

Controversies and pitfalls in diagnosing Huntington's Disease

Citation for published version (APA):

Oosterloo, M. (2020). *Controversies and pitfalls in diagnosing Huntington's Disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20201106mo>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201106mo](https://doi.org/10.26481/dis.20201106mo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant inherited disease characterized by unwanted movements, psychiatric disorders, and cognitive deterioration. It is a rare disorder with a prevalence of 5-10 per 100,000 in the Caucasian population. The clinical diagnosis of HD is generally based on the appearance of unequivocal motor signs with or without psychiatric or cognitive changes, a positive family history and/or DNA confirmation.

The mean age at onset is between 30 and 50 years. A small group of patients develop HD in their childhood or adolescence. This so called Pediatric Huntington's Disease (PHD) is extremely rare. Yet another group displays symptoms and signs after 60 years of age, the so called late-onset HD (LoHD).

The repeat length plays an important role in the age of onset. Persons with a repeat length of <36 will not develop the disease. In families with 'intermediate' repeat size (27-35) the repeat size has the potential to expand into the disease range within one or more generations. A CAG repeat of 36 to 39 might give reduced penetrance which means that the clinical symptoms are milder and/or symptoms start later in life or not at all. A CAG repeat size of 40 or more is invariably associated with HD.

In this thesis the pitfalls and controversies in diagnosing HD are appraised. The aim is to address the problems determining disease onset in HD (**chapter 2**), discuss the probability intermediate repeat carriers will develop HD signs (**chapter 3**), diagnosing pediatric and LoHD (**chapter 4 and 6**) and to evaluate the wishes of persons at risk regarding the diagnostic process in the genetic counseling phase (**chapter 5**).

In the first chapter (**chapter 1**) the clinical and genetic manifestations of HD, the history, etiology and pathology, differential diagnosis, treatment and future perspectives are described. In the final paragraph the aims of this thesis are presented.

In **chapter 2** the accuracy of the estimation of disease onset according to the Diagnostic Confidence Level (DCL) is discussed. The clinical diagnosis of HD is predominantly made on characteristic motor signs, often with a positive family history and/or confirmed by DNA analysis. For clinical follow-up and research purposes the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) was designed. The UHDRS contains a motor (Total Motor Score, TMS), psychiatric, psychological, and functional part. Based on the motor signs a four-item assessment regarding the certainty about the clinical diagnosis was added: the Diagnostic Confidence Level (DCL). By definition in this scale only a person with a DCL of 4 receives the formal diagnosis of manifest HD, meaning that the age of onset was determined. A DCL of 4 means that the motor abnormalities are unequivocal signs of HD ($\geq 99\%$ confidence of the rater) and not otherwise explained by another extrapyramidal movement disorder. However, several remarks can be made: the DCL 1) does not state which motor abnormalities are unequivocal signs of HD and 2) does not mention how many motor signs must be present. The diagnosis is made by clinical experience, currently there is no operational definition that guides the clinician. In other words there is no cut-off point for the TMS of the UHDRS. The TMS rates extrapyramidal motor abnormalities. This suggests that healthy persons, including premanifest persons, are supposed to have a TMS of 0. Otherwise, this person should have a movement disorder other than HD. In the TRACK-HD study a defined cut-off TMS of 5 or less

in the of the UHDRS, was chosen, indicating no substantial motor signs in premanifest gene carriers. This allows Huntington's Disease Gene Expansion Carriers (HDGECs) to have some motor abnormalities without being called manifest yet. However, this cut-off is not used in the current diagnostic criteria.

Data were obtained from the Enroll-HD Periodic Dataset 4 (PDS4). Premanifest participants who converted to manifest (converters) and non-converters were compared for baseline clinical symptoms, disease burden and DCL. Clinical symptoms and DCL were longitudinally displayed in converters. Of 3,731 eligible participants, 455 were converters and 3,276 non-converters. Baseline DCLs were significantly higher in converters compared to non-converters. Also, the data revealed that 50% of the converters had a mean TMS >5 at baseline. Although, longitudinally the TMS fluctuates, it still remained >5 before disease onset. This means that at that point patients already have clear extrapyramidal motor abnormalities. Furthermore, converters had significantly more baseline clinical symptoms, and higher disease burden compared to non-converters.

In converters the DCL in the years previous to disease-onset did not score 0, but remained between 2 and 3. A DCL of 2 or 3 already gives a 50-98% confidence that abnormalities are likely signs of HD. This means the raters had 50-98% confidence the participant had signs and symptoms of HD up to 12 years before he rated the participant to be manifest. It is very unlikely that all participants remained premanifest for such a long time.

We conclude that estimating disease onset in HD remains very difficult even in premanifest patients who are followed annually by trained and skilled HD physicians. We conclude the DCL is not an accurate and reliable instrument to determine HD disease onset. With numerous trials evaluating disease modifying therapies it is extremely important to develop more adequate diagnostic criteria, including non-motor symptoms. We believe it is time to define motor and non-motor disease onset more clearly. In order to do so, we need to use cut-off scores for the TMS, cognitive and behavioral tests of the UHDRS.

Chapter 3 presents a review of published case reports on *HTT* intermediate repeat sizes. Furthermore, it provides an overview of all cases with an intermediate sized CAG repeat (27-35 repeats) from persons who had undergone diagnostic DNA analysis for HD between January 2001 and December 2012 in the Laboratory for Diagnostic Genome Analysis (LDGA), department of Clinical Genetics (Leiden Medical University Center, the Netherlands). The literature review included patients with hyperkinesia in combination with cognitive decline that might point to HD and could not be explained by other known factors. Cases with a non-progressive chorea, structural basal ganglia lesions on MRI other than atrophy, a persistent focal or hemi chorea, and cases without cognitive deterioration as well as all cases using drugs known to induce chorea were excluded. The literature search identified six articles containing case reports of 10 patients with a clinical performance presuming Huntington's disease. Four of these patients had a clinical presentation of Huntington's disease and an intermediate allele according to our in- and exclusion criteria. Between 2001 and 2012, 1,690 patients were tested for HD in the Netherlands. One case out of 60 with an intermediate allele had a phenotype resembling HD, but had already been published in a case report of the reviewed literature. We are reluctant to conclude to a causal relationship

between intermediate alleles and signs and symptoms resembling HD as there are several factors, such as recently discovered genetic causes for HD like phenotypes, that have to be taken into account before a definite conclusion can be reached. Therefore, further research is needed.

Chapter 4 provides an overview of clinical and genetic manifestations in LoHD compared to common-onset HD patients (30-50 years of age). Data were obtained from patients enrolled in the European Huntington's Disease Registry Database of the European Huntington's Disease Network (EHDN-Registry) between 2004 to 2016. The onset of disease was estimated by the clinician, family members and participants themselves. LoHD participants were compared to common-onset on first motor, cognitive, and behavioral symptoms, as well as disease progression and total function score. 9,970 participants were included in the EHDN Registry. Of 6,007 eligible participants, 687 patients have an estimated age of onset >59 years (11.4%). Furthermore, the results showed that LoHD patients present more frequently with gait and balance problems as first symptom compared to common-onset patients. Disease progression is not milder compared to common-onset HD patients, apart from motor progression. Repeat size in the LoHD group is significantly lower than in the common-onset group and contained significant more repeat sizes in the reduced penetrance range (36-39). The family history is likely to be negative, which might make diagnosing HD more difficult in this population.

Chapter 5 provides an overview of the experiences of Dutch at risk persons for HD, opting for predictive testing, in consulting a neurologist before or after DNA-analysis. The international guidelines on Huntington's Disease recommend a neurological examination in the predictive testing trajectory. However, the experiences and personal wishes of persons at risk of Huntington's Disease regarding this topic have never been evaluated. Persons at risk of HD in the Netherlands are usually seen by a clinical geneticist and are offered consultation by a neurologist before or after DNA-analysis. We investigated if and when the judgment of a neurologist is desirable. Persons who were counseled for predictive testing in four clinical genetics clinics in the Netherlands between 2017 and 2019 were retrospectively or prospectively asked to complete an online questionnaire. The questionnaire listed emerging topics like experiences with consultation by a neurologist and personal wishes. From 71 participants, 44 (62%) participants visited a neurologist before or after DNA-analysis and 27 (38%) did not visit a neurologist. The majority of the participants indicated their visit to a neurologist as positive. Thirty-two responders indicated consultation shortly after DNA-analysis (Desired After Group) and twenty-seven before DNA-analysis (Desired Before Group) as personal wish. The Desired Before group contained a significantly higher number of participants who actually consulted a neurologist before DNA-analysis compared to the Desired After Group. The Desired After Group contained a significantly higher number of HDGECs (repeat length >35) compared to the Desired Before Group. We conclude that participants are content with consultation before as well as after DNA-analysis. However, in hindsight, persons without the gene expansion still feel the need to get in touch with an HD specialist. Therefore, offering a consultation with a neurologist before DNA-analysis might be beneficial for all.

In **Chapter 6** the personal experiences of parents of a child with pediatric onset of HD (PHD) regarding the diagnostic process is described. In this study we used qualitative research methods, in-depth semi-structured interviews and interpretative phenomenological analysis (IPA). Eligible participants were parents and/or caregivers of (living or already deceased) PHD patients in the Netherlands. In this study PHD was defined according the former definitions of Juvenile HD: the onset of symptoms and signs of HD before the age of 21 years. Eight parents of nine patients were interviewed. They consulted up to 4 different health care professionals before the diagnosis was made. The mean age at diagnosis was 16 years with a range of 9 to 24. In six cases (1 sib pair), the father was the affected parent and in three cases the mother. All but one of the affected parents were deceased at the time of the interview. Six of the nine children were still alive. Six children had or still received HD expert care, three from an HD expert neurologist and three in an HD nursing home. Six of the nine children were still alive. The diagnostic process lasted three to ten years. The parents described denial and with hindsight being aware something was wrong with their child. Parents believe that careful listening of the health care professional and follow up of their child would have improved the diagnostic process. Although they believe an earlier diagnosis would have benefited to their child's well-being, it may not always have contributed to their well-being as parents. They indicated that if the diagnosis JHD had been made shortly after presentation of the first symptoms, this would have been too stressful. In a way, a prolonged diagnostic process, growing slowly towards the realization of their child being affected with JHD, was helpful.

A reflection of all study results is provided in **chapter 7**. Outcome data are placed into perspective and additional opportunities for future research are discussed.

Samenvatting

De ziekte van Huntington (HD) is een autosomale dominante aandoening die gekarakteriseerd wordt door ongewilde bewegingen, psychiatrische en cognitieve stoornissen. Het is een zeldzame ziekte met een prevalentie van 5-10 per 100.000 in de Kaukasische bevolking. De klinische diagnose wordt in het algemeen gesteld op basis van eenduidige motorische kenmerken passend bij de ziekte van Huntington, met of zonder psychiatrische of cognitieve veranderingen, een positieve familie anamnese al dan niet met DNA-onderzoek bevestigd. De meeste patiënten ontwikkelen symptomen tussen hun 30^e en 50^e levensjaar. Een kleine groep krijgt de ziekte op de kindereleeftijd of tijdens de adolescentie. Deze Pediatrische Huntington (PHD) is extreem zeldzaam. Nog een andere groep wordt juist op oudere leeftijd ziek, boven het 60^e levensjaar: de zogenaamde late-onset ziekte van Huntington (LoHD).

De repeatlengte speelt een belangrijke rol in de leeftijd waarop de ziekte ontstaat. Zo worden mensen met een repeatlengte <36 in principe niet ziek. Binnen families met een intermediaire repeat (27-35) kan in een volgende generatie de repeat wel verlengen en binnen de range vallen die de ziekte veroorzaakt. Een CAG-repeat van 36 tot 39 kan een gereduceerde penetrantie geven, wat betekent dat de klinische symptomen milder zijn en/of symptomen later in het leven optreden of zelfs helemaal niet optreden. Een repeatlengte van 40 of meer is onomstotelijk geassocieerd met de ziekte van Huntington.

In dit proefschrift worden de valkuilen en controverses in het diagnosticeren van de ziekte van Huntington beschreven en onderzocht. Het doel van dit proefschrift is te onderzoeken welke problemen bij het vaststellen van het begin van HD optreden (**hoofdstuk 2**), de mogelijkheid te bediscussiëren dat dragers van een intermediaire repeat tekenen van HD ontwikkelen (**hoofdstuk 3**), het diagnosticeren van PHD en LoHD (**hoofdstuk 4 en 6**) en de wensen van risicodragers ten aanzien van het diagnostisch proces in de genetische counselingfase (**hoofdstuk 5**).

In het eerste hoofdstuk (**hoofdstuk 1**) worden de klinische en genetische manifestaties van HD, de geschiedenis, etiologie en pathologie, differentiële diagnose, behandeling en toekomstperspectieven beschreven. In de laatste paragraaf worden de doelen van dit proefschrift gepresenteerd.

In **hoofdstuk 2** wordt bediscussieerd hoe precies het schatten van het begin van de ziekte is als de Diagnostic Confidence Level (DCL) wordt gebruikt. De klinische diagnose van HD wordt voornamelijk bepaald op grond van karakteristieke motorische kenmerken vaak samen met een positieve familie- anamnese en/of bevestiging middels DNA-diagnostiek. Voor klinische follow up en onderzoeksdoeleinden werd de Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) ontworpen. De UHDRS bevat een motorisch (Total Motor Score (TMS)), psychiatrisch, psychologisch en functioneel deel. Gebaseerd op de motorische kenmerken is nog een beoordeling bestaande uit 4 onderdelen toegevoegd om de zekerheid van de klinische diagnose aan te kunnen geven: de Diagnostic Confidence Level (DCL). Volgens de definitie van deze schaal kan alleen een persoon met een DCL van 4 de formele diagnose van manifeste HD krijgen. Dit betekent dat de leeftijd waarop de ziekte ontstond, kan worden vastgesteld. Een DCL van 4 betekent dat de motorische afwijkingen bij deze persoon onomstotelijk tekenen van HD zijn (≥99% zekerheid van de beoordelaar) en niet door een andere bewegingsstoornis bepaald worden. Echter, hier

kunnen enkele kanttekeningen bij geplaatst worden. Ten eerste beschrijft de DCL niet welke motorische afwijkingen onomstotelijke tekenen van HD zijn. Ten tweede benoemt het ook niet hoeveel van de afwijkingen aanwezig moeten zijn. De diagnose wordt gesteld op klinische gronden en ervaring, maar er is op dit moment geen duidelijke leidraad voor de clinicus. Met andere woorden, er is geen afkapwaarde voor de TMS van de UHDRS. De TMS beoordeelt extrapyramidale bewegingsstoornissen. Daarmee wordt gesuggereerd dat gezonde personen, waaronder premanifeste personen, geacht worden een TMS van 0 te hebben. In het TRACK-HD onderzoek werd gekozen voor een TMS afkapwaarde van 5 of minder. Beneden deze afkapwaarde werden motorische kenmerken in premanifeste gedragsdragers niet als bijdragend geïdentificeerd. Op deze manier kunnen personen met de aanleg voor HD (HDGECs) toch enkele motorische afwijkingen op de TMS hebben zonder dat zij manifest worden genoemd. Deze afkapwaarde is echter geen onderdeel van de huidige diagnostische criteria.

Data uit de Enroll-HD Periodic Dataset (PSD4) werden gebruikt voor de analyse. Premanifeste deelnemers die manifest werden tijdens deelname (converters) en non-converters werden met elkaar vergeleken op basis van klinische symptomen op baseline, ziekte ernst en DCL. Klinische symptomen en DCL werden longitudinaal weergegeven. Van 3731 geschikte deelnemers, waren 455 converters en 3276 non-converters. De baseline DCL's waren significant hoger in de converters vergeleken met de non-converters. Daarnaast had 50% van de converters een gemiddelde TMS boven de 5 voor het begin van de ziekte. Ook al fluctueerde de TMS longitudinaal, hij bleef steeds gemiddeld >5 op baseline. Dit betekent dat zij op dat moment duidelijke extrapyramidale motorische afwijkingen hadden. Verder hadden converters significant meer klinische symptomen op baseline en een hogere ziektebelasting score vergeleken met non-converters.

De DCL was in de jaren voorafgaand aan het begin van de ziekte altijd tussen de 2 en 3 in converters. Een DCL van 2 of 3 geeft aan dat de beoordelaar 50-98% zeker is dat de motorische afwijkingen tekenen van HD zijn. Dit betekent dat de beoordelaars al zelfs 12 jaar voordat ze de deelnemer als manifest diagnosticeerden, 50-98% zeker waren dat de deelnemers tekenen van de ziekte van Huntington had. Het is erg onwaarschijnlijk dat alle deelnemers zo lang premanifest zijn gebleven.

Wij concluderen dat het erg moeilijk blijft om in te schatten wanneer premanifeste personen, die jaarlijks vervolgd worden door ervaren en getrainde HD artsen, daadwerkelijk ziek worden. We concluderen dat de DCL geen nauwkeurig en betrouwbaar instrument is om het begin van de ziekte mee vast te stellen. Met in het achterhoofd dat er meerdere studies zijn die het effect van ziekte modifierende therapieën testen, is het ontzettend belangrijk om adequate diagnostische criteria te ontwikkelen, vooral voor niet-motorische symptomen. Wij geloven dat het tijd is om de motorische en niet motorische start van de ziekte beter en duidelijker te definiëren. Daarvoor is het noodzakelijk om afkap waarden voor de TMS, cognitieve en gedragsmatige testen van de UHDRS te gebruiken.

Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van alle gepubliceerde casuïstiek over patiënten met een intermediaire repeat lengte van het *HTT* gen. Daarnaast geeft het ook een overzicht van alle cases met een intermediaire CAG repeat (27-35 repeats) middels diagnostische DNA-analyse

tussen januari 2001 en december 2012 uitgevoerd in het Laboratorium voor Diagnostische Genoom Analyse (LDGA) (afdeling Klinische Genetica van het Leids Universitair Medische Centrum). In het overzicht van de literatuur zijn patiënten geïnccludeerd die hyperkinesie hadden in combinatie met cognitieve stoornissen die zouden kunnen passen bij HD en niet verklaard konden worden door andere bekende factoren. Cases met niet progressieve chorea, structurele letsels in de basale ganglia op MRI, persisterende focale of hemi-chorea, cases zonder cognitieve achteruitgang en alle cases die drugs gebruikten die chorea kunnen veroorzaken, werden geëxcludeerd. Er werden zes artikelen gevonden waarin 10 cases met een klinische presentatie gelijkend op Huntington beschreven zijn. Vier van deze patiënten hadden een klinische presentatie van HD én een intermediaire repeat lengte op basis van onze in- en exclusiecriteria. Tussen 2001 en 2012 werden 1690 patiënten getest op HD in Nederland. Eén casus van alle 60 patiënten met een intermediaire repeat lengte had een fenotype gelijkend op HD. Deze casus was ook al eerder gepubliceerd in de literatuur en beschreven in het literatuur overzicht. We zijn terughoudend om te concluderen dat er een relatie is tussen intermediaire repeats en symptomen die overeenkomen met die van HD. Er zijn meerdere factoren die daar een rol in spelen, zoals recent gevonden genetische oorzaken voor fenotypes van HD. Deze factoren moeten in acht worden genomen voordat definitief wordt geconcludeerd dat intermediaire repeats HD kunnen veroorzaken. Hier is uitgebreider onderzoek voor noodzakelijk.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van klinische en genetische manifestaties van late-onset HD (LoHD) vergeleken met de gebruikelijke leeftijd waarop de ziekte begint (30-50 jaar). De data zijn verkregen van patiënten die deel hebben genomen aan de European Huntington's Disease Registry Database van het European Huntington's Disease Network (EHDN-Registry) tussen 2004 en 2016. Het begin van de ziekte werd geschat door de arts, familieleden en deelnemers zelf. LoHD patiënten werden vergeleken met patiënten die tussen de 30 en 50 jaar ziek zijn geworden, op het gebied van eerste motorische, cognitieve en gedragsmatige symptomen, ziekteprogressie en totale functie score. 9.970 deelnemers werden in de EHDN Registry geïnccludeerd. Van 6.007 geschikte deelnemers hadden 687 patiënten een geschatte beginleeftijd > 59 jaar (11.4%). Verder toonden de resultaten dat LoHD patiënten zich vaker presenteren met balansstoornissen als eerste symptoom van de ziekte in vergelijking met patiënten met een beginleeftijd van 30-50 jaar. De ziekteprogressie is niet milder vergeleken met de groep met een beginleeftijd van 30-50 jaar, behoudens op het gebied van motorische achteruitgang. De repeat lengte in de LoHD groep is significant lager dan die in de groep met beginleeftijd van 30-50 jaar en bevat significant meer repeat lengtes in de gereduceerde penetrantie categorie (36-39). De familiegeschiedenis is vaker negatief, wat het lastiger kan maken om HD in deze populatie te diagnosticeren.

Hoofdstuk 5 beschrijft de ervaringen van Nederlandse personen met een risico op HD naar aanleiding van het consulteren van een neuroloog voor of na DNA-analyse tijdens de counselingsfase van een eventuele voorspellende test. De internationale richtlijnen voor de ziekte van Huntington adviseren een neurologisch onderzoek in het traject van het voorspellend onderzoek. De ervaringen en persoonlijke wensen van mensen die een risico hebben op HD aangaande dit onderwerp zijn echter nooit onderzocht. Personen met een risico op HD worden in Nederland meestal gezien door een klinisch geneticus en krijgen het aanbod om een neuroloog te zien voor of na DNA-analyse. We onderzochten of en wanneer

de beoordeling door een neuroloog gewenst is. Personen die in Nederland op 4 verschillende Klinische Genetica poliklinieken werden gecounseld voor voorspellende testonderzoek tussen 2017 en 2019 werden retrospectief of prospectief benaderd om een online vragenlijst in te vullen. Deze vragenlijst bevatte vragen over de ervaringen en persoonlijke wensen aangaande de consultatie door een neuroloog. Van 71 deelnemers bezochten 41 (62%) een neuroloog voor of na DNA-analyse en 27 (38%) bezocht geen neuroloog. De meerderheid van de deelnemers gaf aan dat zij het bezoek aan de neuroloog als positief had ervaren. Twee-en-dertig deelnemers gaven aan het liefst kort na de DNA-analyse een neuroloog te willen bezoeken (Desired After Groep). Zeven-en-twintig deelnemers hadden de wens om voor de DNA-analyse een neuroloog te bezoeken (Desired Before Groep). De Desired Before Groep bevatte een significant hoger aantal deelnemers die daadwerkelijk voor de DNA-analyse door een neuroloog waren gezien vergeleken met de Desired After Groep. De Desired After Groep bevatte een significant hoger aantal mensen die drager zijn van een verlengde repeat (repeat lengte > 35) vergeleken met de Desired Before Groep. Wij concluderen dat deelnemers tevreden zijn met de consultatie zowel voor als na DNA-analyse. Echter, deelnemers zonder repeatverlenging gaven aan toch de behoefte te hebben aan contact met een in Huntington gespecialiseerde neuroloog. Daarom is het wellicht voor iedereen gunstig om de consultatie voor DNA-analyse aan te bieden.

In **Hoofdstuk 6** worden de persoonlijke ervaringen van ouders met een kind met pediatrische onset van HD (PHD) ten aanzien van het diagnostisch proces beschreven. In deze studie wordt gebruik gemaakt van kwalitatieve onderzoeksmethoden, diepte semigestructureerde interviews en interpretatieve fenomenologische analyse (IPA). Deelnemers die in aanmerking kwamen waren ouders en/of zorgverleners van een (nog levende of overleden) patiënt met PHD in Nederland. In deze studie wordt PHD gedefinieerd volgens de voormalige definitie van juveniele HD: het begin van de symptomen van HD start voor het 21^e levensjaar. Acht ouders van negen patiënten werden geïnterviewd. Zij consulteerden maximaal 4 zorgverleners voordat de diagnose werd gesteld. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld was 16 jaar met een spreiding van 9-24 jaar. In zes cases (1 broer en zus) was de vader de aangedane ouder en in drie cases de moeder. Alle aangedane ouders, behalve één, waren reeds overleden op het moment van het interview. Zes van de negen kinderen waren nog in leven. Het diagnostische proces duurde drie tot tien jaar. Zes kinderen ontvingen of hadden zorg van HD experts ontvangen, drie van een neuroloog met HD expertise en drie in een verpleeghuis met HD expertise. De ouders beschreven ontkenning en gaven aan dat achteraf ze er zich wel van bewust waren dat er iets mis was met hun kind. De ouders geloven dat zorgvuldig luisteren en het opvolgen van hun kind door een zorgprofessional het diagnostisch proces had verbeterd. Zij geloven dat ondanks dat een eerdere diagnose bij had gedragen aan het welzijn van hun kind, het voor hun eigen welzijn als ouders niet altijd bijdragend zou zijn geweest. Ze gaven aan dat als de diagnose kort na de uiting van de eerste symptomen had plaatsgevonden, dit te stressvol voor hen was geweest. Op een bepaalde manier was het langdurige diagnostische proces zinvol, waarbij zij langzaam naar het idee konden groeien dat hun kind PHD heeft.

Een reflectie op alle studieresultaten wordt in **hoofdstuk 7** verschaft. De uitkomst gegevens worden daar in perspectief geplaatst en aanvullende mogelijkheden voor toekomstig onderzoek worden hier bediscussieerd.