seria y consistente a nivel neuropsicológico. La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), que es una prueba diagnóstica para observar al interior del organismo, en este caso, al interior de la masa encefálica del paciente. Este método emplea cantidades muy pequeñas de material radioactivo conocido como marcadores (Ille, Holl, Kaphammer, Reisinger & Schienle, 2011; Tyagi, Tyagi, Shekhar, Singh & Kori, 2010), que son administrados por vía intravenosa, y luego detectados por un scanner capaz de generar imágenes tridimensionales, permitiendo al médico especialista en neurología e imagenología tener datos concretos de las zonas que se vinculan estrechamente a la aparición de la Corea de Huntington.

Otro examen diagnóstico ampliamente utilizado, es la Tomografía por Resonancia Magnética (TRM), que consiste en hacer una métrica de los átomos de hidrógeno liberados por el encéfalo, gracias a su detección por ondas de radio y por la generación de campos magnéticos. De esta manera, el examen arroja imágenes a un ordenador acerca de los tejidos o masas corporales observadas, dando la posibilidad de detectar el daño provocado por la EH en diversos tejidos cerebrales. La Tomografía Axial Computarizada (TAC), es un método basado en rayos X, que permite contar con imágenes altamente especializadas y definidas, de las zonas encefálicas que se pretende analizar, proporcionando datos basados en imágenes tridimensionales de estructuras y de órganos vitales comprometidos con la EH. Por otra parte, también se puede emplear el Electroencefalograma (EEG), dado que permite medir los impulsos eléctricos del sistema nervioso (Giralt, Carretón, Lao-Peregrín, Martín & Alberch, 2011; Zeef et al., 2012). Así, tras su conversión en una señal computarizada, éstos permiten delinear patrones eléctricos y, de esta forma, observar posibles variaciones en cerebros afectados por EH.

El análisis de muestras de sangre, tomadas de pacientes diagnosticados con Corea de Huntington, puede ayudar a determinar con la más alta certeza si el individuo es poseedor o no del gen que activa la EH, en este caso, de la Huntingtina, la que permite dilucidar con mucha seguridad la activación de dicho gen en el organismo del paciente. Por ello, los procesos analíticos apoyados en pruebas de ADN, son fundamentales para poseer evidencias incontrovertibles que confirmen la presencia de la EH en el paciente. Las baterías neuropsicológicas, asociadas a las pruebas de imagenología no invasivas, y análisis moleculares de ADN de personas presumiblemente diagnosticadas con Corea de Huntington, brinda las suficientes evidencias científicas, tanto en el ámbito comportamental, como cognitivo, fisiológico y genético, para aseverar con la mayor confiabilidad posible la presencia o el diagnóstico diferencial de la EH respecto de otras enfermedades neurológicas.

## Calidad de Vida en personas con Enfermedad de Huntington

Los individuos diagnosticados con Corea de Huntington, generalmente presentan una serie de comportamientos anómalos en su motricidad, en sus expresiones corporales y verbales, además de un daño progresivo en diversas regiones encefálicas, pero lo que más se afecta a medida que pasa el tiempo es la calidad de vida (Eddy & Rickards, 2013; Hubers et al., 2013; Hubers, Reedeker, Giltay, Van Duijn & Van der Mast, 2012; Pang & Hannan, 2013; Nance, 2007) de sujetos con este tipo de patologías hereditarias, ya que aún no hay tratamientos que puedan anular o extinguir los patrones evolutivos de dicha enfermedad, lo que degenera en una serie de alteraciones sobre la Calidad de Vida (CV) de estas personas y la de sus familias de manera concomitante. Para evaluar la CV de pacientes con EH, una de las más relevantes y populares pruebas, es la batería Health-Related Quality of Life (HRQoL), que consiste en una lista de ítems que la persona presuntamente diagnosticada con Corea de Huntington debe diligenciar, y que tiene como propósito medir el factor de impacto que ha tenido la EH en las dimensiones de salud física, mental, emocional, vida familiar e implicaciones comportamentales y cognitivas, experimentadas por el paciente (Brotherton, Campos, Rowell, Simpson & Rae, 2012) desde que ha empezado a sentir y reconocer, los efectos adversos de la Corea de Huntington sobre su propio organismo y en toda su cotidianidad.

Otra prueba de enorme popularidad dentro de los sistemas públicos de salud, tanto en países desarrollados, como en países en vías de desarrollo, es la escala Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL), usada con el objetivo de evaluar los índices de depresión (Krogias et al., 2011) que presenta el paciente con Corea de Huntington. Además, se suma a lo anterior, que también se mide la ansiedad, el temor, la percepción de la enfermedad que tiene la persona con EH (Orvoen, Pla, Gardier, Saudou & David, 2012), tanto desde lo positivo como desde lo negativo, en lo relativo a su concepción de la enfermedad. Esta escala también registra el daño presentado por estos pacientes a nivel de las funciones cognitivas, en su movilidad, en la

motricidad fina y gruesa, en las funciones sociales, en la fatiga y el cansancio (Cuesta, Aungier & Morton, 2014; Shirbin et al., 2013; Tibben, 2007), en la aparición y mantenimiento de alteraciones en los estados de sueño, en la personalidad, en la conducta y, finalmente, en el grado de dolor que puede registrar el paciente por causa del avance progresivo de la EH.

Inicialmente, las facetas que más se suelen ver afectadas en las primeras etapas de desarrollo de la Corea de Huntington en los pacientes, es en lo referente al movimiento, a las emociones y a la cognición. Estos tres factores son los que pueden brindar datos certeros sobre la presencia de la EH en personas que presenten cambios de leves a moderados. Para ello, se señala que la tercera de las pruebas que gozan de mayor reconocimiento es la escala Patient-Reported Instrument for the Symptom Triad of Huntington's Disease (HD-PRO-TRIAD), que tiene como punto de partida el registro y la medición que el paciente con Corea de Huntington presenta, cuando hay signos de declive en áreas cognoscitivas, descontrol comportamental y emocional (Carlozzi et al., 2014), acompañado de disfunciones motoras, lo que permite al evaluador construir una herramienta con la cual tenga elementos cuantitativos y cualitativos, que den cuenta del grado de afectación que presenta cada paciente con EH, dependiendo de la etapa de enfermedad en la cual se encuentre. Adicionalmente, provee datos consistentes y sólidos para conocer los cambios registrados por el paciente en su CV, en diversas dimensiones.

Considerando que la Corea de Huntington no es un mal que afecta única y exclusivamente a los portadores del gen que hace latente la enfermedad, sino que también afecta psicológica y emocionalmente a los cuidadores del paciente, es de recalcar la necesidad de evaluar la CV de los familiares y personas que hacen las veces de cuidadores para sujetos con EH, y para tales fines ha de mencionarse la escala Huntington's Disease Quality of Life Battery for Carers (HDQoL-C), que examina aspectos tales como, la prestación de cuidados intensivos que brinda el cuidador al paciente con EH, el conocimiento y comprensión profesional del cuidador, el manejo en salud y en acceso a servicios, la carga financiera, el cansancio y el agotamiento, la escasez de tiempo, el apoyo dado por terceros, las molestias cotidianas surgidas por estar al cuidado de personas con EH, la actualización en información sobre la enfermedad, las rutinas de trabajo, las formas de enfrentar el desgaste producido por hacerse cargo de individuos con EH, las repercusiones emocionales y todo aspecto positivo y negativo que encierra el hecho de laborar cuidando a personas con EH a lo largo del tiempo.

Debido a que las alteraciones en el sueño son uno de los síntomas más predominantes en la Corea de Huntington, resulta adecuado mencionar que, a este respecto, se encuentran varias baterías que permiten la evaluación y la medición de trastornos del sueño presentes en pacientes con EH. A grandes rasgos, las principales baterías encargadas de medir las alteraciones del sueño en personas con Corea de Huntington, son la Epworth's Sleepiness Scale, la escala Pittsburgh Sleep Quality Index, la escala SCOPA-SLEEP (Aziz, Anguelova, Marinus, Lammers & Roos, 2010), incluyendo además el inventario de depresión de Beck, aunque este último no es precisamente para las alteraciones en el sueño, sino que se emplea para ser correlacionado con las baterías diseñadas exclusivamente para trastornos del sueño, en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Las anteriores escalas tienen como objeto medir la calidad del sueño, la latencia del sueño, la duración de los estados de ensoñación, la facilidad para conciliar el sueño, las deficiencias para lograr tener un sueño profundo (Schackel, Pauly, Piroth, Nikkiah & Dobrossy, 2013), o en estado de Movimientos Oculares Rápidos (MOR), si hay o no consumo de medicamentos recetados para tratar problemas en el sueño y disfunciones en el mantenimiento natural del sueño.

## Discusión y conclusiones

La investigación histórica con respecto al impacto y el desarrollo de la EH en pacientes es escasa, posiblemente por las dificultades que conlleva la Corea de Huntington, al ser una enfermedad neurodegenerativa sin una cura a la vista desde hace décadas (Ho, Gilbert, Mason, Goodman & Barker, 2009; Mo, Pang, Ransome, Renoir & Hannan, 2014). Lo anterior, incide de alguna manera en que los científicos, tanto de las ciencias biológicas como de las ciencias del comportamiento, carezcan de herramientas efectivas para contrarrestar y prevenir definitivamente la aparición de la EH. Una de las mayores problemáticas para trabajar sobre la EH, es la deficiencia presente en las herramientas de diagnóstico (Wani, Al-Omar & Zargar, 2011), las cuales suelen tener una aparición tardía al momento de arrojar una completa descripción del cuadro clínico de la EH en sus etapas iniciales.

Un grave problema que atraviesa el adecuado diagnóstico e investigación de la EH, consiste en que los estudios clínicos realizados en torno a la EH han tenido básicamente dos enfoques radicalmente distintos. Por un

lado, muchas de las publicaciones que se encuentran en diversas bases de datos son dirigidas a investigar pequeñas muestras de pacientes con EH y solo tratan asuntos sumamente específicos y especializados de la Corea de Huntington, lo cual impide contar con datos generalizables y replicables a todas las poblaciones afectadas por la EH alrededor del mundo (Gershon et al., 2012). Por otro lado, el segundo tipo de estudios clínicos llevados a cabo es a nivel epidemiológico, lo que solo arroja datos a grandes rasgos y muy inespecíficos sobre cómo tratar adecuada y eficientemente la EH, lo que simplemente permite servir a los investigadores como fuente de consulta, más no como fuente de datos innovadores y originales sobre posibles curas consensuadas y extrapolables por la comunidad científica global.

La eficacia de los tratamientos y terapias para pacientes con EH no ha conseguido decrementos sustanciales en la degeneración neuronal producida por la enfermedad en el cerebro de estas personas, por lo que todo se ha centrado esencialmente en el control de síntomas psiquiátricos y psicomotores (Khalil, Quinn, Van Deursen, Rosser & Busse, 2011). De esta manera, se espera que el paciente consiga tener leves mejorías, cierto dominio de movimientos coreicos, junto con la regulación de problemas cognitivos y emocionales, pero solo en fases leves y moderadas, ya que en etapas avanzadas y severas de la EH, los tratamientos funcionales y neuropsicológicos, no han demostrado índices medios ni mucho menos altos, en su adecuada implementación y éxito terapéutico.

Teniendo como principio que la EH tiene una base genética, varios autores señalan que debe hacerse un análisis genético temprano (Cortes & La Spada, 2014; Harrison, Busse, Openshaw, Rosser & Brooks, 2013; Nagel, Rumpf & Kasten, 2014), comenzando por un completo registro familiar del paciente, para conocer si existe algún antecedente que pueda proveer información sobre la incidencia de la huntingtina en la línea familiar materna o paterna o, en algunos casos, en las dos, pues dicha proteína puede tener prevalencia en las dos líneas sanguíneas de la persona diagnosticada con Corea de Huntington. Por lo tanto, es recomendable brindar al paciente y a su familia un completo informe de los factores genéticos y epigenéticos que han provocado la aparición de la EH. Si bien es cierto que no se cuenta con procesos de rehabilitación altamente exitosos dirigidos a estas poblaciones, al menos en términos estadísticamente confiables, es necesario diseñar un programa conductual, cognitivo y neurológico (Killoran et al., 2013) para tratar a personas con Corea de Huntington, pues dichos programas contribuyen a mejorar la CV del paciente a corto y mediano plazo.

El aumento en la CV de pacientes con EH depende en gran medida de la ejecución supervisada y controlada con programas cognitivo-conductuales, como en el caso de los programas comportamentales de razón y tiempo, que proporcionan curvas de aprendizaje y registros detallados de la evolución o involución del paciente en tareas tales como la alimentación, las prácticas de autocuidado y demás labores cotidianas (Victorson et al., 2014), que pueden ser analizadas con una línea base, para así contrarrestar las sensaciones de dependencia, angustia y depresión que pueda experimentar el paciente tras ser diagnosticado con EH. La terapia física, acompañada de una serie de asesorías nutricionales, fisioterapéuticas, ocupacionales y familiares (Cella et al., 2011; Paulsen et al., 2013) contribuyen en cierta medida a que las condiciones de CV en personas con Corea de Huntington no resulten tan dramáticas ni dolorosas, a medida que pasa el tiempo y la EH entra en declive respecto de la salud del paciente.

## Agradecimientos

Damos enormes gracias a los neurocientíficos José Alejandro Aristizábal Cuellar, Ph.D., en la Universidad de Jaén (España) y a Julián Alejandro Gaviria López, Ph.D., en Lemanic Neuroscience de Ginebra (Suiza), por sus aportes técnicos y científicos para la elaboración y revisión de éste manuscrito.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto alguno de intereses en este artículo.

## Referencias

- Arango-Lasprilla, J.C., Iglesias-Dorado, J., & Lopera, F. (2003). Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión. *Revista de Neurología*, 37 (8), 758-765.
- Armstrong, M.J., & Miyasaki, M. (2012). Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: Report

- of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 79, 596-604. doi:10.1212/wnl.0b013e318263c443.
- Aziz, N.A., Anguelova, G.V., Marinus, J., Lammers, G.J., & Roos, A.C. (2010). Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16, 345-350. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.02.009.
- Bañez-Coronel, M., Porta, S., Kagerbauer, B., Mateu-Huertas, E., Pantano, L., Ferrer, I., Guzmán, M., Estivill, X., & Martí, E. A. (2012). A pathogenic mechanism in Huntington's disease involves small CAG-Repeated RNAs with neurotoxic activity. *Plos Genetics*, 8 (2), 1-15. doi:10.1371/journal.pgen.1002481.
- Bechtel, K., & Geschwind, M.D. (2013). Ethics in prion disease. *Progress in Neurobiology*, 110, 29-44. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.07.001.
- Brossman, B., Williams, J.K., Downing, N., Mills, J.A., & Paulsen, J.S. (2012). Development of the Huntington disease work function scale. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54 (10), 1300-1308. doi:10.1097/jom.0b013e31825f30ab.
- Brotherton, A., Campos, L., Rowell, A., Simpson, S.A., & Rae, D. (2012). Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegenerative Disease Management*, 2 (1), 33-43. doi:10.2217/nmt.11.69.
- Burgunder, J.M., Guttman, M., Perlman, S., Van Kammen, D.P., & Goodman, L.V. (2011). An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. *Plos Currents Huntington Disease*, 2 (1), 1-20. doi:10.1371/currents.rn1260.
- Carlozzi, N.E., & Tulskey, D.S. (2012). Identification of health-related quality of life (HRQoL) issues relevant to individuals with Huntington disease. *Journal of Health Psychology*, 18 (2), 212-225. doi:10.1177/1359105312438109.
- Carlozzi, N.E., Victorson, D., Sung, V., Beaumont, J.L., Cheng, W., Gorin, B., Duh, M.S., Samuelson, D., Tulskey, D., Gutierrez, S., Nowinski, C.J., Mueller, A., Shen, V., & Frank, S. (2014). HD-PRO-TRIAD Validation: A patient-reported instrument for the symptom triad of Huntington's disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 4, 1-21. doi:10.7916/d8pn93nz.
- Cella, D., Nowinski, C., Peterman, A., Victorson, D., Miller, D., Lai, J.S., & Moy, C. (2011). The neurology quality of life measurement initiative. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92 (10), 28-36. doi:10.1016/j.apmr.2011.01.025.
- Cloud, L., Rosenblatt, A., Margolis, R., Ross, C., Pillai, J., Corey-Bloom, J., Tully, H., Bird, T., Panegyres, P., Nichter, C., Higgins, D., Helmers, S., Factor, S., Jones, R., & Testa, C. (2012). Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency and characterization in a multicenter cohort. *Movement Disorders*, 27 (14), 1797-1800. doi:10.1002/mds.25237.
- Collins, L., Lazic, S., & Barker, R. (2014). A retrospective analysis of hand tapping as a longitudinal marker of disease progression in Huntington's disease. *BMC Neurology*, 14 (35), 1-8. doi:10.1186/1471-2377-14-35.
- Cortes, C., & La Spada, A. (2014). The many faces of autophagy dysfunction in Huntington's disease: from mechanism to therapy. *Drug Discovery Today*, 19 (7), 963-971. doi:10.1016/j.drudis.2014.02.014.
- Crozier, S., Robertson, N., & Dale, N. (2015). The psychological impact of predictive genetic testing for Huntington's Disease: A systematic review of the literature. *Journal of Genetic Counseling*, 24 (1): 29-39. doi:10.1007/s10897-014-9755-y.
- Cuesta, M., Aungier, J., & Morton, A. (2014). Behavioral therapy reverses circadian deficits in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 63, 85-91. doi:10.1016/j.nbd.2013.11.008.
- Cusin, C., Boschini, F., Fernandez-Robles, C., DuBois, C., & Welch, C. (2013). Rapid improvement of depression and psychotic symptoms in Huntington's disease: a retrospective chart review of seven patients treated with electroconvulsive therapy. *General Hospital Psychiatry*, 35, 678-680. doi:10.1016/j.genhosppsych.2013.01.015.
- Dayalu, P., & Alvin, R. (2015). Huntington's Disease: Pathogenesis and treatment. *Neurologic Clinics*, 33 (1): 101-104. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.003.
- Dowie, M., Scotter, E., Molinari, E., & Glass, M. (2010). The therapeutic potential of G-Protein coupled receptors in Huntington's disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 128, 305-323. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.07.008.
- Eddy, C., & Rickards, H. (2015). Interaction without intent: The shape of the social world in Huntington's Disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10 (9): 228-235. doi:10.1093/scan/nsv012.
- Eddy, C., & Rickards, H. (2013). Impact of cognitive and behavioural on quality of life in Huntington's disease. *Basal Ganglia*, 3, 123-126. doi:10.1016/j.baga.2013.01.085.
- Ehrnhoefer, D., Wong, B., & Hayden, M. (2012). Convergent pathogenic pathways in Alzheimer's and Huntington disease: shared targets for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (11), 853-867. doi:10.1038/nrd3556.
- Eidelberg, D., & Surmeier, J. (2014). Brain networks in Huntington disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 121 (2), 484-492. doi:10.1172/jci45646.
- Epping, E., Mills, J., Beglinger, L., Fiederowicz, J., Craufurd, D., Smith, M., Groves, M., Bijanki, K., Downing, N., Williams, J., Long, J., & Paulsen, J. (2013). Characterization of depression in prodromal Huntington disease in the neurobiological predictors of HD (PREDICT-HD) study. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1423-1431. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.05.026.
- Ferrante, R. (2009). Mouse models of Huntington's disease and methodological considerations for therapeutic trials. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1792, 506-520. doi:10.1016/j.bbadis.2009.04.001.
- Gershon, R., Lai, J., Bode, R., Choi, S., Moy, C., Bleck, T., Miller, D., Peterman, A., & Cella, D. (2012). Neuro-QoL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing. *Quality of Life Research*, 21 (3), 475-486. doi:10.1007/s11136-011-9958-8.
- Giral, A., Carretón, O., Lao-Peregrín, C., Martín, E., & Alberch, J. (2011). Conditional BDNF release under pathological conditions improves Huntington's disease pathology by delaying neuronal dysfunction. *Molecular Neurodegeneration*, 6 (71), 1-16. doi:10.1186/1750-1326-6-71.
- Harrison, D., Busse, M., Openshaw, R., & Brooks, S. (2013). Exercise attenuates neuropathology and has greater benefit on cognitive than motor deficits in the R6/1 Huntington's disease mouse model. *Experimental Neurology*, 248, 457-469. doi:10.1016/j.expneurol.2013.07.014.
- Hawkins, A., Creighton, S., Ho, A., McManus, B., & Hayden, M. (2013). Providing predictive testing for Huntington disease via telehealth: results of a pilot study in British Columbia, Canada. *Clinical Genetics*, 84, 60-64. doi:10.1111/cge.12033.
- Heemskerk, A., & Roos, R. (2011). Dysphagia in Huntington's disease: A review. *Dysphagia*, 26, 62-66. doi:10.1007/s00455-010-9302-4.
- Hergert, D., Sánchez-Ramos, J., & Cimino, C. (2015). Examining Huntington's Disease patient and informant concordance on frontally mediated behaviors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37 (9): 981-987. doi:10.1080/13803395.2015.1073226.
- Ho, A., Gilbert, A., Mason, S., Goodman, A., & Barker, R. (2009). Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Movement Disorders*, 24 (4), 574-578. doi:10.1002/mds.22412.
- Ho, A., & Hocaoglu, M. (2011). Impact of Huntington's across the entire disease spectrum: the phases and stages of disease from the patient perspective. *Clinical Genetics*, 80, 235-239. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01748.x.
- Hocaoglu, M., Gaffan, E., & Ho, A. (2012). Health-related quality of life in Huntington's disease patients: a comparison of proxy assessment and patient self-rating using the disease-specific Huntington disease health-related quality of life questionnaire (HDQoL). *Journal of Neurology*, 6, 1-8. doi:10.1007/s00415-011-6405-2.
- Hubers, A., Reeder, N., Giltay, E., Van Duijn, E., & Van der Mast, R. (2012). Suicidality in Huntington's disease. *Journal of Affective Disorders*, 136, 550-557. doi:10.1016/j.jad.2011.10.031.
- Hubers, A., Van Duijn, E., Roos, R., Craufurd, D., Rickards, H., Landwehrmeyer, G., Van der Mast, R., & Giltay, E. (2013). Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *Journal of Affective Disorders*, 151, 248-258. doi:10.1016/j.jad.2013.06.001.

- Ille, R., Holl, A., Kapfhammer, H., Reisinger, & Schienle, A. (2011). Emotion recognition and experience in Huntington's disease: Is there a differential impairment? *Psychiatry Research*, 188, 377-382. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.007.
- Jacobs, J., Boyd, J., Hogarth, P., & Horak, F. (2015). Domains and correlates of clinical balance impairment associated with Huntington's Disease. *Gait & Posture*, 41 (3): 867-870. doi:10.1016/j.gaitpost.2015.02.018.
- Kaplan, A., & Stockwell, B. (2012). Therapeutic approaches to preventing cell death in Huntington disease. *Progress in Neurobiology*, 99, 262-280. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.08.004.
- Khalil, H., Quinn, L., Van Deursen, R., Rosser, A., & Busse, M. (2011). Adherence to use of a home-based exercise DVD in people with Huntington disease: Participants' perspectives. *Physical Therapy*, 92, 69-82. doi:10.2522/ptj.20100438.
- Killoran, A., Biglan, K., Jankovic, J., Eberly, S., Kayson, E., Oakes, D., Young, A., & Shoulson, I. (2013). Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in pharos. *Neurology*, 80, 2022-2027.
- Krogias, C., Strassburger, K., Eydung, J., Gold, R., Norra, C., Juckel, G., Saft, C., & Nimpfius, D. (2011). Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 36 (3), 187-194. doi:10.1503/jpn.100067.
- Larsen, I., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J., & 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 (3): 193-202. doi:10.1017/s1355617715000090.
- Lauterbach, E. (2013). Neuroprotective effects of psychotropic drugs in Huntington disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 22558-22603. doi:10.3390/ijms.141122558.
- Majid, A., Stoffers, D., Sheldon, S., Hamza, S., Thompson, W., Goldstein, J., Corey-Bloom, J., & Aron, A. (2011). Automated structural imaging analysis detects premanifest Huntington's disease neurodegeneration within 1 year. *Movement Disorders*, 26 (8), 1481-1488. doi:10.1002/mds.23656.
- Milnerwood, A., & Raymond, L. (2011). Early synaptic pathophysiology in neurodegeneration: insights from Huntington's disease. *Trends in Neurosciences*, 33, (11), 513-523. doi:10.1016/j.tins.2010.08.002.
- Mittal, S., & Eddy, C. (2013). The role of dopamine and glutamate modulation in Huntington disease. *Behavioural Neurology*, 26, 255-263. doi:10.3233/ben-2012-120268.
- Mo, C., Pang, T., Ransome, M., Renoir, T., & Hannan, A. (2014). High stress hormone levels accelerate the onset of memory deficits in male Huntington's disease mice. *Neurobiology of Disease*, 69, 248-262. doi:10.1016/j.nbd.2014.05.004.
- Morreale, M. (2015). Huntington's Disease: Looking beyond the movement disorder. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 34: 135-142. doi:10.1159/000369111.
- Nagel, M., Rumpf, H., & Kasten, M. (2014). Acute psychosis in a verified Huntington disease gene carrier with subtle motor signs: psychiatric criteria should be considered for the diagnosis. *General Hospital Psychiatry*, 36, 361-362. doi:10.1016/j.genhosppsy.2014.01.008.
- Nance, M. (2007). Comprehensive care in Huntington's disease: A physician perspective. *Brain Research Bulletin*, 72, 175-178. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.10.027.
- Orvoen, S., Pla, P., Gardier, A., Saudou, F., & David, D. (2012). Huntington's disease knock-in male mice show specific anxiety-like behaviour and altered neuronal maturation. *Neuroscience Letters*, 507, 127-132. doi:10.1016/j.neulet.2011.11.063.
- Pang, T., & Hannan, A. (2013). Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*, 64, 515-528. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.06.029.
- Pascu, A., Ifteni, P., Teodorescu, A., Burtea, V., & Correll, C. (2015). Delayed identification and diagnosis of Huntington's Disease due to psychiatric symptoms. *International Journal of Mental Health Systems*, 33: 15-26. doi:10.1186/s13033-015-0026-6.
- Paulsen, J., Nance, M., Kim, J., Carlozzi, N., Panegyres, P., Erwin, C., Goh, A., McCusker, E., & Williams, J. (2013). A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 110, 2-28. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.08.003.
- Quinn, L., Busse, M., Hons, M., & Bello-Haas, V. (2013). Management of upper extremity dysfunction in people with Parkinson disease and Huntington disease: Facilitating outcomes across the disease lifespan. *Journal of Hand Therapy*, 26, 148-155. doi:10.1016/j.jht.2012.11.001.
- Reedeker, W., Van der Mast, R., Giltay, E., Roos, R., & Van Duijn, E. (2012). Psychiatric disorders in Huntington's disease: 2-year follow-up study. *Psychosomatics*, 53 (3), 220-229.
- Reininghaus, E., & Lackner, N. (2015). Relationship satisfaction and sexuality in Huntington's Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 130: 325-334. doi:10.1016/b978-0-444-63247-0.00018-3.
- Rollnik, J. (2015). Rehabilitation in Huntington's Disease. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 83 (6): 334-343. doi:10.1055/s-0035-1553092.
- Roos, R. (2010). Huntington disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5 (40), 1-8. doi:10.1186/1750-1172-5-40.
- Ross, C., & Tabrizi, S. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10, 83-98.
- Rub, U., Vonsattel, J., Heinsen, H., & Korf, H. (2015). Consistent and widespread degeneration of the cerebellum in Huntington's Disease (HD). *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*. 217: 55-66. doi:10.1007/978-3-319-19285-7\_5.
- Rub, U., Vonsattel, J., Heinsen, H., & Korf, H. (2015). Widespread brainstem neurodegeneration in Huntington's Disease (HD). *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*. 217: 83-90. doi:10.1007/978-3-319-19285-7\_7.
- Schackel, S., Pauly, M., Piroth, T., Nikkhah, G., & Dobrossy, M. (2013). Donor age dependent graft development and recovery in a rat model of Huntington's disease: Histological and behavioral analysis. *Behavioural Brain Research*, 256, 56-63. doi:10.1016/j.bbr.2013.07.053.
- Schapira, A., Olanow, C., Greenamyre, J., & Bezdard, E. (2014). Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *The Lancet*, 14, 1-11. doi:10.1016/s0140-6736(14)61010-2.
- Schroll, H., Beste, C., & Hamker, F. (2015). Combined lesions of direct and indirect basal ganglia pathways but not changes in dopamine levels explain learning deficits in patients with Huntington's Disease. *The European Journal of Neuroscience*, 41 (9): 27-44. doi:10.1111/ejn.12868.
- Shannon, K., & Fraint, A. (2015). Therapeutic advances in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 30 (11): 39-46. doi:10.1002/mds.26331.
- Shirbin, C., Chua, P., Churchyard, A., Lowndes, G., Hannan, A., Pang, T., Chiu, E., & Stout, J. (2013). Cortisol and depression in pre-diagnosed and early stage Huntington's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2439-2447. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.10.020.
- Sitek, E., Barczak, A., & Harciarek, M. (2015). Neuropsychological assessment and differential diagnosis in young-onset dementias. *The Psychiatric Clinics of North America*, 38 (2): 65-79. doi:10.1016/j.psc.2015.01.003.
- Tedroff, J., Waters, S., Barker, R., Roos, R., & Squitieri, F. (2015). Antidopaminergic medication is associated with more rapidly progressive Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*, 4 (2): 131-140. doi:10.3233/jhd-150143.
- Tibben, A. (2007). Predictive testing for Huntington's disease. *Brain Research Bulletin*, 72, 165-171. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.10.023.
- Tyagi, S., Tyagi, L., Shekhar, R., Singh, M., & Kori, M. (2010). Symptomatic treatment and management of Huntington's disease: An overview. *Global Journal of Pharmacology*, 4 (1), 6-12.
- Van-der-Burg, J., Winqvist, A., Aziz, N., Maat-Schieman, M., Roos, R., Bates, G., Brundin, P., Bjorkqvist, M., & Wierup, N. (2011). Gastrointestinal dysfunction contributes to weight loss in Huntington's disease mice. *Neurobiology of Disease*, 44, 1-8. doi:10.1016/j.nbd.2011.05.006.
- Vaportzis, E., Georgiou-Karistianis, N., Churchyard, A., & Stout, J. (2015). Dual task performance may be a better measure of cognitive processing in Huntington's Disease than traditional attention tests. *Journal of Huntington's Disease*, 4 (2): 119-130. doi:10.3233/jhd-140131.

- Victorson, D., Carlozzi, N., Frank, S., Beaumont, J., Cheng, W., Gorin, B., Duh, M., Samuelson, D., Tulskey, D., Gutierrez, S., Nowinski, C., Mueller, A., Shen, V., & Sung, V. (2014). Identifying motor, emotional-behavioral, and cognitive deficits that comprise the triad of HD symptoms from patient, caregiver and provider perspectives. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 7 (51), 1-11.
- Wani, T., Al-Omar, M., & Zargar, S. (2011). Huntington disease: Current advances in pathogenesis and recent therapeutic strategies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3 (2), 69-79.
- Zeef, D., Van Goethem, N., Vlamings, R., Schaper, F., Jahanshahi, A., Heschem, S., Von Horsten, S., Prickaerts, J., & Temel, Y. (2012). Memory deficits in the transgenic rat model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research*, 227, 194-198. doi:10.1016/j.bbr.2011.11.09.