

## Søvn ved Huntingtons sykdom

*Sander Lindholm Andersen, Psykolog*



### **Introduksjon til søvnsykdommer ved Huntingtons sykdom**

Alle mennesker har et behov for å sove, og det er godt dokumentert at redusert søvnkvalitet eller redusert mengde søvn har negative konsekvenser for kognitiv fungering (Alhola & Polo-Kantola, 2007) og livskvalitet (Piper, 2016). Det finnes store individuelle variasjoner i hvor mye søvn en trenger. Dette handler ikke bare om personlige karakteristikk, men også alder, hvorav spedbarn og barn vil i gjennomsnitt ha behov for flere timer søvn enn voksne og eldre. I henhold til den amerikanske søvnforeningens retningslinjer er det anbefalt at et voksent menneske får mellom 7-9 timer søvn hver natt, og at eldre får 7-8 timer. Det er allikevel viktig å poengtere at god søvn ikke bare handler om antall timer en sover, men også kvaliteten på søvnen. Med andre ord at en får nok dyp søvn og REM-søvn.

Ved Huntingtons sykdom (HS) er søvnlidelser og døgnrytmeforstyrrelser vanlige følgetilstander av sykdommen. Epidemiologiske analyser har indikert at opptil 88% av pasienter med HS opplever patologiske søvnevansker (Taylor & Bramble, 1997). Det er allikevel viktig å poengtere at slike analyser er basert på pasientens egen selvrapporing, og sammenlignet med studier som bruker objektiv søvnmåling finnes det en diskrepans, både i form av under- og overrapportering (Piano et al., 2017, Goodman et al., 2011).

Det finnes på lik linje som hos andre mennesker stor individuell variasjon i søvn og døgnrytme, hos pasienter med HS. Videre er det også individuell variasjon med tanke på søvnpatologi, og det finnes ingen standard sykdom- eller symptom mønster hos pasientgruppen. Symptomer og forstyrrelser som er kjent er blant annet insomni, økt latens i når søvn inntreffer, mindre tid i søvn, økt antall nattlige oppvåkninger, REM-søvn

forstyrrelse, økt motorisk aktivitet i søvn (Arnulf et al., 2008), samt økt søvnighet på dagtid (Videnovic et al., 2009). Det er allikevel noen former for patologi som forekommer oftere enn andre; som insomni og abnormal motorisk aktivitet i søvn (Voysey et al., 2020).

### **Måling av søvn og søvnstadier**

Objektiv søvnmåling og registrering benytter i hovedsak polysomnografi (PSG) som måleinstrument. PSG består av flere ulike målinger av aktivitet. Dette inkluderer: elektroencefalografi (EGG) - elektroder plassert i hodebunn som måler elektrisk aktivitet hos nerveceller, elektromyografi (EMG) - elektroder som måler muskelspenning, og elektrookulografi (EOG) - elektroder som måler øyebevegelser. Dette er en tidkrevende og omstendig prosess, og benyttes derfor oftest i forbindelse med utredning av søvn sykdommer. PSG lar en objektivt kartlegge pasientens søvnstadier.

I løpet av en vanlig natt er et friskt voksent menneske igjennom flere stadier av søvn, også kalt søvnfaser. Disse fasene danner en søvn sykklus, som vanligvis varer i ca. 90 minutter. Gjennom natten er det vanlig å gjennomgå flere sykluser, opptil fire eller fem ganger. Én sykklus består av to typer søvn: NREM (non-rapid eye movement sleep) og REM (rapid eye movement sleep). NREM-søvn kan deles inn i 3 faser: N1, N2, og N3. Fra fase N1 til N3 blir søvnen gradvis dypere og dypere.

Utover natten og mot morgen er det vanlig at det en gradvis endring i søvn sykklusene. Først halvdel av natten er karakterisert av at NREM-søvn (dyp søvn) opptar største del av søvnen. Denne avbrytes ca. hvert 90 minutt av en kort periode med REM-søvn. Etter noen sykluser er det vanlig at det blir mindre av den dype søvnen (N3), og mer av den lettere søvnen (N2), samt lengre perioder med REM-søvn.

De ulike søvnstadiene kjennetegnes av observerbare karakteristikk. N1 er et overgangsstadie mellom våkenhet og søvn. Nevral aktivitet er noe langsommere enn ved våken tilstand, og det er lett å vekke personen. N2 er stadiet som opptar størsteparten av tiden

i søvn og omfatter omtrent halvparten av en vanlig natt. Nevral aktivitet som vist ved EEG viser at hjernebølgene blir større og langsommere enn N1. I stadiet N3 blir hjernebølgene på sitt største (høy amplitude) og enda langsommere. Muskelspenning er lav og det er få øyebevegelser. For et friskt voksent menneske består ca. 25% av total søvnlengde i stadiet N3.

Sammenlignet med NREM-søvn, skiller REM-søvn seg ut på flere områder. En av de tydeligste karakteristikkene, som også gir navn til denne fasen er de hurtige øyebevegelsene. Hjernebølgene er også raske med lav amplitude. Muskelspenning som vist ved EMG er også lav, og kan være lavere enn i N3. REM-søvn inntreffer som nevnt i ca. 90 minutters intervaller, og blir lengre i løpet av natten. Dette er også fasen hvor drømmer tenderer oftest til å inntreffe, selv om de kan forekomme i andre faser også. Det er også større variasjon i puls og blodtrykk. REM utgjør ca. 25% av den totale søvnlengden.

Det er ikke uvanlig at mengden av de ulike stadiene varierer med alder. Hos yngre friske mennesker er det vanlig at en har større mengder med dyp søvn og REM-søvn. Normale aldersrelaterte endringer inkluderer bla. kortere og færre perioder med REM-søvn, mindre mengder dyps søvn og etterhvert fravær av N3, mer nattlige oppvåkninger, og en økning i innsøvningstid (Ohayon et al., 2004).

### **Variabler som påvirker søvn**

Hvor lenge vi sover, når vi sover, og vår subjektive opplevelse av søvnbehov påvirkes av flere variabler. Disse variablene påvirker hverandre og har stor innvirkning på søvnmønstret til et individ. En kan inndele disse variablene i tre grupper: i) adferd og vaner, ii) circadianske rytmer, og iii) homeostatiske faktorer.

Ens adferd er en viktig del av søvnmønsteret. Adferd som påvirker ens søvn vil være når en går til sengs og når en står opp. Bruk av stimulantia som koffein, alkohol eller andre stoffer, vil også ha innvirkning på ens søvnmønster. Dette gjelder også for når en velger å

være fysisk aktivitet eller når en spiser måltider. Mange perioder med spredt søvn på dagtid eller få lengre perioder vil påvirke nattesøvn i negativ forstand. Faste vaner for leggetid, oppvåkning, måltider, etc. vil øke sannsynligheten for at søvn inntreffer på ca. samme tidspunkt hver natt.

Circadianske rytmer eller døgnrytmer er styrt av kroppens biologiske klokke. Det er mange av menneskets fysiologiske funksjoner som blir styrt av ens individuelle døgnrytme. Dette inkluderer blant annet aktivering, kroppstemperatur, og utskillelse av hormoner som melatonin og kortisol. Ens døgnrytme er en kritisk del av ens opplevelse av søvnighet og hvor mange timer en sover. Dvs. at om en legger seg for å sove utenfor (eksempelvis kl. 13) hva som er ens vanlige biologiske døgnrytme (eksempelvis kl. 23), vil søvnen tendere til å være kortere, og en vil ikke nødvendigvis oppleve samme grad av søvnighet som ved senere på kvelden. Hos de fleste går den biologiske klokken på litt over en 24-timers syklus uten ytre påvirkning. Ytre stimuli kan derimot "stille" klokken. Disse kalles for zeitgebers. En av zeitgeberne med kraftigst påvirkning på den indre klokken er lys. Selv om flere biologiske prosesser og deler er involvert menneskets døgnrytme, regnes suprachiasmatic nucleus (SCN), lokalisert i hypothalamus, som senteret for vår biologiske klokke. SCN har nevrane baner som går fra netthinnen i øyet. I netthinnen finnes det lyssensitive reseptorer som sender nevrane signaler til SCN, og kan stimulere eller inhibere produksjonen av døgnrytmehormoner som melatonin.

Homeostatiske faktorer kan beskrives som det fysiologiske søvntrykket som bygger seg opp i løpet av dagen. Det vil som regel si at desto lengre en er i våken tilstand, desto mer bygger det seg opp et søvntrykk i kroppen. En viktig neurotransmittor og nevromodulator som er med å regulere søvntrykket er adenosin. Det bygger seg sakte opp gjennom dagen, spesielt i områder i hjernen knyttet til våkenhet og aktivering (bla. hjernestammen). Når adenosin nivået øker inhiberer dette våkenhet, og en får en opplevelse av søvnighet. Reseptorer som er sensitive for adenosin vil bli påvirket av koffein, og koffein vil binde seg til disse reseptorene

og forhindre at adenosintransmittorene binder seg. Dette medfører at adenosin vil bygge seg opp. Når koffeinet etterhvert forsvinner vil søvntrykket øke kraftig. Under søvn vil adenosinnivået gradvis redusere seg, og søvntrykket vil gradvis forsvinne.

### **Søvn sykdommer ved Huntingtons sykdom**

Som nevnt tidligere er det variasjon i søvnmønsteret og søvnforstyrrelser, og det fremkommer ikke et fast sykdomsmønster hos pasientgruppen (Happe & Trenkwalder, 2002). Det kan allikevel identifiseres noen områder ved søvn hos pasienter med HS, som kan forårsake søvnforstyrrelser. Disse handler i hovedsak om vansker med vedlikehold av søvn og jevnlig oppvåkninger i løpet av natten. Ved denne formen for nattlige oppvåkninger følges det også abnormal nevralt aktivitet, som kan sees ved EEG (Arnulf et al., 2008).

En finner at pasienter ofte har redusert mengde med stadien N3 søvn (Wiegand et al., 1991), samt at de har en høyere andel av stadien N1 og N2 (Arnulf et al., 2008), sammenlignet med friske personer kontrollgrupper. HS pasienter tenderer også til å tilbringe mer tid i NREM-søvn, enn i REM-søvn (Hansotia et al., 1985). Redusert mengde REM-søvn ble funnet hos pre-symptomatiske HS-pasienter og pasienter i første stadiet av HS. Dette kan tyde på at reduksjon i REM-søvn kan være en tidlig indikator for sykdommen, ettersom de eksekutive systemene som er deltagende i kontroll av REM-søvn (hjernestammen) allerede er skadet (Arnulf et al., 2008).

En av søvnforstyrrelsene som kan komme med HS er REM-søvnadferdsforstyrrelse. Dette er en sjelden tilstand, og forekommer noe oftere hos eldre. Det er også en kjønnsforskjell, der sykdommen forekommer oftere hos menn enn kvinner. Videre er det en økt risiko ved for utvikling av forstyrrelsen ved neurodegenerative lidelser, som blant annet Huntingtons sykdom og Parkinson sykdom (Videnovic et al., 2009). REM-søvnadferdsforstyrrelse kan i flere tilfeller være en tidlig indikator på en neurodegenerativ lidelse. Forstyrrelsen fremkommer som livaktige drømmer i sovende tilstand, men i hvor det

ikke er normal muskelatoni, som ved vanlig REM-søvn. Dette kan medføre at pasienten agerer på de livaktige (og i noen tilfeller truende) drømmende; med slag, spark, kaste seg rundt, og i noen tilfeller kan gå til angrep på personer eller gjenstander i nærheten (Schenck & Mahowald, 2002).

### **Forstyrrelser i circadianske rytmer ved Huntingtons sykdom**

Det er ikke uvanlig at pasienter med HS utvikler en forstyrrelse i ens circadianske rytme (døgnrytme), og endringer i søvn-våkenhetscyklusen vil være en indikasjon på forstyrrelse i døgnrytme. Sterk trøtthet på dagtid (Excessive Daytime Sleepiness - EDS) kan være et symptom på dette. EDS oppleves som sterk subjektiv følelse av trøtthet, vansker med å holde seg våken, og økt sannsynlighet for å sovne på feil tid eller sted. I noen tilfeller vil dette kunne inntreffe når en holder på med monotone oppgaver. Det er noe usikkert om pasienter med HS har høyere forekomst av EDS enn resten av befolkningen (Herzog–Krzywoszanska & Krzywoszanski, 2019).

Som nevnt blir menneskets døgnrytme regulert av SCN, i form av kontroll av melatoninutskillelse fra epifysen. Det er funnet forskjeller hos pasienter med HS i utskillelse av melatonin, sammenlignet med kontrollgruppe. Disse forskjellene er funnet i både sen og tidlig stadie av HS. Disse forskjellene er blant annet observert som en forsinket utskillelse av hormonet på kveldstid (Aziz et al., 2009). En forsinket eller abnormal utskillelsesrytme av melatonin vil kunne påvirke et individs døgnrytme, og mulig forsinke den.

### **Psykiske lidelser og søvnforstyrrelser ved Huntingtons sykdom**

Det er godt beskrevet i litteraturen at det er en sterk relasjon mellom søvnforstyrrelser og psykiske lidelser. Eksempelvis blir søvnforstyrrelser i forskningslitteraturen sett på som én av kjernesymptomene ved depresjon (Nutt et al., 2008). Det er grunn til å tro at psykiske

lidelser spiller en rolle i utviklingen av søvnforstyrrelser; som innsovningsvansker, avkortet søvn, og nattlige oppvåkninger (Herzog–Krzywoszanska & Krzywoszanski, 2019). Fra en systematisk gjennomgang av eksisterende studier på depresjon ved HS er det estimert at ca. 30 % av personer med sykdommen har en form for depresjon (Slaughter et al., 2001). Symptomer på depresjon kan også i mange tilfeller komme i de tidlige stadiene av sykdommen, selv før manifestasjonen av chorea (Paulsen et al., 2005). I en studie av Videnovic et al. (2009) indikeres det at pasienter med HS som også hadde en depressiv lidelse tenderer til i større grad å ha søvnforstyrrelser, sammenlignet med pasienter uten symptomer på depresjon.

Hvis en sammenlikner symptomer på søvnforstyrrelser hos deprimerte pasienter, med og uten HS, vil en finne en stor grad av likheter. Det finnes også en rekke ulikheter som skiller disse to gruppene. Symptomer på søvnforstyrrelse hos pasienter med depresjon tenderer til å være preget av senket REM-latens, økt mengde REM-søvn, samt en økning i øyebevegelser under REM-søvn (Berger & Riemann, 1993). Derimot hos pasienter med HS finner en de motsatte symptomene (Arnulf et al., 2008).

Det er uvisst i hvor stor grad biologiske faktorer, sammenlignet med andre faktorer, påvirker utviklingen av depresjon hos pasienter med HS. Det er grunn til å tenke at dette er multifaktorielt, og at symptomer på depresjon vil blant annet bli påvirket av psykologiske faktorer (slik som psykologisk tilpasning til å ha en dødelig sykdom eller økende grad av fysisk uførhet) og nevrodegenerative faktorer (Paulsen et al., 2005). Personens miljø og hvor godt en blir ivaretatt vil også kunne spille en rolle i utviklingen av en psykisk lidelse. Dette inkluderer også redusert livskvalitet som følge av sykdomsutvikling. En relativt unik stressor ved HS er det familiært genetiske og muligheten for genetisk testing, sammenlignet med andre nevrodegenerative sykdommer. Flere studier har indikert at genetisk testing for HS er en stor stressor, som kan knyttes til psykiske lidelser (som angst og depresjon) og selvmordsforsøk. Dette gjelder ikke bare for personer som har testet positiv for HS, men også

blant personer som har testet negativt og dermed ikke er bærere av genet (Almqvist et al., 1999). En antagelse vil være at personer i forkant av genetisk testing vil bekymre seg for utfallet og testresultatet. Flere velger å ikke teste seg, og usikkerhet om en er bærer av genet og hvordan dette vil påvirke livet senere vil kunne fortsette å skape bekymringer. Ved et positivt resultat vil det være tenkelig at personen vil oppleve ruminering og håpløshet knyttet til å være bærer av genet. I en norsk kvalitativ studie ble det rapportert at deltagerne opplevde tesing og situasjonen i etterkant av testing som vanskelig, uavhengig av resultatet (Tillerås et al., 2020).

### **Motoriske forstyrrelser og søvnforstyrrelser ved Huntingtons sykdom**

Et av kjernesymptomene ved HS er de choreatiske bevegelsene. En tidligere antagelse har vært at bevegelsene forsvinner når pasienten sover, men det finnes studier som indikerer at bevegelsene fortsatt er tilstede selv under søvn (Hansotia et al., 1985). Når sykdommen progredierer er det vanlig at pasienten får økte motoriske symptomer, som choera, men også dystoni, rigiditet og bradykinesi. Dette vil være tydelig for pårørende som deler seng med pasienten, og kan være svært forstyrrende. At pasienten i økende grad blir motorisk rigid og treg kan også være en faktor i å skape forstyrrelser i søvnen, ettersom vedkommende får det vanskeligere å bevege seg eller har vansker med å endre sovepositur (Aziz et al., 2010).

Andre kjente symptomer relatert til søvnforstyrrelser ved HS er Restless Legs Syndrome (RLS). Dette er en samlebetegnelse for en tilstand som skaper en ubehagelig følelse eller smerte i ett eller begge ben, og som videre fører med seg et nærmest ukontrollerbart behov for å bevege på bena. RLS kan øke i intensitet på ettermiddagen og kvelden, spesielt når bena i liten grad er i bevegelse, som ved innsøvning. Tilstanden kan også være en årsak til nattlige oppvåkninger, og kan være til stor plage for den som opplever det.



## **Diagnostisering og behandling av søvnsykdommer hos pasienter med Huntingtons sykdom**

Ettersom HS er en svært kompleks nevrologisk sykdom uten noen kjent kurativ behandling, fører dette med seg utfordringer knyttet til både diagnostisering og behandling av søvnsykdommer hos pasienter med sykdommen. Som tidligere vist er det mange faktorer som spiller inn og som må tas med i betraktning når en utreder søvnsykdommer og døgnrytmeforstyrrelser. Mye av metodene som brukes i diagnostisering av søvnsykdommer, baserer seg på selvrapporing av subjektive plager og døgnrytme. Hos pasienter som er pre-symptomatiske eller i tidlig stadie av HS vil det tenkes å kunne gjennomføre dette uten videre komplikasjoner, som hos andre pasientgrupper hvor en mistenker søvnforstyrrelser. Dette kan derimot bli vanskeligere i senere stadier, hvor pasienten i større og større grad blir kognitivt redusert. Eksempler på kartleggingsinstrumenter som kan brukes er The Epworth Sleepiness Scale, The Pittsburgh Sleep Quality Index, og Bergen Insomnia Scale. For pasienter med HS er det også relevant med spørreskjema som undersøker RLS og respirasjonsproblematikk. På nettsidene til Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno) finnes det en større oversikt over utredningskjema og kartleggingsverktøy.

For objektive mål kan en benytte seg av PSG som et diagnostisk verktøy, eventuelt også aktigraf for å måle motorisk aktivitet. PSG på sin side har også begrensninger knytte til seg. Måleapparat og elektroder, samt kompetanse til å bruke disse er ofte begrenset, samt at det er en tid- og ressurskrevende prosess.

Som nevnt er det en tydelig sammenheng mellom søvnforstyrrelser hos pasienter med HS, og psykiske lidelser og motoriske forstyrrelser. Det kan derfor være nyttig å kartlegge både symptomer på psykiske lidelser, samt omfanget av motoriske forstyrrelser. Om det er mistanke om kognitiv svikt, bør dette også vurderes i sammenheng med de nevnte symptomene. Med tanke på sykdommens kompleksitet, bør kartlegging og diagnostisering helst gjennomføres av kvalifisert helsepersonell som har kjennskap til både søvnforstyrrelser

og HS. En helhetlig vurdering av pasienten tilstand vil derfor være nyttig for å best mulig forstå de utfordringene pasienten har. Tverrfaglig tilnærming kan derfor være fordelaktig.

På liknende vis som ved diagnostisering av søvnforstyrrelser, kan behandling være en sammensatt prosess, som krever spesialistkompetanse innenfor både søvnsykdommer og HS. Det finnes lite systematisk forskning på behandling av søvnsykdommer ved HS (Herzog–Krzywoszanska & Krzywoszanski, 2019). Derfor er følgende råd basert på klinisk praksis og forskning på andre nærliggende tilstander.

For å sikre korrekt behandling er det først og fremst viktig at pasienten har blitt grundig utredet, og at behandler har god oversikt over symptomer og tilstandsbilde; både med tanke på søvnsykdommer og døgnrytme. Ulik søvnsykdommer og døgnrytmeforstyrrelser krever ulike behandlingsmetoder. Som ved utredning er det kritisk å ha kjennskap til pasientens funksjonsnivå og hvor langt HS har progrediert. Dette er viktig fordi det kan sette store begrensninger på hvilke behandling og tiltak som kan være gjennomførbare. Eksempelvis kan kognitiv adferdsterapi for insomni (CBTi) være svært effektivt for pasienter som er pre-symptomatiske eller i tidlig stadie av HS, på lik linje med andre pasientgrupper som har en insomni-diagnose. Derimot er det mer usikkerhet rundt effekten av CBT hos pasienter med redusert kognitiv fungering, som ved mild kognitiv svikt eller demens (Jin et al., 2021). Begge er tilstander som kan oppstå i midt eller senfase av HS.

Som nevnt vil ulike sykdommer ha ulike behandlingstilnærminger, og det vil være vanskelig å gi spesifikke råd for hvert enkelt av søvnsykdommene og døgnrytmeforstyrrelsene som eksisterer, ettersom det finnes lite evidensgrunnlag for behandling av disse hos pasienter med HS. Søvnsykdommer er spesialistkunnskap og bør derfor så langt som mulig bli behandlet av helsepersonell med denne spisskompetansen. Det samme gjelder for HS. Derimot kan det med hensikt gis generelle råd som kan følges. En god forståelse av hvilke faktorer som regulerer søvn og døgnrytme vil være viktig i behandlingen.

Pasienter med HS kan på lik linje med normalbefolkningen ha et bredt spekter av søvnsykdommer. Disse vil i mange tilfeller kunne behandles på samme måten som en ville gjort ellers. Det som er viktig er allikevel å ta hensyn til det idiosynkratiske ved HS; som bla. kognitiv svikt, motoriske forstyrrelser, og respirasjonsvansker. Hvis en skal benytte seg av farmakologisk behandling mot psykiske lidelser eller søvnevansker, bør lege ha god kjennskap til farmakologiske bieffekter som kan forverre typiske HS-symptomer, slik som respirasjonsvansker. Sederende medikamenter vil i noen tilfeller forverre tilstander som EDS. Samtidig kan medikamenter med sederende bieffekter, brukt i behandling av motoriske forstyrrelser (Olanzapine), være til hjelp ved insomni (Mason & Barker, 2016). Det bør allikevel poengteres at i mange tilfeller, spesielt i pre-symptomatisk og tidligfase HS, hvor pasienten er plaget med kronisk insomni, er CBTi å foretrekke fremfor benzodiazepiner eller hypnotika. Ved forskjøvet døgnrytme kan en vurdere melatontinpreparat. Andre ikke-medikamentelle tiltak som er effektive er god søvnhygiene, stimuluskontroll, søvnrestriksjon, og avspenningsteknikker. En kombinasjon av de nevnte behandlingstiltakene som er tilpasset den individuelle pasients situasjon og symptomer, vil ofte være nødvendig.

HS er en sammensatt sykdom med mange fellestrekk på tvers av pasientgruppen, samtidig er det også stor individuell variasjon og ulikheter mellom hver enkelt pasient. Dette gjelder også med tanke på søvn, søvnsykdommer, og døgnrytmeforstyrrelser. Å forstå de spesifikke utfordringene som preger HS er nødvendig for å tilby best mulig behandling, samtidig som en må tilpasse utredning og behandling etter den enkelte pasients tilstand og behov.

## Referanser

- Alhola, P., & Polo-Kantola, P. (2007). Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(5), 553–567.
- Almqvist, E. W., Bloch, M., Brinkman, R., Craufurd, D., & Hayden, M. R. (1999). A Worldwide Assessment of the Frequency of Suicide, Suicide Attempts, or Psychiatric Hospitalization after Predictive Testing for Huntington Disease. *The American Journal of Human Genetics*, 64(5), 1293–1304. [<https://doi.org/10.1086/302374>]
- Arnulf, I., Nielsen, J., Lohmann, E., Schieffer, J., Schieffer, J., Wild, E., Jennum, P., Konofal, E., Walker, M., Oudiette, D., Tabrizi, S., & Durr, A. (2008). Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Archives of Neurology*, 65(4), 482–488. [<https://doi.org/10.1001/archneur.65.4.482>]
- Aziz, N. A., Pijl, H., Frölich, M., Schröder-van der Elst, J. P., van der Bent, C., Roelfsema, F., & Roos, R. A. C. (2009). Delayed onset of the diurnal melatonin rise in patients with Huntington's disease. *Journal of Neurology*, 256(12), 1961–1965. [<https://doi.org/10.1007/s00415-009-5196-1>]
- Berger, M., & Riemann, D. (1993). REM sleep in depression—An overview. *Journal of Sleep Research*, 2(4), 211–223. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1993.tb00092.x>]
- Goodman, A. O. G., Rogers, L., Pilsworth, S., McAllister, C. J., Shneerson, J. M., Morton, A. J., & Barker, R. A. (2011). Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(2), 211–217. [<https://doi.org/10.1007/s11910-010-0163-x>]
- Hansotia, P., Wall, R., & Berendes, J. (1985). Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology*, 35(11), 1672–1674. [<https://doi.org/10.1212/wnl.35.11.1672>]
- Happe, S., & Trenkwalder, C. (2002). Movement disorders in sleep: Gilles de la tourette syndrome, huntington's disease, and dystonia. *Somnologie - Schlafforschung Und Schlafmedizin*, 6(2), 63–67. [<https://doi.org/10.1046/j.1439-054X.2002.02181.x>]
- Jin, J. W., Nowakowski, S., Taylor, A., Medina, L. D., & Kunik, M. E. (2021). Cognitive Behavioral Therapy for Mood and Insomnia in Persons With Dementia: A Systematic Review.

*Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 35(4), 366–373.

[<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000454>]

- Mason, S. L., & Barker, R. A. (2016). *Advancing pharmacotherapy for treating Huntington's disease: A review of the existing literature*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17(1), 41–52. [<https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1109630>]
- Nutt, D., Wilson, S., & Paterson, L. (2008). *Sleep disorders as core symptoms of depression*. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 329–336
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan*. *Sleep*, 27(7), 1255–1273. [<https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>]
- Paulsen, J. S., Nehl, C., Hoth, K. F., Kanz, J. E., Benjamin, M., Conybeare, R., McDowell, B., & Turner, B. (2005). *Depression and Stages of Huntington's Disease*. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(4), 496–502. [<https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.496>]
- Piano, C., Mazzucchi, E., Bentivoglio, A. R., Losurdo, A., Calandra Buonauro, G., Imperatori, C., Cortelli, P., & Della Marca, G. (2017). *Wake and Sleep EEG in Patients With Huntington Disease: An eLORETA Study and Review of the Literature*. *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(1), 60–71. [<https://doi.org/10.1177/1550059416632413>]
- Piper, A. T. (2016). *Sleep duration and life satisfaction*. *International Review of Economics*, 63(4), 305–325. [<https://doi.org/10.1007/s12232-016-0256-1>]
- Radosława Herzog-Krzywoszanska & Lukasz Krzywoszanski. (2019). *Sleep Disorders in Huntington's Disease*. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 221–221. [<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00221>]
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). *REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years After its Formal Identification in SLEEP*. *Sleep*, 25(2), 120–138. [<https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.120>]

- Slaughter, J. R., Martens, M. P., & Slaughter, K. A. (2001). *Depression and Huntington's disease: Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment*. *CNS Spectrums*, 6(4), 306–326. [<https://doi.org/10.1017/s109285290002201x>]
- Taylor, N., & Bramble, D. (1997). *Sleep disturbance and Huntington's disease*. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 171, 393. [<https://doi.org/10.1192/bjp.171.4.393c>]
- Tillerås, K. H., Kjoelaas, S. H., Dramstad, E., Feragen, K. B., & von der Lippe, C. (2020). *Psychological reactions to predictive genetic testing for Huntington's disease: A qualitative study*. *Journal of Genetic Counseling*, 29(6), 1093–1105. [<https://doi.org/10.1002/jgc4.1245>]
- Videnovic, A., Leurgans, S., Fan, W., Jaglin, J., & Shannon, K. M. (2009). *Daytime somnolence and nocturnal sleep disturbances in Huntington disease*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(6), 471–474. [<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.10.002>]
- Voysey, Z. J., Fazal, S. V., Lazar, A. S., & Barker, R. A. (2020). *The sleep and circadian problems of Huntington's disease: When, why and their importance*. *Journal of Neurology*, 268(6), 2275–2283. [<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10334-3>]
- Wiegand, M., Möller, A. A., Lauer, C. J., Stolz, S., Schreiber, W., Dose, M., & Krieg, J. C. (1991). *Nocturnal sleep in Huntington's disease*. *Journal of Neurology*, 238(4), 203–208. [<https://doi.org/10.1007/BF00314781>]