

Choroba Huntingtona zaburzeniem neurologicznym czy psychiatrycznym? Opis przypadku

Is Huntington's disease a neurological or psychiatric disorder? Case report

Halina Dubas-Ślęmp, Aneta Tylec, Halina Michałowska-Marmurowska,
Katarzyna Spychalska

Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

Summary

Huntington's disease is a rare, although commonly known neurodegenerative disease, caused by dynamic point mutation within the IT-15; it is inherited autosomally dominantly. IT-15 mutation includes multiple (36–250) repetitions of trinucleotide sequence (CAG) encoding a glutamine at the amino end of Huntington (mHtt). It is one of the nine polyglutamine diseases (PolyQ), characterized by a CAG repeat. The pathophysiology of Huntington's disease is associated with dysfunction and loss of neurons and gliosis within the striatum, particularly around the caudate nucleus and frontal lobes. Huntington's disease is characterised by the triad of symptoms: cognitive, motor and psychopathological disturbances. Approximately 80% of patients with HD show some of the mental disorders. The most common are affective disorders, in 30–40% symptoms of depression are present. Depression often precedes the onset of neurological symptoms.

Słowa kluczowe: choroba Huntingtona, patogeneza, objawy kliniczne

Key words: Huntington's disease, pathogenesis, clinical signs

Choroba Huntingtona (ang. Huntington's disease, HD) jest rzadką, powszechnie znaną chorobą neurodegeneracyjną, spowodowaną mutacją punktową, dziedziczną autosomalnie dominująco. Po raz pierwszy została opisana przez Georga Huntingtona w 1872 roku. HD występuje z jednakową częstotliwością (5–10/100 000 osób) na całym świecie, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [1].

Przyczyną HD jest dynamiczna mutacja w obrębie *IT-15* [2]. *IT-15*, odkryty w 1993 roku, mieści się na krótkim ramieniu 4 chromosomu (4p16.3) [3] i koduje białko – huntingynę (Htt) [1]. Htt obecna jest w cytoplazmie, dendrytach, mikrotubulach, siateczce śródplazmatycznej, mitochondriach, pęcherzykach synaptycznych wielu komórek, również neuronów. Jej rola nie jest dokładnie poznana. Htt bierze

udział w transporcie aksonalnym oraz degradacji białek [4]. Mutacja *IT-15* polega na wielokrotnym (36–250) powtórzeniu sekwencji trinukleotydu (CAG) kodującej glutaminę w obszarze aminowego końca huntingtyny (mHtt). Osoby nieobciążone HD mają 11–34 powtórzeń, a te z ryzykiem wystąpienia HD: 39–86 [5]. W niektórych przypadkach, pomimo obecności do 42 powtórzeń CAG, nie obserwuje się klinicznych objawów HD [6]. Istnieje ujemna korelacja pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a początkiem manifestacji klinicznej HD [7] oraz stanem klinicznym pacjentów (ocena za pomocą skali Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS) [2]. Zaobserwowano dodatnią zależność pomiędzy liczbą kopii CAG a postępem zmian zwyrodnieniowych [8]. Choroby z powtórzeniem sekwencji CAG określane są mianem „chorób poliglutaminowych” (PolyQ). Należy do nich dziewięć jednostek chorobowych: HD; ataksja rdzeniowo-mózdkowa (ang. spinocerebellar ataxia, SCA) typu: 1, 2, 3, 6, 7, 17; choroba Naito-Oyanagi (zanik jądra zębatego, czerwienno i niskowzgórzowego; ang. dentatorubral-pallidoluyasian atrophy, DRPLA) oraz zespół Kennedy'ego (opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni; ang. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA, SMAX1) [9].

Patofizjologia HD wiąże się z dysfunkcją i utratą neuronów oraz gliozą w obrębie prążkowiec, szczególnie w okolicy jądra ogoniastego i płatów czołowych [10]. Subtelne zmiany korowe można wykryć już w postaci przedobjawowej HD [11], które nasilają się w miarę progresji choroby [12]. Istnieje kilka teorii dysfunkcji neuronów prążkowiec. Jedną z nich wskazuje na brak działania czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) na skutek zahamowanej ekspresji *BDNF*, tym samym syntezy BDNF i blokowania transportu aksonalnego BDNF do neuronów prążkowiec przez patologiczne agregaty zmutowanej Htt [13]. Inną przyczyną jest zaburzenie transkrypcji, spowodowane wiązaniem się zmutowanej Htt z czynnikami transkrypcyjnymi i wewnątrzkomórkowymi białkami sygnałowymi. Za zwyrodnienie neuronów odpowiadają pośrednie formy strukturalne, powstające podczas agregacji zmutowanej Htt. Neurotoksyczne działanie mogą mieć protowłókienka i rozpuszczalne oligomery białkowe, poprzez wpływ na funkcje kanałów jonowych (powodują wzrost przepuszczalności błon komórkowych) lub na inne struktury komórki i wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe (zaburzają przepływ informacji) [4]. Coraz większa liczba danych wskazuje na dysfunkcję mitochondriów (prawdopodobnie poprzedzającą pojawienie się objawów choroby) [1] oraz zaburzenia równowagi energetycznej komórek [14] w patogenezie HD. Kolejną koncepcją wiąże się z neurotoksycznością metali. Zmutowaną Htt cechuje większa wrażliwość na toksyczne działanie kadmu oraz selektywna kumulacja manganu [15]. W przebiegu HD zmniejsza się ilość kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w prążkowiec, a w innych częściach zwojów podstawy mózgu zwiększa się ilość dopaminy i somatostatyn [16].

Najbardziej charakterystycznymi cechami neurofizjologicznymi HD jest zwolnienie czynności podstawowej oraz niska amplituda fal [17]. Badania neuroobrazowe (TK i MRI) wykazują zaniki jądra ogoniastego i w obrębie płatów czołowych, a badania czynnościowe – zmniejszenie metabolizmu w zwojach podstawy, występujące przed pojawieniem się objawów płasawicy [16]. We wczesnym stadium HD najbardziej charakterystyczną zmianą w obrazie MRI jest symetryczny, postępujący zanik neostriatum

(głównie jąder ogoniastych). Jednocześnie – lub z opóźnieniem – z pojawieniem się pierwszych neurologicznych objawów HD (zespołów pozapiramidowych) obserwuje się zwężenie i hiperintensywność jąder skorupy. W kolejnych fazach dochodzi do ścięnięcia kory mózgowej, bez korelacji z deterioracją umysłową chorych. MR jest pomocne zarówno w rozpoznawaniu różnicowym HD, jak i monitorowaniu progresji procesu chorobowego, z wyjątkiem pewnego rozpoznawania HD typu Westphala wśród osób z HD [18].

HD rozpoczyna się najczęściej w piątej dekadzie życia, choć możliwy jest wcześniejszy początek [19]. O chorobie Huntingtona można myśleć, gdy pojawią się objawy charakterystyczne dla atypowej postaci choroby u dzieci ojców z rozpoznaną HD [20]. Wyróżnia się trzy postacie HD: młodzieńczą (postać Westphala), dorosłych i o późnym początku. Młodzieńcza odmiana HD stanowi mniej niż 10% wszystkich zachorowań i charakteryzuje się początkiem poniżej 20 r.ż. oraz odmiennym obrazem klinicznym (sztywnością pozapiramidową, mioklonią i napadami padaczkowymi) [21]. Objawy kliniczne HD nasilają się w miarę upływu czasu trwania choroby [1], kończą się zgonem po 10–15 latach.

Choroba Huntingtona charakteryzuje się triadą objawów: poznawczych, motorycznych i psychopatologicznych. Zaburzenia funkcji kognitywnych zwykle zbiegają się z początkiem zaburzeń motorycznych [22]. Ośpienie (demencja podkorowa) w przebiegu HD polega na zaburzeniu osobowości, emocji oraz deficytach funkcji poznawczych. U 40%–50% [23] pacjentów na kilkanaście lat przed pierwszymi objawami choroby obserwuje się zmiany osobowości (chwiejność emocjonalną, gwałtowne zachowania, czasem niezgodne z prawem). W HD zaburzeniom ulegają mózgowo-obwody regulacji emocji. Dochodzi do postępujących zmian degeneracyjnych w obrębie jądra ogoniastego, początkowo w środkowej, następnie w częściach bocznych. Objawy kliniczne zależą od lokalizacji uszkodzonego obszaru jądra ogoniastego. Dysfunkcja części brzusznej wiąże się z występowaniem: rozhamowania, euforii, zachowań nieadekwatnych, a części grzbietowej – apatii, obojętności. Uszkodzenie obu części jądra ogoniastego powoduje zaburzenia pamięci bezpośredniej, uwagi i planowania [24]. Funkcje językowe (czytanie, pisanie, rozumienie) we wczesnych fazach choroby są zachowane. Charakterystyczna, ale nie patognomoniczna dla HD, jest trudność przypominania sobie słów. Mowa staje się dyzartryczna. Dołącza się zwolnienie toku myślenia, inercja poznawcza, dysfunkcje zdolności wzrokowo-przestrzennych, funkcji wykonawczych, pamięci epizodycznej i pamięci roboczej [25]. Pamięć nie jest zaburzona stosunkowo długo. Pacjent ma zachowany wgląd w chorobę. W ostatnich latach nastąpił ogromny rozwój wiedzy o zaburzeniach funkcji poznawczych w HD. Zaniki w obrębie prążkowiec i kory są najczęściej skorelowane z deficytami poznawczymi oraz funkcji wykonawczych. Hipoperfuzja prążkowiec i zmniejszone zużycie glukozy korelują z zaburzeniami funkcji wykonawczych. Hipometabolizm w obrębie kory mózgowej koreluje z wydajnością pamięci, funkcjami języka i wynikami testów percepcyjnych [26].

Zaburzeniom kognitywnym towarzyszą objawy niezborności ruchowej. Pierwszym objawem jest niezgrabność ruchów. Na skutek uszkodzenia neuronów gabaergicznych pojawia się hiperkineza – ruchy choreoatetotyczne (szybkie, nieskoordynowane ru-

chy mięśni twarzy, barków i palców). Pacjenci ukrywają je, pozorując ich celowość. Przystają zaprzeczać występowaniu ruchów mimowolnych, gdy zaprezentuje się im nagranie filmowe z ich udziałem, brak badań potwierdzających tę obserwację kliniczną [27]. Objawy nasilają się, prowadząc do uogólnionej płasawicy z towarzyszącą ataksją, apraksją, trudnościami w połykaniu, gwałtownymi ruchami skręcającymi, napadami drgawek, zaburzeniami chodu i postawy. Objawy płasawicy mogą poprzedzać objawy otępienia. Czasem spowolnienie ruchowe jest głównym objawem, zwłaszcza w końcowej fazie choroby. W tym przypadku sztywność staje się podstawowym problemem. Możliwa jest ocena stopnia niesprawności pacjentów z HD w życiu codziennym, zaburzeń ruchowych, funkcjonowania poznawczego oraz społeczno-emocjonalnego za pomocą skali UHDRS. W literaturze fachowej znajdujemy badanie, w którym oceniano samoświadomość ruchów płasawicznych u pacjentów z HD. Ze względu na małą liczebność grupy (dziewięć osób) niemożliwa była rzetelna analiza statystyczna [28]. Gorsze funkcjonowanie przy przyjęciu do szpitala (ocena za pomocą UHDRS) jest niezależnym czynnikiem wskazującym na potrzebę wzmożonej opieki nad pacjentem z HD, hospitalizowanym na oddziale psychiatrycznym [29]. W HD zachodzi zjawisko antycypacji, czyli występowanie objawów klinicznych w kolejnych pokoleniach w coraz młodszym wieku [24].

U około 80% pacjentów z HD obecne są zaburzenia psychiczne. Najczęstsze są zaburzenia afektywne: depresja u 30–40%, natomiast mania lub hipomania u 10% chorych. Depresja często poprzedza wystąpienie objawów neurologicznych (2–20 lat). U chorych i ich krewnych istnieje zwiększone ryzyko próby samobójstwa (S). Około 6% zgonów pacjentów z HD jest spowodowana skuteczną próbą S, co czwarty chory przynajmniej raz dokonuje próby S. Rzadziej występują zaburzenia urojeniowo-omamowe, podobne do schizofrenii, oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. obsessive-compulsive disorder; OCD) [30]. Pacjentów z podwójną diagnozą – HD i OCD – w porównaniu z populacją osób z OCD, cechował: dłuższy czas trwania choroby, bardziej zaawansowany wiek, gorsze funkcjonowanie, częstsze występowanie zaburzeń psychicznych (depresji, myśli S, agresji, urojeń, halucynacji) [31]. U krewnych pierwszego stopnia chorych na HD istnieje większe ryzyko zachorowania na schizofrenię [16].

We wczesnym okresie choroby częstym objawem u osób z HD jest utrata masy ciała. Koreluje ona z nasileniem płasawicy oraz zaburzeniami motorycznymi, w mniejszym stopniu z depresją i gorszym funkcjonowaniem [32]. Wyższa wyjściowa masa ciała może być predyktorem wolniejszego przebiegu choroby. Nie ustalono związku pomiędzy zmianą masy ciała a spożyciem kalorii w populacji pacjentów z HD [33, 34]. Osoby z HD wykazują dwukrotny wzrost aktywności fizycznej i o 11–14% większy wydatek energetyczny w porównaniu z populacją osób zdrowych [35].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 55 lat zgłosiła się po raz pierwszy do poradni psychiatrycznej w 2010 roku z powodu lęku, narastającego przygnębienia, okresów wzmożonej drażliwości, braku motywacji do działania, nadmiernej sennaści. Od około roku objęta była

opieką neurologiczną z powodu pogorszenia się pamięci, trudności w koncentracji, skupianiu uwagi, zawrotów głowy i dolegliwości bólowych. Od sześciu miesięcy przyjmowała opipramol (150 mg/dobę) bez efektu klinicznego. W ambulatoryjnym badaniu psychiatrycznym stwierdzono typowe objawy zaburzeń nastroju. Niepokój kliniczny budziły: nasilone ruchy mimowolne, zwłaszcza w obrębie obręczy barkowej; zaburzenia koordynacji ruchowej; afazja oraz brak krytycyzmu w stosunku do występujących zaburzeń. Wobec wątpliwości diagnostycznych skierowano pacjentkę do Kliniki Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Chora jest zamężna, ma troje dzieci (w wieku 34, 32 i 24 lat), średnie wykształcenie, aktualnie pracuje w gospodarstwie rolnym. Od czterech lat leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego. Pochodzi z rodziny rolniczej. Jej jedyny brat zginął w wypadku samochodowym w wieku trzydziestu lat. Oboje rodzice nie żyją – matka zmarła z powodu nowotworu sutka w wieku 51 lat, a ojciec w wieku 59 lat z powodu zawału mięśnia sercowego. Pacjentka zanegowała obecność w rodzinie chorób neurologicznych i psychicznych.

Podczas hospitalizacji wykonano EEG (30.09.2010), które wykazało patologiczny zapis: uogólnione zmiany czynności podstawowej (niskonapięciowa, płaska, z wolnymi falami theta). Badanie psychologiczne z zastosowaniem: testu zegara, triady organicznej (testów: Graham-Kendall, Lauretty Bender, Bentona), podtestów Skali Inteligencji Wechslera WAIS-RPL (podobieństwa, klocki, braki w obrazkach) oraz prób klinicznych z zestawu prób do badania wyższych procesów poznawczych W. Łuckiego (mowa opowieściowa, płynność słowna, nazywanie-czytanie, konstrukcje fleksyjne, metafory, przysłowia, nonsensy obrazkowe, klasyfikacje, prakcja, pamięć, pismo) wskazało na organiczne uszkodzenie OUN. Największe trudności sprawiły chorej próby badające prakcję: wyobrazeniowo-ruchową (naśladowanie sekwencji ruchów dłoni) i oralną (aparatu artykulacyjnego). Badanie wykazało znaczne problemy z płynnością słowną oraz z funkcjami grafomotorycznymi. Wynik oceny aktywności suicydalnej wg MINI nie ujawnił obecności myśli, tendencji, ani prób S. Obraz TK głowy z kontrastem (25.10.2010) nie uwidocznił uchwytnych zmian patologicznych, poza zwapnieniem w przedniej części sierpu mózgu. Obecność HD potwierdził ostatecznie wynik badania genetycznego wykonanego w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (16.11.2010).

HD jest chorobą w znaczny sposób zmieniającą stan neurologiczny. Pierwsze oznaki i objawy HD często pojawiają się przed wystąpieniem zaburzeń neurologicznych, są subtelne i mogą być niezauważone. Dlatego ocena kliniczna powinna koncentrować się na całościowym funkcjonowaniu neuropsychologicznym pacjenta. Opisująca przez nas chora od początku budziła wątpliwości dotyczące tła prezentowanych zaburzeń nastroju. Brak epizodów depresyjnych w przeszłości, czynników stresowych odpowiedzialnych za obniżenie nastroju, obciążenia rodzinnego chorobami OUN, oraz współwystępowanie objawów neurologicznych (afazja, zaburzenia koordynacji ruchowej, ruchy mimowolne), zaburzeń kognitywnych (pamięci, koncentracji, uwagi, ośpienie) oraz depresji wskazywały na HD jako przyczynę występujących objawów, zarówno neurologicznych, jak i psychiatrycznych. Wywiad z pacjentką nie potwierdził występowania HD u rodziców, natomiast z jej mężem dostarczył informacji, iż

biologiczny ojciec pacjentki cierpiał na HD. Być może wykonanie kolejnych MRI mózgowia pozwoli na wykazanie charakterystycznych zmian neuroobrazowych. Należy pamiętać o konieczności współpracy pomiędzy neurologami a psychiatrami, w celu holistycznego, wielowymiarowego postrzegania pacjenta.

Болезнь Хантингтона - неврологическое или психиатрическое расстройство?

Клинический случай

Содержание

Болезнь Хантингтона – это сравнительно редкое, общеизвестное нейродегенеративное заболевание, вызванное динамичной точечной мутацией в гене *IT-15*, характеризующееся аутосомно-доминантным типом наследования. Мутация *IT-15* заключается в многократном (36–250) повторе тринуклеотидной последовательности (CAG), кодирующей глутамин в концевой части белка хантингтина (mHtt). Это одно из девяти полиглутаминовых заболеваний (PolyQ), характеризующихся повтором последовательности CAG. Патобиология болезни Хантингтона связана с дисфункцией и потерей нейронов, а также глиозом в полосатом теле, особенно в области хвостатого ядра и лобных долей. Болезнь Хантингтона отличается триадой симптомов: когнитивных, моторных и психопатологических. Для около 80% пациентов с БХ характерны психические расстройства. Наиболее распространенными являются аффективные расстройства, у 30–40% заметны симптомы депрессии. Депрессия часто предшествует появлению неврологических симптомов

Huntington – Krankheit eine neurologische oder psychiatrische Störung? Fallbeschreibung

Zusammenfassung

Huntington – Krankheit ist eine seltene allgemein bekannte neurodegenerative Erkrankung, die autosomal – dominant vererbt und durch dynamische Punktmutation im IT-15 verursacht wird. Die IT-15 Mutation beruht darauf, dass sich das Basentriplett CAG, das die Glutamin im Bereich des mutierten Huntingtin mHTT kodiert, von 36-bis zu 250mal wiederholt. Diese Erkrankung ist eine von neun Polyglutamin-Krankheiten (polyQ), die sich mit der Wiederholung der CAG Ergebnisse charakterisieren. Die Pathophysiologie der Huntington-Krankheit hängt mit der Dysfunktion und dem Verlust von Neuronen und Gliose im Bereich vom Striatum, besonders im Bereich vom Nucleus caudatus und im Stirnlappen zusammen. Die Huntingtonsche Chorea charakterisiert sich mit der Triade von Symptomen: kognitiven, motorischen und psychopathologischen Symptomen. Bei circa 80% der Patienten mit Huntington – Krankheit treten psychische Störungen auf. Am häufigsten treten die affektiven Störungen auf, bei 30–40% liegen die Depressionssymptome vor. Die Depression tritt oft früher als die neurologischen Symptome auf.

La maladie de Huntington c'est un trouble neurologique ou psychiatrique ?

La description d'un cas

Résumé

La maladie de Huntington est un trouble neurodégénératif très connu et très rare, causé par la mutation ponctuelle dynamique de IT-15, c'est une maladie héréditaire autosomale dominante. La mutation IT-15 consiste à la répétition multiple (36-250) de séquence trinucleotide (CAG) codant la glutamine dans la partie N-terminale de huntingtine (mHtt). C'est une de 9 maladies polyglutamiques (PolyQ) qui se caractérisent par la répétition de la séquence CAG. La pathophysiologie de la maladie de Huntington se lie avec la dysfonction et la perte et la gliose des neurones du striatum, surtout de la région du noyau caudé des lobes frontales. La maladie de Huntington se caractérise par la triade des symptômes : cognitifs, moteurs et psychopathologiques. Environ chez 80% de patients souffrant de

cette maladie on observe des troubles psychiques, le plus souvent affectifs, chez 30-40% on trouve des symptômes de la dépression. Souvent la dépression précède les symptômes neurologiques.

Piśmiennictwo

1. Karachitos A, Gałgańska H, Kmita H. *The role of mitochondria in the pathogenesis of Huntington's disease*. Post. Biochem. 2010; 56 (2): 174–81.
2. Zielonka D. *Symptoms, pathogenesis and current pharmacological treatment of Huntington's disease*. Neuropsychiatr. Neuropsychol. 2009; 4 (1): 10–16.
3. Ivkovic A, Titlic M, Tadic T i in. *Huntington's disease. Case report*. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37 (1): 235–241.
4. Dziejulska D, Rafałowska J. *The role of protein conformational disturbances in the pathomechanism of the extrapyramidal system diseases*. Neurol. Neurochir. Pol. 2005; 39 (5): 397–404.
5. Wichowicz H. *Zaburzenia psychiczne w chorobie Huntingtona w okresie przedklinicznym*. Psychiatr. Prakt. Klin. 2009; 2 (2): 84–92.
6. Bruland O, Almqvist E, Goldberg Y i in. *Accurate determination of the number of CAG repeats in the Huntington disease gene using a sequence-specific internal DNA standard*. Clin. Genet. 1999; 55: 198–202.
7. Langbehn D, Brinkman R, Falush D i in. *A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length*. Clin. Genet. 2004; 65: 267–277.
8. Owecki M, Kozubski W. *The molecular basis and clinical manifestations of Huntington's disease*. Now. Lek. 2001; 70 (6): 640–646.
9. Nagai Y, Fujikake N, Popiel A, Wada K. *Induction of molecular chaperones as a therapeutic strategy for the polyglutamine diseases*. Cur. Pharm. Biotechnol. 2010; 11: 188–197.
10. Vonsattel J, Myers R, Stevens T. *Neuropathological classification of Huntington's disease*. J. Neuropathol. Exper. Neurol. 1985; 44: 559–577.
11. Nopoulos P, Magnotta V, Mikos A i in. *Morphology of the cerebral cortex in preclinical Huntington's disease*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 1428–1429.
12. Rosas H, Feigin A, Hersch S. *Using advances in neuroimaging to detect, understand, and monitor disease progression in Huntington's disease*. NeuroRx 2004; 1: 263–272.
13. Adachi N, Kunugi H. *Impaired secretion of brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric diseases*. Open Neurosc. J. 2008; 2: 59–64.
14. Lin M, Beal F. *Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases*. Nature 2006; 787–795.
15. Williams B, Li D, Wegrzynowicz M i in. *Disease-toxicant screen reveals a neuroprotective interaction between Huntington's disease and manganese exposure*. J. Neurochem. 2010; 1: 227–237.
16. Wright P, Stern J, Phelan M. Sedno. *Psychiatria*, tom 2. Wrocław: Urban and Partner; 2008.
17. Holl A, Letmaier M. *Electrophysiological neuroimaging in Huntington's disease*. Clin. EEG Neurosc. 2011; 42, 1.
18. Kulczycki J, Zdzienicka E. *Huntington disease: appearance of brain in imaging studies*. Aktual. Neurol. 2005; 5 (2): 103–108.
19. Nicewicz B, Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. *Wczesna postać choroby Huntingtona jako przyczyna otępienia u 34-letniej pacjentki*. Psychiatr. Pol. 2008; 42 (3): 383–392.
20. Kępczyński Ł, Łopatynska K. *Choroba Huntingtona – obraz kliniczny u dzieci i młodzieży*. Klin. Pediatr. 2010; 18 (1): 65–68.
21. Geppert A, Losy J, Kozubski W. *Familial Westphal variant of Huntington's disease. Case report*. Neurol. Neurochir. Pol. 2007; 41 (1): 89–92.

22. Rosenblatt A, Leroi I. *Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders*. Psychosom. 2000; 41 (1): 24–30.
23. Craufurd D, Thompson J, Snowden J. *Behavioral changes in Huntington disease*. Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 2001; 14: 219–226.
24. Domańska Ł, Borkowska A. *Podstawy neuropsychologii klinicznej*. Lublin: Wydawnictwo UMCS; 2008.
25. Wolfa R, Sambataro F, Vasica N i in. *Altered frontostriatal coupling in pre-manifest Huntington's disease: effects of increasing cognitive load*. Europ. J. Neurol. 2008; 15: 1180–1190.
26. Montoya A, Price B, Menear M, Lepage M. *Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease*. J. Psychiatry Neurosci. 2006; 31 (1): 21–29.
27. Sitek E, Sławek J, Wiczorek D. *Self-awareness of deficits in Huntington's and Parkinson's disease*. Psychiatr. Pol. 2008; 42 (3): 393–403.
28. Vitale C, Pellicchia M, Grossi D i in. *Unawareness of dyskinesias in Parkinson's and Huntington's diseases*. Neurol. Sc. 2001; 22: 105–106.
29. Vasudev A, Palmer T, Thomas A i in. *Factors predicting discharge of Huntington's disease patients from a neuropsychiatry unit*. Intern. Psychoger. 2010; 22 (3): 489–493.
30. Royuela Rico A, Gil-Verona J, Macias Fernandez J. *A case of obsessive symptoms in Huntington's disease*. Actas Esp. Psiquiatr. 2003; 31: 367–370.
31. Anderson K, Gehl C, Marder K i in. *Comorbidities of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease*. Nerv. Mental Dis. 2010; 198 (5): 334.
32. Hamilton J, Wolfson T, Peavy G i in. *Rate and correlates of weight change in Huntington's disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychol. 2004; 75: 209–212.
33. Pratley R, Salbe A, Ravussin E, Caviness J. *Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease*. Ann. Neurol. 2000; 47: 64–70.
34. Gaba A, Zhang K, Marder K i in. *Energy balance in early-stage Huntington's disease*. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81: 1335–1341.
35. Gaba A, Zhang K, Moskowitz C i in. *Harris–Benedict equation estimations of energy needs as compared to measured 24-h energy expenditure by indirect calorimetry in people with early to mid-stage Huntington's disease*. Nutrit. Neurosci. 2008; 11 (5): 213–218.

Adres: Aneta Tylec
Katedra i Klinika Psychiatrii
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 20.04.2011
Zrecenzowano: 1.08.2012
Otrzymano po poprawie: 3.08.2012
Przyjęto do druku: 31.08.2012
Adiustacja: A. K.