



Huntingtons sjukdom

Åsa Petersén, MD PhD
 Professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri
 Huntingtoncentrum, Lunds universitet och Region Skåne
Kurs i avancerad neuropsykologi, 25 november, 2020



1

2



FILM från Forskningens dag 2019-

Psykisk ohälsa

*"När en gen orsakar psykisk ohälsa
 -om hjärnsjukdomen Huntingtons sjukdom"*

Huntingtons sjukdom - också en psykiatrisk/kognitiv sjukdom

- Psykiatriska och kognitiva symtom kommer ofta först och upplevs som svårast för den drabbade och närstående
- Finns i psykiatri före diagnos av Huntingtons sjukdom
- Liknande neurobiologiska mekanismer vid Huntington och andra psykiatriska tillstånd?

3

4

Dagens föredrag

- Genetik
- Kliniska bilden
- Behandling idag
- Neurobiologiska mekanismer
- Kliniska prövningar



5

Vad är Huntingtons sjukdom

- Ärftlig neurodegenerativ sjukdom
- Triad av :
 - **Psykiatriska symtom**
 - **Kognitiva symtom**
 - **Motoriska symtom**
- Börjar ofta vid 30-50 års ålder
- Leder till döden ca 20 år efter sjukdomsbeginn
- Ingen sjukdomsbromsande behandling finns idag
- Kunskap om sjukdomen, rätt symtomlindrande behandling och god omvårdnad gör stor skillnad



6

Lunds sjukdom?

Johan Christian Lund – Chorea St Vito 1860

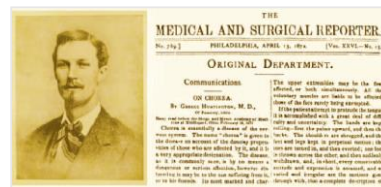


Från Prof. Arvid Heiberg, Norge

7

George Huntington, 1872

- ...insanity



8

Jakten på Huntingtongen



Nancy Wexler, Hereditary Disease Foundation

9

Maracaibosjön

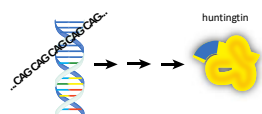
10

Huntingtongen: 1993

- Expansion av CAG repetition i Huntingtongen orsakar HS

CAG repeats:	
<26	Ingen risk
>40	HS
36-39	Risk att insjukna i HS

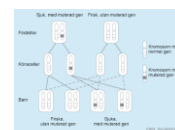
Mer CAG = tidigare sjukdomsdebut!



11

Ärftlighet

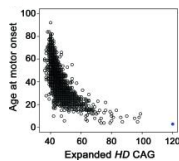
- Autosomt dominant
 - 50% risk att ärvna sjukdomen från sjuk förälder
- Full penetrans
 - Om gentest visar förändring i Huntingtongen = kommer att insjukna någon gång under livet
- Anticipation
 - Expansion tenderar bli större vid paternell transmission



- ✓ 27-35: **intermediate repeats**: Viss risk för att barn får fler CAG som då ger Huntingtons, spec > 33
- ✓ 10-15% av Huntington från de novo mutation

12

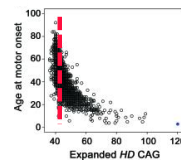
Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



From Lee et al, Neurology, 2012

13

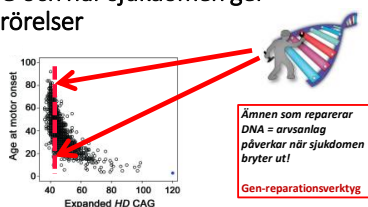
Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



From Lee et al, Neurology, 2012

14

Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



Från Lee et al, Neurology, 2012
Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, Cell, 2015; 2019

15

Genetisk testning

- Diagnostiskt
- Pre-symptomatiskt
 - Cirka 15%
- Pre-implantatorisk genetisk diagnostik (PGD)
- Fosterdiagnostik
 - Vecka 10-12



Från HDBUZZ

16



17

Diagnos

- Diagnos Huntingtons sjukdom:
 - Typisk rörelsestörning och positivt gentest
- **Motoriska symtom:**
 - Ofrivilliga rörelser (chorea): 90%
 - Dystoni, bradykinesi, rigiditet
- Prevalens: 1 på 10.000
 - Ca 1000 personer i Sverige med diagnos
 - Flera tusen "at risk"



18

Chorea (ofrivilliga rörelser)

- Icke-repetitiva, dansliknande rörelser
- I extremiteter och bål: intryck av påverkat tillstånd
- I muskler i huvud, nacke och diafragma:
 - Dysartri
 - Dysfagi
 - Grimaser
- Övergår senare till bradykinesi och rigiditet

19

Före ofrivilliga rörelser

- Stora observationsstudier visar att psykiska & kognitiva symtom och hjärnförändringar ofta finns 15 år före rörelsepåverkan



20

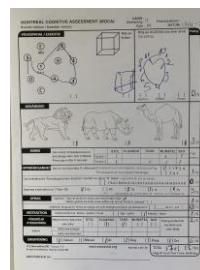
Kognitiva symtom vid HS

- Mycket vanligt
- Debut många år före motoriska symtom
- "Frontal dysfunktion" / exekutiv dysfunktion
 - Försämrad koncentration/uppmärksamhet
 - Bristande organisation och planeringsförmåga
 - Minskad mental flexibilitet
 - Bristande impulskontroll
 - Bristande insikt
- "Neuropsykiatriskt tillstånd"
- Progression till demens



21

MOCA: Montreal Cognitive Assessment



22

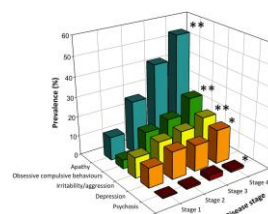
Psykiska symtom vid Huntington

- Mycket vanligt
- Debut många år före motoriska symtom
 - Irritabilitet: 40-70%
 - Ångest: 30-60%
 - Apati: 30-80%
 - Depression: 30-70%
 - Självmordstankar: ca 20%
 - OCD: 10-50%
 - Psykos: 3-10%



23

Apati progredierar med sjukdomsförloppet



Från van Duijn et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014

24



25

Suicidalitet vid HS

- Existentiella aspekter av en svår progredierande obotlig sjukdom

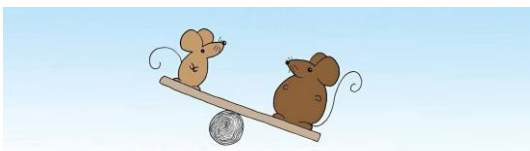


Från: Paulsen, Am J Psychiatry, 2005

27

Metabola förändringar

- **Högre BMI leder till långsammare sjukdomsförlopp!**
- **Tydlig viktnedgång** i senare stadier
- Möss med Huntingtons sjukdom har stor metabol påverkan



29

Suicidalitet vid HS



- Suicidrisk ca 6%
- Ökad risk precis före diagnos och när självständigheten hotas
- Suicidtankar
 - Prodromal fas: 10%
 - Motorisk fas: 20%
- Associerat till
 - Depression och ångest
 - Alkohol och droger

Från: Paulsen, Am J Psychiatry, 2005

26

Sömnstörning

- Vanligt med sämre sömn tidigt
- Påverkan på dygnsrytmen
- Studier i möss: Förbättrad sömn minskar sjukdomsbesvären



28

Behandling av Huntingtons sjukdom idag

- **Effektiv läkemedelsbehandling** finns mot psykiatriska och motor symptom (chorea)
- Sjukdomseducat
- God effekt av omvårdnadsåtgärder
- Specialiserad Huntingtonklin

30

Läkemedelsbehandling för HS

- Motorsymtom (chorea)
 - Tetrabenazine och deutetabenazine (evidens finns)
 - VMAT2-inhibitor
 - Atypiska neuroleptika
 - risperidon, olanzapin
- Psykiska symtom
 - SSRI
 - sertralín
 - Mirtazapin
 - Atypiska neuroleptika
- Sömnstörning
 - Sömnmedicinering



Från Weydt and Petersén
Clinical Handbook of Neurology, 2019

31

Multidisciplinärt team för Huntingtons sjukdom

Neurolog och Psykiater
Neuropsykolog
Sjuksköterska
Kurator
Arbeterapeut
Fysioterapeut
Logoped
Dietist
Klinisk genetiker
Genetisk vägledare



32

Huntingtoncentrum
www.Huntingtoncentrum.se



Multidisciplinär klinik för familjer med Huntingtons sjukdom



33

Huntingtoncentrum.se



Aktuellt

34

Huntingtonmottagningen, Lund

- Plats: Neurologimottagningen, vän 9, Blocket
- Kontakt med ca 90 individer, SUS
- Läkarbesök hos psykiater: 1 dag/vecka
- Läkarbesök hos neurolog: neurologmottagning
- HD team: 1 dag/månad
- Gemensam mottagning med klinisk genetik
- Teleföretid: Varje torsdag 9-11 (sjuksköterska Camilla Svensson)



35

Multidisciplinärt team för Huntingtons sjukdom

- Psykiater: Åsa Petersén
- Neurolog: Håkan Widner
- Specialistsjuksköterska i neurologi /movement disorders: Camilla Svensson
- Kurator: Mia Cedersjö
- Fysioterapeut: Ingrid Relander
- Arbeterapeut: Birgitta Sandlund
- Dietist: Susanne Lewan
- Logoped: Lucie Forester
- Neuropsykolog: Ia Rorsman, Hanna Ljung
- Sekreterare: Elisabeth Nilsson
- Klinisk Genetik: Flera läkare samt genetisk vägledare: Ingela Landberg

36

Man, 25 år

- Uppvuxen med förälder sjuk i Huntington
- Dagliga suicidtankar sedan 14 års ålder
- Flera suicidförsök med hängning
- Långvarig kontakt och många inläggningar på psykiatrisk avdelning
- Viktnedgång: anorexi?
- Svår i kontakten: neuropsykiatrisk utredning?
- Balanssvårigheter
- "Pre-symtomatiskt" gentest visar CAG>40
- **Diagnos: Huntingtons sjukdom**



Kvinna, 55 år

- Ingen hereditet för Huntington
- Slutar arbete och lämnar familj i 40-års ålder
- Avvikande beteende, misstänkta psykotiska symtom
- Diagnos: schizofreni
- Mångårig kontakt på psykosmottagning
- Ofrivilliga rörelser bedöms som neuroleptikabiverkan i många år
- Gentest visar CAG>40
- **Diagnos: Huntingtons sjukdom**



37

38

Man, 35 år

- Hereditet för Huntington
- Depression, ångest, sömnsvårigheter och irritabilitet under 10 års period
- Öppenvårdskontakt inom psykiatri
- Aggressionsutbrott med allvarliga hot
- Diskreta ofrivilliga rörelser noteras i samband med rättspsykiatrisk undersökning
- **Efter gentest, diagnos: Huntingtons sjukdom**



Pojke, 14 år

- Hereditet för Huntington
- Glad och social pojke fram till 9 års ålder
- Några års anamnes på utåtagerande och gränslöst beteende
- Många anmälningar till socialtjänst
- Dömd till LVU
- **Diagnos: ADHD? Autismspektrumtillstånd?**



39

40

Neurobiologiska mekanismer vid Huntingtons sjukdom



Vad leder till olika symtom vid HS?

- Dysfunktion och nervcellsdöd
 - striatum: motor symptom
 - frontalkortex: kognitiva symtom

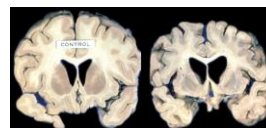
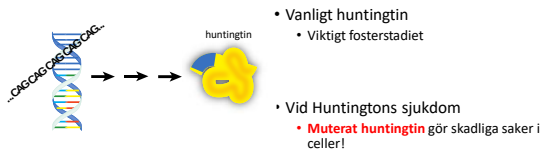


Image courtesy of Prof Glenda Halliday, Sydney

41

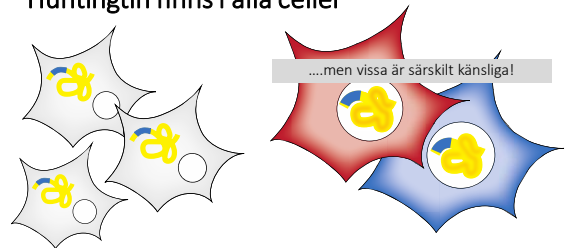
42

Vad gör huntingtinämnet?



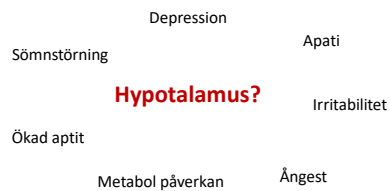
43

Huntingtin finns i alla celler



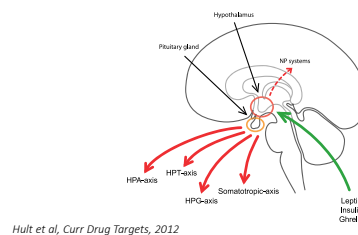
44

Icke-motoriska symtom vid Huntingtons sjukdom



45

Hypotalamus och det neuroendokrina systemet



46

Hypotalamus



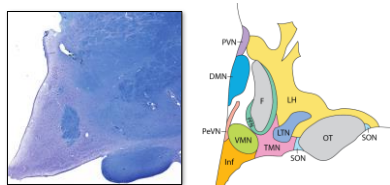
47

Vår hypotes



48

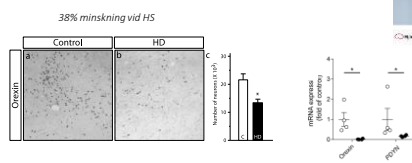
Hypotalamus anatomi



Gabery et al., *Acta Neuropathologica*, 2010
Hult et al., *Curr Drug Targets*, 2012

49

Minskning av orexin (hypocretin) vid HS

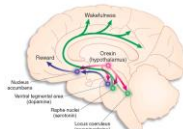


Gabery et al., 2010 *Acta Neuropathologica*
Baldó, Gabery et al., *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2018
Petersén et al., 2005 *Hum Mol Genet*; Aziz et al., 2007 *Brain Pathology*
Sydney Brain Bank, Victorian Brain Bank Network

50

Orexin

- Minskat vid narkolepsi
- Reglerar sömn/vakenhet, kroppsvikt, belöningssystemet
- Studeras vid bla depression, ångest, beroendetilstånd

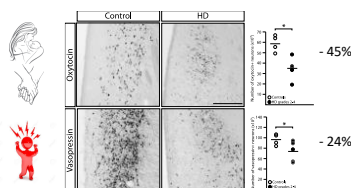


51



52

Minskning av oxytocin och vasopressin



Gabery et al., *Acta Neuropathologica*, 2010

53

Oxytocin

- Viktigt för social kognition
- Betydelse för belöningssupplevelsen i socialt umgänge
- Studeras vid autismspektrumtillstånd, ångest och depression



54

Vasopressin

- Också antidiuretic hormone (ADH)
- Betydelse för social kognition och aggressivitet
 - Mer vasopressin = mer aggressivitet?
- Vasopressin receptor antagonists (V1a): testas för irritabilitet vid autismspectrum disorder och nu för HD
 - "An Exploratory Phase II Study to Test the Safety, Tolerability, & Activity of a Novel Vasopressin 1a Receptor Antagonist (SRX246) in Irritable Subjects with HD (STAIR)" (Azevan Pharmaceuticals and NINDS NeuroNext program)

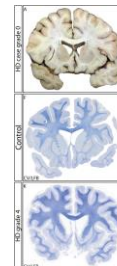


55

När börjar hypotalamuspåverkan?

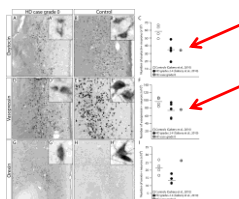
- Case report!
- Man, 50 år
 - Ängst och sömnstörning
 - Ärftlighet för Huntingtons sjukdom
 - **Vonsattel grade 0**

Gabery et al.,
Neuropathology and Applied Neurobiology, 2015



56

Oxytocin och vasopressin minskning FÖRE striatum patologi



Gabery et al.,
Neuropathology and Applied Neurobiology, 2015

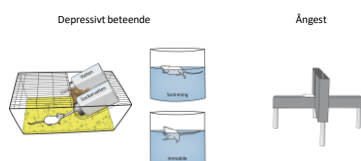
57

Depression och ångest i laboratoriet?



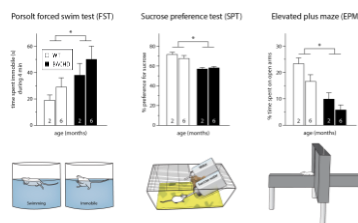
58

Depression och ångest i laboratoriet



59

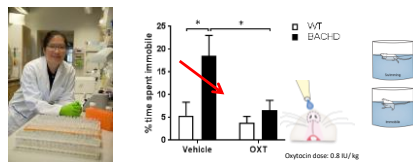
Tidiga psykiatriska symptom i Huntingtonsmöss



Hult et al, Human Molecular Genetics, 2013

60

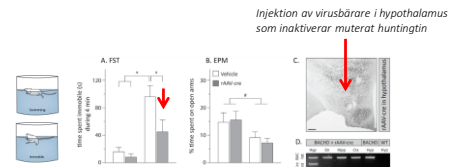
Oxytocin minskar depression i Huntingtonmöss



Cheong et al., Psychoneuroendocrinology, 2020

61

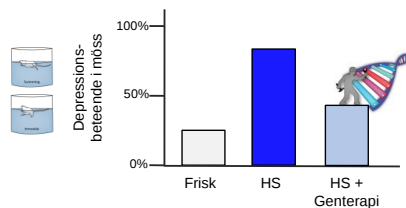
Inaktivering av muterat huntingtin i hypotalamus minskar depression hos Huntingtonmöss



Hult Lundh et al., Human Molecular Genetics, 2013

62

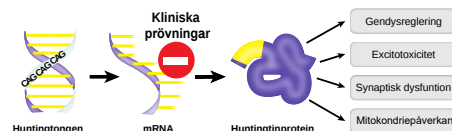
Mindre depression efter genterapi i hypotalamus



Förenklart från Hult Lundh et al., Human Molecular Genetics, 2013

63

Potentiellt olika möjligheter att bromsa Huntingtons sjukdom



Niemelä et al., Läkartidningen, 2020: Bild av Dr. Sanaz Gabery, LU

64

Kliniska prövningar – HTT sänkning

CLINICAL PIPELINE FOR HTT LOWERING AGENTS			
COMPANY	MODALITY	ALLELE SELECTIVE	CLINICAL STATUS
Roche (Selle)	ASO (intrathecal)	No	Phase II started in 2018 Planning for preclinical stage trial
Wave	ASO (intrathecal)	Yes	Phase I/IIa started in 2017
uniQure (AMT-130)	AAV9 (mRNA) (intrathecal)	No	Phase I/II July 2019
Neogen (ZVNT-101)	AAV9 (mRNA) (intrathecal)	No	Preclinical
Takeda (Bongamco)	AAV-X (ZFP) (intrathecal)	Yes	Preclinical
Alnylam/Regeneron (Zinc)	siRNA	No	Preclinical
PTC	Small molecule (oral)	No	Preclinical
Skyline / Novartis (SCL)	Small molecule (oral)	No	Preclinical

Från CHDI-mötet, 2020

65

Kliniska prövningar med HTT sänkning

- Generation HD**
 - Injektioner i ryggsärvsvätska av ASO: antisense oligonucleotide (ASO): stoppar mRNA av både vanligt och muterat huntingtin (Fas 3)
- Precision HD1 och 2**
 - Injektioner i ryggsärvsvätska av ASO som bara minskar muterat HTT (Fas 1b / 2a)
- AMT-130**
 - Hjärninjektioner av virus bärare med molekylärt redskap som är tänkt att sänka både vanligt och muterat huntingtin (Fas 1b / 2a)

66

Viktiga frågor



- Hur långt in i hjärnan når ASO's tillfört i ryggmärgsvätska?
- Vilka hjärnregioner är viktiga?
- Hur mycket vanligt huntingtin kan man minska utan negativa konsekvenser?
- Är effekten av muterat huntingtin bara en dosfråga?
- Hur sent i sjukdomen kan man ingripa?

Huntingtons sjukdom

- Ärftlig CAG triplet repeat hjärnsjukdom
- Triad av psykiatriska, kognitiva och motoriska symtom
 - Debut under hela livet
 - Leder till för tidig död, ingen bromsande behandling finns
- God symtomlindrande behandling för vissa symtom
- Multiprofessionellt omhändertagande viktigt
- Neuropatologi:
 - Basala ganglierna, cerebrala kortex och hypothalamus
- Forskning och kliniska prövningar



67

68



Mer om Huntingtons sjukdom

Riksförbundet
Huntingtons sjukdom



Socialstyrelsen



Advancing Research, Conducting Trials, Improving Care



Stort tack!!



TNU

Rachel Y. Cheong
Sanaz Gabery
Björn Anzelius
Anneli Josefsson
Anna S Hansen
Ulrika Sparrhult-Björk
Ulrika Schlagerlöf
Jenny Månsson
Anders Mårtensson
Simone Torrento*
Sofia Hult Lundh*
Barbara Baldo*
* Previous members

Huntingtoncentrum och Huntingtonteamet,
Lund

Lunds Universitet/Region Skåne
Deniz Kirik
Håkan Widner
Eliabet Englund
Maria Björkqvist, Rana Soyulu- Kucharz*

Erlangen
Stephan von Hörsten

Bonn
Patrick Weydt

Sydney
Glenda Halliday, Rebekah Ahmad

Melbourne
Catriona McLean, Nellie Giorgiou-Karistianis



Veterinärnämnden



Hjärnfonden



FOUENHET



Sydney Brain Bank
Victorian Brain Bank Network

69

70