

“ลิมง่าย ขาแขนกระตุกทั้งพี่น้อง”

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 32 ปี แม่บ้านจาก อ.พรหมพิราม จังหวัดพิษณุโลก

อาการสำคัญ

เท้าขวากระตุกมา 1 ปี

หงุดหงิดง่ายและความจำเลเวลลงมา 6 เดือน

ประมาณ 1 ปีก่อนมา รพ. สามีผู้ป่วยสังเกตเห็นเท้าขวาของผู้ป่วยกระตุกเป็น
ตลอดเวลา

ทั้งวัน ผู้ป่วยพยายามควบคุมขาและเท้าแต่ควบคุมไม่ได้ เวลานอนหลับไม่กระตุก หลังจากมีอาการ
กระตุกไม่นานผู้ป่วยรู้สึกถึงความจำไม่ค่อยดี ลิมง่าย อาการกระตุกที่ขาเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จน 2 เดือน
ก่อนมา รพ. มือทั้ง 2 ข้างเริ่มกระตุก เท้าซ้ายก็กระตุก ผู้ป่วยรู้สึกเบื่ออาหารบ้างและน้ำหนักลด
พี่สาวที่มีอาการเหมือนกันแนะนำให้มาหาแพทย์ที่ตนรักษาอยู่

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มีขาแขนเคลื่อนไหวผิดปกติ อาการค่อยๆ เป็นมากขึ้นในช่วงเวลา 1 ปี
เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการแบบนี้ วิธีที่จะให้การวินิจฉัยได้ถูกต้อง แพทย์ควรตั้งคำถามในใจและพยายาม
ตอบให้ได้เป็นข้อๆ ตามลำดับดังนี้

1) อาการเคลื่อนไหวผิดปกติที่เห็น ผู้ป่วยตั้งใจทำหรือไม่ คือเป็น voluntary หรือ
involuntary movement

2) ถ้าเป็นความผิดปกติที่ผู้ป่วยไม่ได้ตั้งใจทำ พยายามวินิจฉัยให้ได้ว่า อาการ
เคลื่อนไหว

ผิดปกตินั้นเป็นประเภทใด เช่นเป็น chorea หรือ myoclonus หรือ athetosis เป็นต้น

3) เมื่อทราบว่าการเคลื่อนไหวที่ผิดปกตินั้นเป็นแบบไหนแล้ว ก็จรรู้ว่ารอยโรคอยู่ที่ใด
ในระบบประสาทและให้วินิจฉัยแยกโรคที่เป็นสาเหตุได้

การตรวจร่างกาย

Eyes : no K-F ring, EOM's full

alert, cooperative

jerky, non-repetitive movements of fingers of both hands and right foot

slightly increased tone in both arms and moderate spasticity in both legs.

F-N test slow but no incoordination

H-S could not be performed

DTR's +++ +++

 P ↓ ↓

Tandem walk impaired

อภิปราย (ต่อ)

ในรายนี้ ประวัติที่เป็นมานานเป็นปีจากที่สามีสังเกตเห็นและผู้ป่วยพยายามฝืนไม่ให้เกิด
กระตุกแต่ไม่สำเร็จ ทำให้ค่อนข้างแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้แกล้งทำแต่อาการเป็นจริง ประวัติที่ได้ว่าเวลา
ผู้ป่วยนอนหลับแล้วไม่กระตุกไม่ได้สนับสนุนว่าผู้ป่วยแกล้งทำ เพราะอาการกระตุกโดยไม่ได้ตั้งใจที่เกิด
จากรอยโรคในสมองส่วนมากโดยเฉพาะที่ basal ganglia จะหยุดเมื่อผู้ป่วยหลับ

เมื่อแน่ใจแล้วว่าเป็นอาการกระตุกโดยไม่ได้ตั้งใจ ขั้นตอนต่อไปคือวินิจฉัยให้ได้ว่า เป็นแบบ
ไหนวิธีง่ายก็คือ พิจารณาลักษณะอาการกระตุกใน 3 หัวข้อคือ

1. อาการนั้นซ้ำเป็นจังหวะหรือไม่ ถ้าเป็นเช่นนั้นส่วนใหญ่ก็เป็นอาการสั่นหรือ tremor
2. ถ้าไม่ซ้ำเป็นจังหวะเหมือนกัน อาการเคลื่อนไหวนั้นซ้ำหรือเร็ว อยู่ที่ส่วนโคนหรือ
ส่วนปลายแขนหรือขา

และ 3. ถ้าเคลื่อนไหวแขนหรือขานั้นๆ อาการเป็นมากขึ้นหรือไม่

ถ้าพิจารณาจากประวัติผู้ป่วยรายนี้ ก็พอจะตอบคำถามทั้ง 3 ข้างบนได้ว่า อาการผู้ป่วย
ไม่ใช่อาการสั่น เพราะประวัติก็ว่าเป็นอาการกระตุกหรือเท้าและมือเคลื่อนไหวเองเร็ว ความเป็นไปได้
ว่าอาการผู้ป่วยคงเป็น chorea หรือไม่ก็เป็น myoclonus แต่ถ้าเป็นกรณีหลัง อาการจะเป็นแบบกระตุก
เร็วมากและมักจะไม่เป็นเฉพาะที่เท้าข้างเดียวอยู่นานเป็นเดือนแล้วเริ่มเป็นที่มือ น่าจะเป็น chorea
มากกว่า ผู้ป่วยที่อาการกระตุกเป็นมากขึ้นเวลาขยับแขนขาหรือเวลาแพทย์ตรวจดู coordination ก็น่าจะ
เป็น action myoclonus แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติเช่นนี้

Chorea เป็นการเคลื่อนไหวผิดปกติที่ไม่เป็นจังหวะ ไม่สม่ำเสมอ แต่เร็วและไม่ซ้ำ
แบบเดิมทุกครั้ง มักเกิดขึ้นที่ปลายแขนหรือปลายขา เกิดจากมีรอยโรคที่ caudate nucleus และ
putamen ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ basal ganglia ทำงานผิดปกติ การเคลื่อนไหวผิดปกติเหล่านี้พูดหรือ
เขียนให้เข้าใจยากแต่ถ้าได้เห็นจากวิดีโอทัศน์หรือภาพยนตร์เพียงครั้งเดียวก็จะจำได้ ผมขอแนะนำหนังสือที่
มีแผ่นบันทึกภาพประกอบให้ด้วยเช่นเอกสารหมายเลข 1

ถ้าผู้ป่วยรายนี้มี chorea โรคที่ต้องนึกถึงก็มี

- ① โรคประสาทที่มีพันธุกรรม และ
- ② ที่ไม่มีพันธุกรรม

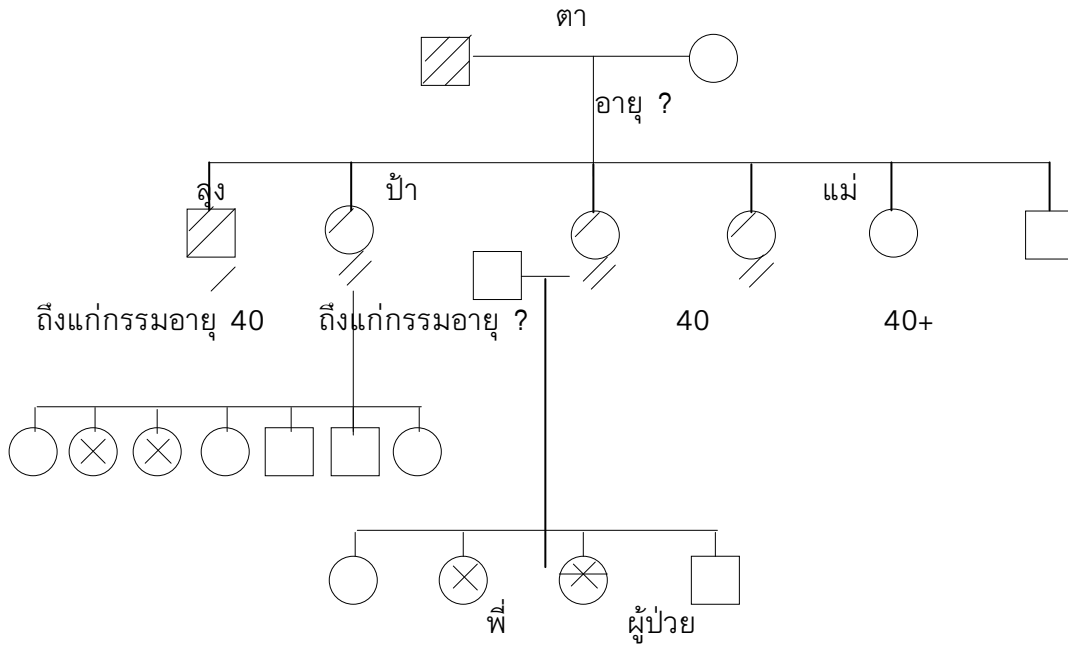
ในกลุ่มหลังได้แก่ rheumatic หรือ Sydenham's chorea ซึ่งเป็นผลตามหลังการติดเชื้อ
beta haemolytic streptococcus Chorea เป็นลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของ rheumatic fever
นอกจากนี้ chorea ยังพบได้ในโรค SLE ในภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ใน coeliac disease และใน
โรคมะเร็งซึ่งเป็น paraneoplastic syndrome แบบหนึ่ง นอกจากนี้ยังพบได้ในผู้สูงอายุ ในสตรีที่ตั้งครรภ์
(chorea gravidarum) และในสตรีที่ทานยาคุมกำเนิด (เอกสารหมายเลข 1 ถึง 8)

สำหรับโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ chorea เป็นลักษณะเด่นชัดที่ต้องนึกถึง
ก็คือ Huntington disease (HD) ผู้ป่วยที่เป็น Wilson disease มี chorea ได้ แต่ในกรณีนี้คงไม่น่า
นึกถึง ตรวจตาก็ไม่พบ K-F ring ส่วนโรคทางพันธุกรรมอื่นๆ พบได้น้อยกว่ามาก เช่น benign
hereditary chorea ซึ่งมักเป็นตั้งแต่เด็กและอาการไม่ค่อยเลวลงอย่าง HD (เอกสารหมายเลข 9 และ
10) และโรค chorea-acanthocytosis หรือ neuro acanthocytosis ซึ่งเป็นโรคที่หายากมาก ถ่ายทอด
ทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ผิดกับ HD นอกจากอาการทางระบบประสาทแล้วผู้ป่วยยังมี
เม็ดเลือดแดงลักษณะผิดปกติโดยมีหนามยื่นออกจากตัวเซลล์ที่เรียก acanthocyte (เอกสารหมายเลข
11 ถึง 14)

ผู้ป่วยรายนี้มีพี่สาวที่มีอาการเหมือนกันและผู้ป่วยมีความจำเสื่อมด้วย ควรจะได้
รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับประวัติครอบครัว

ประวัติเพิ่มเติม

ผู้ป่วยมีประวัติญาติพี่น้องหลายคนที่มีอาการแบบผู้ป่วยตามผังที่แสดงไว้ข้างล่าง ส่วนเรื่องความจำไม่มีรายละเอียดการตรวจบันทึกไว้



× = มีอาการแบบผู้ป่วย
 // = ถึงแก่กรรม

ผลการตรวจทั่วไปไม่พบอะไรผิดปกติ FBS 103 mg%
 serum ceruloplasmin 30.2 mg/dl
 urinary copper 1.74 µg/L (24 hours urine 1.2 L)
 MRI : moderate brain atrophy

อภิปราย (ต่อ)

ประวัติชัดเจนว่าเป็นโรคพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เข้าได้กับ Huntington disease (HD) ซึ่งควรได้รับการยืนยันจากการตรวจ DNA

HD เป็นโรคที่พบไม่บ่อยแต่น่าสนใจมาก เมื่อ ค.ศ. 1872 นายแพทย์ George Huntington ชาวอเมริกันจาก East Hampton, Long Island เป็นผู้รายงานผู้ป่วยทั้งครอบครัวเป็นโรคสมองเสื่อมไว้อย่างสมบูรณ์จนทำให้โรคนี้เป็นที่รู้จักกันดีต่อมา ถึงแม้ว่าจะมีรายงานประปรายเกี่ยวกับโรคนี้มาก่อนบ้างแล้ว George Huntington (GH) เป็นแพทย์รุ่นที่ 3 ของตระกูล ทั้งปู่และพ่อทำเวชปฏิบัติอยู่ที่ Long Island GH เคยบรรยาย ณ ที่ประชุมแพทย์ว่าเขาเคยเห็นผู้ป่วยเป็นโรคนี้ตั้งแต่เด็กๆ เมื่อเขาตามพ่อไปเยี่ยมผู้ป่วย สิ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับ HD ก็คือ การที่ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้เริ่มมีอาการเอาเมื่ออายุมากแล้วมักจะมีลูกหรือหลานแล้ว และเนื่องจากเป็นโรคพันธุกรรมแบบ autosomal dominant จึงถ่ายทอดการเป็นโรคได้อย่างแพร่หลายก่อนที่จะทราบว่าเป็นโรคนี้ ผู้ป่วย HD ที่สหรัฐอเมริกา มีต้นตอ

มาจากผู้ป่วยที่ New England ซึ่งเชื่อกันว่าอพยพถิ่นฐานไปจาก East Anglia สหราชอาณาจักร (เอกสารหมายเลข 15 และ 16) ในภูมิภาคเอเชียนอกจากประเทศไทยแล้วก็มีรายงานผู้ป่วยในประเทศอื่นๆ เมื่อไม่นานมานี้ก็มีรายงานอย่างสมบูรณ์จากมาเลเซียทั้งในผู้ป่วยเชื้อสายจีน มาเลย์และอินเดียน (เอกสารหมายเลข 17)

ความก้าวหน้าทางอณูชีววิทยาทำให้แพทย์สามารถวินิจฉัย HD ได้ถูกต้องทั้งผู้ป่วยที่มีอาการและพี่น้องที่มียีนที่ผิดปกติแต่ยังไม่มีอาการแต่อย่างใด โรคนี้มีความผิดปกติที่ chromosome 4p16.3 (IT 15, IT ย่อมาจาก Interesting Transcript) โดยพบว่ามี CAG ซ้ำๆ ขยายมากเกินไปปกติประมาณ 40-50 ครั้ง นับว่าถ้าเกิน 36 ครั้งผู้ป่วยผู้นั้นจะมีอาการให้เห็น CAG ซ้ำที่ผิดปกติ มีผลให้ polyglutamine ที่อยู่ในโปรตีนที่มีชื่อว่า huntingtin ผิดปกติ การเกิดโรคในคนเอเชียเป็นผลจากการกลายพันธุ์ (mutation) มากกว่าจะเป็นการสืบเชื้อสายจากชาวยุโรป น่าสนใจที่โรคนี้เดิมที่เรียกกัน Huntington's chorea ต่อมาเพื่อให้ครอบคลุมอาการทางจิตและสมองอย่างอื่นจึงเปลี่ยนเป็น Huntington disease แต่ก็น่าเสียดาย ที่อาจจะทำให้แพทย์ทั่วไปไม่ตระหนักถึงอาการหรือสัญญาณโรคที่เป็นเอกลักษณ์ของโรคนี้ คือ chorea เคยมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางระบบประสาทผู้หนึ่งเขียนประวัติโรคนี้เป็นเชิงทำนายล้อเลียนไว้ว่า อีกหน่อยแพทย์ก็คงเรียกโรคนี้ว่าโรค IT 15 เพราะถูกต้องและครอบคลุมได้หมด ! (เอกสารหมายเลข 18)

การที่ผู้ป่วยสืบทอดพันธุกรรมที่ทำให้เกิดโรคนี้มาตั้งแต่เกิดแต่กลับไม่มีอาการจนกระทั่งผ่านวัยกลางคนไปแล้วก็เป็นเรื่องที่น่าทึ่งมาก มีผู้ศึกษาวิจัยมากถึงกลไกที่ทำให้เซลล์โดยเฉพาะ motor neurons และมีแนวโน้มว่าลักษณะโครงสร้างและความต้องการพลังงานของเซลล์ดังกล่าวเป็นจุดอ่อนที่จะเกิด transport system ภายในเซลล์ที่เรียก dynein-dynactin complex ขัดข้องจึงทำให้เซลล์ค่อยๆ เสื่อมและตายในที่สุด (เอกสารหมายเลข 19) โดยทั่วไปเซลล์ประสาทตายอาจเป็นไปตามที่กำหนด (apoptosis หรือ programmed cell death) หรือจาก necrosis เช่นจากการขาดเลือดไปเลี้ยงหรือการติดเชื้อ ซึ่งกลไก 2 ชนิดที่กล่าวต่างกัน แต่ใน HD เซลล์ประสาทที่ caudate nucleus, putamen และ cortex ค่อยๆ เสื่อมและตายจากกลไกที่ไม่เหมือนที่กล่าวมาแต่เกี่ยวข้องกับสารประเภท caspases ซึ่งมีหลายตัว ได้แก่ caspase 1, 3, 8, 9 ซึ่ง ภายใต้การควบคุมจาก genes เรียก caspase 1, 3...gene ตามลำดับ caspase ทั้งหมดเกี่ยวข้องกับ การทำให้เซลล์ทำหน้าที่ไม่สมบูรณ์และตาย ความรู้เกี่ยวกับเรื่องนี้ทำให้มีผู้ทดลองนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง caspase เช่น minocycline และ creatine ไปทดลองรักษา HD ขณะนี้ (เอกสารหมายเลข 20, 21, 22) ส่วนแนวทางการรักษาอีกทางหนึ่งได้แก่ การที่พบว่าโปรตีนที่เป็นผลจาก gene ผิดปกติ เรียก poly Q เกาะรวมตัวกันในเซลล์ประสาทเป็นพิษต่อนิวเคลียสของเซลล์ จึงพยายามหาวิธีที่มีฤทธิ์ไปยับยั้ง poly Q รวมตัวกันมาลองรักษาโรค HD (เอกสารหมายเลข 23 และ 24) ในไม่ช้าโรคพันธุกรรมที่ซับซ้อน เช่น HD ก็อาจจะมีวิธีรักษาหรือป้องกันได้ เช่น Wilson's disease แพทย์ผู้สนใจจึงควรติดตามความก้าวหน้าทางการวิจัยเกี่ยวกับโรคนี้อย่างใกล้ชิด !

ผู้ป่วย HD มักจะมีอาการทางจิต บางรายเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อย มีอาการจิตหลอน บางรายเหมือนเป็นโรค schizophrenia ผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรง หงุดหงิด โมโหง่าย ซึ่งพบได้เสมอๆ และแพทย์ผู้รักษามักจะจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อให้ญาติหรือผู้ใกล้ชิดดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น มีผู้พบว่าการใช้ยา valproate ซึ่งเป็นยาที่ทำให้อารมณ์ไม่แปรปรวนร่วมกับ olanzapine ได้ผลดีและลดความจำเป็นที่จะต้องใช้อ lanzapine ในขนาดที่สูงได้ (เอกสารหมายเลข 25)

การดูแลผู้ป่วย HD มีปัญหาที่ต้องคำนึงถึงหลายด้านโดยเฉพาะทางด้านกฎหมายและการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยในสังคม ปัญหาการตรวจทางพันธุกรรม แม้กระทั่งเรื่องผู้ป่วยพอมมากก็ยังไม่ใช่เพราะกลืนลำบากอย่างเดียวแต่ขณะนี้ทราบว่า huntingtin ที่จับตัวกับโปรตีนเกิดขึ้นในเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่เซลล์ประสาทเพียงเท่านั้นและ huntington มีผลต่อ glyceraldehyde -3- phosphate dehydrogenase ที่เป็น enzyme ที่จำเป็นสำหรับการย่อย glucose หรือ glycolysis ร่างกายเลยใช้

glucose ไม่ได้ดี (เอกสารหมายเลข 18) ในสัตว์ทดลองที่เป็นโรค Huntington และผมเองพบมีการผลิตอินซูลินและการต้านอินซูลินผิดปกติ (เอกสารหมายเลข 45)

เอกสารหมายเลข 26 ถึง 48 เป็นเรื่องเกี่ยวกับสิ่งเหล่านี้รวมทั้งเรื่องอื่นๆ ทางคลินิกที่ผมรวบรวมไว้บ้างที่คิดว่าอาจเป็นที่สนใจของแพทย์ผู้อ่านเรื่องนี้บางคนจึงนำเสนอมาด้วย

แนะนำเอกสาร

- 1) Lessof M. Sydenham's chorea. Guy's Hosp Rep 1958; **107**: 185-206.
- 2) Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, Thompson EJ, Giovannoni G. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. Neurology 2002; **59**: 227-31.
- 3) Janavs JL, Aminoff MJ. Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; **65**: 436-45.
- 4) Fidler SM, O'Rourke RA, Buchsbaum HW. Choreoathetosis as a manifestation of thyrotoxicosis. Neurology 1971; **21**: 55-7.
- 5) Kitiyakara T, Jackson M, Gorard DA. Refractory coeliac disease, small-bowel lymphoma and chorea. J R Soc Med 2002; **95**: 133-4.
- 6) Tani T, Piao Y-S, Mori S, Ishihara N, Tanaka K, Wakabayashi K, et al. Chorea resulting from paraneoplastic striatal encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **69**: 512-5.
- 7) Warren JD, Kneebone CS, Firgaira F, Blumbergs PC, Thompson EM, Thompson PD. The causes of sporadic and 'senile' chorea. Aust NZ J Med 1998; **28**: 429-31.
- 8) Miranda M, Cardoso F, Giovannoni G, Church A. Oral contraceptive induced chorea: another condition associated with anti-basal ganglia antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; **75**: 327-8.
- 9) Harper PS. Benign hereditary chorea: clinical and genetic aspects. Clin Genet 1978; **13**: 85-95.
- 10) Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, de Vries BBA, Yapijakis C, Dure LS, et al. Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. Neurology 2002; **59**: 579-84.

- 11) Critchley EMR, Clark DB, Wiklen A. Acanthocytosis and neurological disorder without abetalipoproteinemia. Arch Neurol 1968; **18**: 134-40.
- 12) Levine IM, Estes JW, Ioonez JM. Hereditary neurological disease with acanthocytosis: a new syndrome. Arch Neurol 1968; **19**: 403-09.
- 13) Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, Owen JS, Pires M, Daniels GL, et al. Neuroacanthocytosis: a clinical, hematological and pathological study of 19 cases. Brain 1991; **114**: 13-49.
- 14) Bohlega S, Al-Jishi A, Dobson-Stone C, Rampoldi L, Saha P, Murad H, et al. Chorea-acanthocytosis: Clinical and genetic findings in three families from The Arabian Peninsula. Mov Disord 2003; **18**: 403-07.
- 15) Critchley M. Huntington's chorea: historical and geographical considerations. In: The Black Hole and Other Essays. Pitman Medical Publishing Company Ltd. 1964; pp. 210-9.
- 16) Pearce JMS. Huntington's chorea. In: Fragments of Neurological History. Ed. Pearce JMS. Imperial College Press, London. 2003; pp. 118-22.
- 17) Ng WK, Teh BT, Malmberg I, Tan CT, Goh KJ, Sng KH, et al. Huntington's disease in Malaysia: a clinical and genetic study. Neurol J Southeast Asia 1997; **2**: 57-63.
- 18) Bruyn GW, Bruyn RPM. Huntington's chorea. In: Neurological Eponyms. Eds. Koehler PY, Bruyn GW, Pearce JMS. Oxford University Press. New York. 2000; pp. 330-4.
- 19) Crosby AH. Disruption of cellular transport: a common cause of neurodegeneration ? Lancet Neurol 2003; **2**: 311-6.
- 20) Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N Engl J Med 2003; **348**: 1365-75.
- 21) Bonelli RM, Heuberger C, Reisecker F. Minocycline for Huntington's disease: an open label study. Neurology 2003; **60**: 883-4.
- 22) Tabrizi SJ, Blamire AM, Manners DN, Rajagopalan B, Styles P, Schapira AHV, et al. Creatine therapy for Huntington's disease: clinical and MRS findings in a 1-year pilot study. Neurology 2003; **61**: 141-2.

- 23) Bates G. Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. Lancet 2003; **361**: 1642-44.
- 24) Blum D, Hourez R, Galas M-C, Popoli P, Schiffmann SN. Adenosine receptors and Huntington's disease: implications for pathogenesis and therapeutics. Lancet Neurol 2003; **2**: 366-74.
- 25) Grove Jr. VE, Quintanilla J, DeVaney GT. Improvement of Huntington's disease with olanzapine and valproate. N Engl J Med 2000; **343**: 973-4.
- 26) Harper PS, Gevers S, de Wert G, Creighton S, Bombard Y, Hayden MR. Genetic testing and Huntington's disease: issues of employment. Lancet Neurol 2004; **3**: 249-52.
- 27) Hayden MR. Predictive testing for Huntington's disease: a universal model ? Lancet Neurol 2003; **2**: 141-2.
- 28) Lancet Neurol Newsdesk. Huntington's disease drives mother to murder. 2002; **1**: 203.
- 29) Wheelock VL, Tempkin T, Marder K, Nance M, Myers RH, Zhao H, et al and the Huntington Study Group. Predictors of nursing home placement in Huntington disease. Neurology 2003; **60**: 998-1001.
- 30) Lees AJ. Odd and unusual movement disorders J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; **72(Suppl 1)**: i17-i21.
- 31) Lennox BR, Lennox GG. Mind and movement: The neuropsychiatry of movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; **72(Suppl 1)**: i28-i31.
- 32) Lefaucheur J-P, Bachoud-Levi A-C, Bourdet C, Grandmougin T, Hantraye P, Cesaro P, et al. Clinical relevance of electrophysiological tests in the assessment of patients with Huntington's disease. Mov Disord 2002; **17**: 1294-1301.
- 33) Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S and the Huntington Study Group. Huntington's disease. Clinical correlates of disability and progression. Neurology 2003; **61**: 1085-92.
- 34) Rosenblatt A, Abbott MH, Gourley LM, Troncoso JC, Margolis RL, Brandt J, et al. Predictors of neuropathological severity in 100 patients with Huntington's disease. Ann Neurol 2003; **54**: 488-93.

- 35) Caramins M, Halliday G, McCusker E, Trent RJ. Genetically confirmed clinical Huntington's disease with no observable cell loss. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; **74**: 968-70.
- 36) Lancet Neurol Newsdesk. Mitochondrial problems may underlie Huntington's disease 2002; **1**: 203.
- 37) Lancet Neurol Newsdesk. Huntingtin halts axonal transport. 2003; **2**: 651.
- 38) Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, Dell'Agnello G, Bernardini S, Rossi G. IV amantadine improves chorea in Huntington's disease. An acute randomized, controlled study. Neurology 2003; **60**: 1995-7.
- 39) Kassubek J, Juengling FD, Kiochies T, Henkel K, Karitzky J, Kramer B, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; **75**: 213-20.
- 40) Bushara KO, Nance K, Gomez CM. Antigliadin antibodies in Huntington's disease. Neurology 2004; **62**: 132-3.
- 41) Andreassen OA, Dedeoglu A, Stanojevic V, Hughes DB, Browne SE, Leech CA, et al. Huntington's disease of the endocrine pancreas: insulin deficiency and diabetes mellitus due to impaired insulin gene expression. Neurobiol Dis 2002; **11**: 410-24.
- 42) Neurology Today Genes and environment affect age of onset of Huntington's disease. News from the Venezuela kindreds study. 2004; **4**: 21-2.
- 43) Reading SAJ, Dziorny AC, Peroutka LA, Schreiber M, Gourley LM, Yallapragada V, et al. Functional brain changes in presymptomatic Huntington's disease. Ann Neurol 2004; **55**: 879-83.
- 44) Aylward EH, Sparks BF, Field KF, Yallapragada Y, Spritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington's disease. Neurology 2004; **63**: 66-72.
- 45) Walker FO, Raymond LA. Targeting energy metabolism in Huntington's disease. Lancet 2004; **364**: 312-3.
- 46) Lancet Neurol Newsdesk. Huntingtin transports brain-derived neurotrophic factor (BDNF). 2004; **3**: 514.

47) Seo H, Sontag K-C, Isacson O. Generalized brain and skin proteasome inhibition in Huntington's disease. Ann Neurol 2004; **56**: 319-28.

48) Simpson SA. The management of Huntington's disease. Pract Neurol 2004; **4**: 204-11.