

Lipidprofil hos barn og ungdom med familiær hyperkolesterolemi

Sammendrag

Bakgrunn. Det knytter seg usikkerhet til tidligere angivelser av lipidverdier hos barn og ungdom med familiær hyperkolesterolemi. Dette skyldes dels at diagnosen kan ha vært beheftet med usikkerhet, og dels at lipidverdiene ofte har vært basert på undersøkelse av pasienter som behandles ved spesialistpoliklinikk.

Materiale og metoder. I denne undersøkelsen har vi sett på hvilke lipidverdier man finner hos barn og ungdom i alderen 2–18 år med genteknologisk verifisert familiær hyperkolesterolemi som er blitt diagnostisert som ledd i kaskadescreening.

Resultater. Av de 434 barna og ungdommene var 196 (45,2 %) heterozygote for slektens mutasjon i LDL-reseptorgenet, mens 238 (54,8 %) ikke var heterozygote. De som var heterozygote, hadde total- og LDL-kolesterolverdier på henholdsvis 7,40 mmol/l ($\pm 1,41$ mmol/l) og 5,60 mmol/l ($\pm 1,38$ mmol/l). Disse verdiene var henholdsvis 1,70 ($p < 0,001$) og 2,19 ($p < 0,001$) ganger høyere enn de tilsvarende verdiene hos dem som ikke var heterozygote. Krav om en totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l for å kunne stille diagnosen familiær hyperkolesterolemi resulterte i høy sensitivitet og spesifisitet.

Fortolkning. Familiær hyperkolesterolemi bør primært diagnostiseres ved bruk av genteknologisk påvisning av en mutasjon i LDL-reseptorgenet. I slekter der det ikke er mulig å identifisere den underliggende mutasjonen, kan total- og LDL-kolesterolverdier på henholdsvis 5,5 mmol/l og 3,5 mmol/l benyttes til å diagnostisere barn og ungdom.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Trond P. Leren
trond.leren@rikshospitalet.no

Turid E. Manshaus
Medisinsk genetisk laboratorium
Avdeling for medisinsk genetik

Leiv Ose
Lipidklinikken
Medisinsk avdeling

Knut Erik Berge
Medisinsk genetisk laboratorium
Avdeling for medisinsk genetik
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0027 Oslo

Familiær hyperkolesterolemi er en sykdom som skyldes en mutasjon i low density lipoprotein (LDL)-reseptorgenet, og som er karakterisert ved autosomt dominant hyperkolesterolemi, xantomer og økt risiko for hjerte- og karsykdom (1). Prevalensen av familiær hyperkolesterolemi i Norge er beregnet til ca. 1/300 (2) på bakgrunn av en prevalensundersøkelse fra Østfold (3). Diagnosen kan enten stilles ved bruk av kliniske og biokjemiske kriterier eller ved påvisning av en mutasjon i LDL-reseptorgenet.

Den mest kostnadseffektive måten å diagnostisere personer med familiær hyperkolesterolemi på, er å undersøke førstegradsslektninger til allerede diagnostiserte pasienter (4–6). Etter hvert som nye slektninger diagnostiseres, vil førstegradsslektninger av disse igjen få tilbud om undersøkelse. Dette betegnes kaskadescreening, og alle som testes, har da en aprioririsiko på 50 % for å ha familiær hyperkolesterolemi. Mens genteknologisk diagnostikk som ledd i kaskadescreening har en sensitivitet og en spesifisitet på 1,0, er det tilsvarende tallet for den kliniske/biokjemiske diagnostikken maksimalt ca. 0,80–0,85 (7–9). Genteknologisk diagnostikk er således å foretrekke, men dette forutsetter at den underliggende mutasjonen i LDL-reseptorgenet er identifisert i familien. Litt avhengig av hvilke kriterier som benyttes for å rekvirere genteresting, finner man en mutasjon hos 30–80 % av indekspasientene (10). Det er funnet ca. 130 forskjellige mutasjoner i LDL-reseptorgenet som årsak til familiær hyperkolesterolemi hos norske pasienter, og ca. 3 900 nordmenn har til nå fått en genteknologisk verifisert diagnose.

Dersom man etter genteknologiske undersøkelser ikke har identifisert mutasjonen i LDL-reseptorgenet i familien, er påvisning av en autosomt dominant hyperkolesterol-

emi det helt sentrale kriteriet for å diagnostisere sykdommen (1, 11). Hos barn og ungdom er dette også det eneste kriteriet, fordi xantomer og manifest hjerte- og karsykdom i praksis ikke forekommer i denne aldersgruppen. Spørsmålet er så hvilke total- og LDL-kolesterolverdier man skal bruke for å stille diagnosen familiær hyperkolesterolemi hos barn og ungdom?

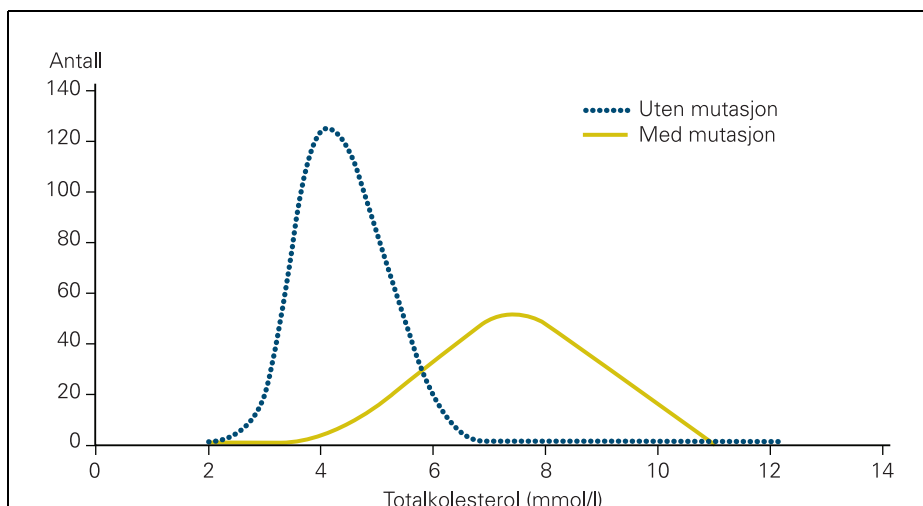
For å besvare dette spørsmålet har vi sett på hvilke total- og LDL-kolesterolverdier man finner hos barn og ungdom i alderen 2–18 år som har fått påvist en mutasjon i LDL-reseptorgenet som ledd i kaskadescreening. Disse barna og ungdommene har således ikke vært selektert på bakgrunn av en bestemt lipidprofil. De er kun blitt inkludert fordi nære slektninger har fått påvist en mutasjon i LDL-reseptorgenet.

Materiale og metode

Deltakerne i denne undersøkelsen er 434 barn og ungdom i alderen 2–18 år som var henvist til genteknologisk diagnostikk for familiær hyperkolesterolemi som ledd i kaskadescreening. Gjennomføring av slik screening er tidligere omtalt (12). Barna og ungdommene var fra i alt 191 ubeslektede familier hvor mutasjonen i LDL-reseptorgenet på forhånd var kjent. 43 forskjellige mutasjoner er funnet i disse familiene. Blodprøvene ble tatt hos primærlegen, som så sendte dem inn til genteknologisk diagnostikk og måling av lipidprofil. På undersøkelsestidspunktet sto ingen av deltakerne på kolesterolsenkende medikamentell behandling. Blodprøven var tatt fastende hos 222 (51,2 %) og ikke-fastende hos 68 (15,7 %). Hos de resterende 144 (33,2 %) mangler det opplysninger om faste. Siden LDL-kolesterolverdiene er blitt kalkulert med Friedewalds formel (13), noe som forutsetter at blodprøven er tatt fastende, må LDL-kolesterolverdiene tolkes med forsiktighet. Dette

Hovedbudskap

- Familiær hyperkolesterolemi bør primært diagnostiseres ved en genteresting
- Er mutasjonen i familien ikke kjent, må pasientens lipidprofil vurderes
- En totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l anbefales for å diagnostisere barn og ungdom i familier med familiær hyperkolesterolemi



Figur 1 Fordeling av total kolesterolverdier hos barn og ungdom med og uten familiær hyperkolesterolemi. 434 barn og ungdommer ble undersøkt ved bruk av genteknologi som ledd i kaskadescreening med tanke på den mutasjonen i LDL-reseptorgenet som forekommer i den enkelte slekt

gjelder også triglyseridverdiene. Verdiene for total kolesterol er derimot lite påvirkelig av faste.

Statistiske analyser

Sammenlikning av kontinuerlige variabler ble gjort med t-test, sammenlikning av nominelle ved hjelp av khikvadrattest. Beregning av sensitivitet, spesifisitet og «overall accuracy level» er gjort som beskrevet av Cleophas og medarbeidere (14). «Overall accuracy level» angir andelen deltakere som er riktig klassifisert.

Resultater

Av de 434 barna og ungdommene som var henvist til genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi som ledd i kaskadescreening, var 196 (45,2%) heterozygote for slektens mutasjon i LDL-reseptorgenet, mens 238 (54,8%) ikke var det. En beskrivelse av alder, kjønn og lipidprofil på tidspunktet for gentesten er gitt i tabell 1. De som var heterozygote for slektens mutasjon, hadde total- og LDL-kolesterolverdier som var henholdsvis 1,70 ($p < 0,0001$) og 2,19 ($p < 0,0001$) ganger høyere enn tilsvarende

verdier hos de ikke-heterozygote. Opplysninger om xantomer forelå for 129 av de 196 som var heterozygote. Av disse var det kun én (0,8%) som muligens hadde xantomer.

Det var store variasjoner i nivåene av total- og LDL-kolesterol både hos dem med familiær hyperkolesterolemi og hos dem som ikke hadde familiær hyperkolesterolemi (fig 1). I begge gruppene var det en ikke-signifikant tendens til lavere total- og LDL-kolesterolverdi med økende alder. Av dem med familiær hyperkolesterolemi hadde jentene signifikant høyere totalkolesterolverdi enn guttene (hhv. 7,62 mmol/l ($\pm 1,39$ mmol/l) versus 7,20 mmol/l ($\pm 1,40$ mmol/l), $p = 0,034$). Også av dem uten familiær hyperkolesterolemi hadde jentene signifikant høyere totalkolesterolverdi (4,47 mmol/l ($\pm 0,65$ mmol/l) versus 4,27 mmol/l ($\pm 0,63$ mmol/l), $p = 0,021$). Tendensen til høyere LDL-kolesterolverdi hos jentene enn hos guttene i begge grupper var ikke statistisk signifikant.

I tabell 2 er det vist prosentiler for verdiene av totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider og LDL-kolesterol hos dem med genteknologisk verifisert familiær hyperkolesterolemi. 75% hadde en totalkolesterolverdi $\geq 6,40$ mmol/l, og 25% hadde en totalkolesterolverdi $\geq 8,40$ mmol/l.

Som det fremgår av figur 1 var det en viss overlappning i totalkolesterolverdiene mellom deltakere med og deltakere uten familiær hyperkolesterolemi. I tabell 3 har vi sett på sensitivitet, spesifisitet og andel riktig klassifiserte deltakere ved forskjellige verdier av total- og LDL-kolesterol for å stille diagnosen familiær hyperkolesterolemi. For totalkolesterol ga en verdi $\geq 5,7$ mmol/l den høyeste andel riktig klassifiserte deltakere. Denne verdien medførte en sensitivitet på 0,88 og en spesifisitet på 0,98. For LDL-kolesterol ga verdier mellom 3,6 og 4,0 mmol/l den høyeste andel riktig klassifiserte. Disse verdiene medførte en sensitivitet på 0,88–0,92 og en spesifisitet på 0,95–0,99.

Diskusjon

I denne undersøkelsen har vi sett på hvilke lipidverdier man finner hos barn og ungdom med familiær hyperkolesterolemi som er diagnostisert ved bruk av genteknologi som ledd i kaskadescreening. Det at diagnosen er basert på genteknologisk påvisning av en

Tabell 1 Alder, kjønn og verdier for totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider og LDL-kolesterol før det var startet kolesterolsenkende medikamentell behandling hos 434 barn og ungdommer som var testet for familiær hyperkolesterolemi som ledd i kaskadescreening

	Heterozygot for slektens mutasjon	Ikke heterozygot for slektens mutasjon	P-verdi
	Gjennomsnitt (\pm SD)	Gjennomsnitt (\pm SD)	
Alder (år)	11,3 (\pm 4,24)	11,6 (\pm 4,35)	0,451
Kjønn (mann/kvinne)	104/92	126/112	0,980
Totalkolesterol (mmol/l)	7,40 (\pm 1,41)	4,36 (\pm 0,65)	< 0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,44 (\pm 0,34)	1,46 (\pm 0,34)	0,589
Triglyserider (mmol/l)	0,80 (\pm 0,52)	0,79 (\pm 0,57)	0,911
LDL-kolesterol (mmol/l)	5,60 (\pm 1,38)	2,56 (\pm 0,59)	< 0,001

Tabell 2 Prosentiler for totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider og LDL-kolesterol hos 196 barn og ungdom med genteknologisk verifisert familiær hyperkolesterolemi – samlet og i aldersgruppene 2–10 år (n = 84) og 11–18 år (n = 112)

Prosentil	Totalkolesterol (mmol/l)			HDL-kolesterol (mmol/l)			Triglyserider (mmol/l)			LDL-kolesterol (mmol/l)		
	Alle	2–10 år	11–18 år	Alle	2–10 år	11–18 år	Alle	2–10 år	11–18 år	Alle	2–10 år	11–18 år
10	5,51	6,17	5,24	1,00	1,10	1,00	0,30	0,30	0,30	3,79	4,33	3,51
25	6,40	6,55	6,25	1,20	1,20	1,10	0,50	0,43	0,50	4,71	4,80	4,51
50	7,35	7,45	7,30	1,45	1,50	1,40	0,70	0,60	0,70	5,57	5,65	5,47
75	8,40	8,40	8,40	1,70	1,70	1,70	1,00	0,80	1,00	6,58	6,61	6,52
90	9,20	9,21	9,23	1,90	1,90	1,83	1,40	1,50	1,40	7,51	7,27	7,53

Tabell 3 Sensitivitet, spesifisitet og andel riktig klassifiserte deltakere (overall accuracy level) ved forskjellige verdier av total- og LDL-kolesterol for å diagnostisere familiær hyperkolesterolemi som ledd i kaskadescreening hos 434 barn og ungdom i alderen 2–18 år

	Sensitivitet	Spesifisitet	Andel riktig klassifiserte
<i>Totalkolesterol (mmol/l)</i>			
≥ 4,5	0,98	0,58	0,76
≥ 4,8	0,97	0,73	0,84
≥ 5,1	0,95	0,85	0,89
≥ 5,4	0,92	0,92	0,92
≥ 5,7	0,88	0,98	0,94
≥ 6,0	0,85	0,99	0,93
≥ 6,3	0,81	1,00	0,91
<i>LDL-kolesterol (mmol/l)</i>			
≥ 3,0	0,96	0,79	0,87
≥ 3,2	0,95	0,87	0,91
≥ 3,4	0,94	0,91	0,92
≥ 3,6	0,92	0,95	0,94
≥ 3,8	0,90	0,98	0,94
≥ 4,0	0,88	0,99	0,94
≥ 4,2	0,84	0,99	0,92

mutasjon i LDL-reseptorgenet, gjør at det ikke hefter usikkerhet ved diagnosen. Pasienter med hyperkolesterolemi som kan minne om familiær hyperkolesterolemi, f.eks. familiær defekt apoB-100 (15), familiær kombinert hyperlipidemi (16) eller polygen hyperkolesterolemi, inngår således ikke i materialet. Alle er blitt henvist til gen-testing fra primærlegen kun fordi de har en nær slektning med en genteknologisk verifisert diagnose. Dette er sannsynligvis én av årsakene til at den gjennomsnittlige totalkolesterolverdien på 7,40 mmol/l ($\pm 1,41$ mmol/l) hos dem med familiær hyperkolesterolemi, var drøyt 1 mmol/l lavere enn det som ble funnet i en undersøkelse av barn og ungdom med familiær hyperkolesterolemi som var under behandling ved Lipidklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet (17). Det antas nemlig at barn som er henvist til Lipidklinikken for behandling, er en selektert gruppe med uttalt hyperkolesterolemi.

Selv om de med familiær hyperkolesterolemi hadde 1,70 ganger så høy totalkolesterolverdi og 2,19 ganger så høy LDL-kolesterolverdi som dem som ikke hadde diagnosen, var det stor grad av overlappning i kolesterolverdiene mellom personer med og personer uten familiær hyperkolesterolemi. Den totalkolesterolverdien som ga høyest andel riktig klassifiserte deltakere, var 5,7 mmol/l. Likevel foreslås det å bruke en totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l for å stille diagnosen ut fra en betraktning om at det er viktigere å ha høy sensitivitet enn høy spesifisitet. En totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l medfører en sensitivitet på 0,90, en spesifisitet

på 0,93 og en andel riktig klassifiserte på 0,92. For LDL-kolesterol ga 3,6 mmol/l, 3,8 mmol/l og 4,0 mmol/l alle en andel riktig klassifiserte på 0,94. Ut fra de samme betraktningene som for totalkolesterol foreslås det å bruke en LDL-kolesterolverdi på $\geq 3,5$ mmol/l for å stille diagnosen. Denne verdien medfører en sensitivitet på 0,93, en spesifisitet på 0,93 og en andel riktig klassifiserte på 0,93. Fordi blodprøvene ikke var tatt fastende hos alle deltakerne, knytter det seg noe usikkerhet til den anbefalte LDL-kolesterolverdien. En LDL-kolesterolverdi på 3,5 mmol/l er imidlertid i tråd med det man fant i en tilsvarende nederlandsk undersøkelse ved bruk av ROC-kurver (receiver operating characteristics) (18).

Det skal understrekes at disse angivelsene av sensitivitet, spesifisitet og andel riktig klassifiserte i denne undersøkelsen, kun gjelder for barn og ungdom som tilhører kjente familier med familiær hyperkolesterolemi. I en populasjonsbasert sammenheng ville bruk av en totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l for å stille diagnosen ført til en langt lavere spesifisitet (9). Populasjonsbasert kolesterolscreening hos barn er imidlertid om-diskutert, og det anbefales primært at barn med familiær hyperkolesterolemi diagnostiseres som ledd i kaskadescreening (17). Selv om resultatene i denne undersøkelsen egentlig kun gjelder for hyperkolesterolemi som skyldes en mutasjon i LDL-reseptorgenet, anbefales de bruk til diagnostisering av barn og ungdom i familier med autosomt dominant hyperkolesterolemi der den underliggende genetiske defekten ikke er funnet.

En stor andel av barna hadde uttalt hyperkolesterolemi. Tre firedeler hadde en totalkolesterolverdi $\geq 6,40$ mmol/l, halvparten hadde $\geq 7,3$ mmol/l og en firedel hadde en totalkolesterolverdi $\geq 8,40$ mmol/l. Denne hyperkolesterolemien fører til en akselerert aterosklerotisk prosess som starter i barne-/ungdomsårene. Barn med familiær hyperkolesterolemi har en endotelial dysfunksjon som kan observeres fra sju års alder (19, 20). De har også større intima-media-tykkelse i a. carotis enn normalt (21, 22). Med kolesterolsenkende medikamentell behandling kan man få en reversering av den endoteliale dysfunksjonen (23) og regresjon av intima-media-fortykkelsen (24).

Fordi den aterosklerotiske prosessen er akselerert hos barn og ungdom med familiær hyperkolesterolemi, og fordi dette kan reverseres ved kolesterolsenkende behandling, er det logisk å normalisere kolesterolnivået fra barne- og ungdomsalder. Tendensen nå går derfor i retning av å starte kolesterolsenkende medikamentell behandling tidligere enn det som var vanlig før. Indikasjonen for slik behandling må baseres på en samlet vurdering av risikoen for fremtidig hjerte- og kar-sykdom.

Selv om vår undersøkelse har vist at en totalkolesterolverdi på 5,5 mmol/l for å stille diagnosen resulterte i en høy sensitivitet og

spesifisitet, bør man primært tilstrebe en genteknologisk diagnose. Hos voksne med mistenkt familiær hyperkolesterolemi bør man derfor rekvirere genteknologisk diagnostikk. Dersom det påvises en mutasjon i LDL-reseptorgenet, bør foreldre gis råd om betydningen av tidlig diagnostikk av barna. Det er anbefalt at diagnostikk av barn i familier med familiær hyperkolesterolemi bør gjøres i alderen 2–4 år (17).

Oppgitte interessekonflikter: Trond P. Leren har mottatt honorar fra MSD og Pfizer for arbeid som tidsskriftsredaktør. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al, red. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 2863–913.
- Leren TP, Solberg K, Rødningen OK et al. Two founder mutations in the LDL receptor gene in Norwegian familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis* 1994; 111: 175–82.
- Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. *Clin Genet* 1976; 9: 203–33.
- Marks D, Wonderling D, Thorogood M et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ* 2002; 324: 1303–6.
- Krawczak M, Cooper DN, Smidtkje J. Estimating the efficacy and efficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 361–70.
- Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004; 66: 483–7.
- Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJM et al. Review of the first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165–8.
- ten Asbroek AHA, Mheen PJM, Defesche JC et al. Results from a family and DNA based active identification programme for familial hypercholesterolemia. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 500–2.
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher C et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171–6.
- Lombardi MP, Redeker EJW, van Gent EJW et al. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a stepwise screening strategy enhances the mutation detection rate. *Genet Test* 2006; 10: 77–84.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303: 893–6.
- Leren TP, Manshaus T, Skovholt U et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 75–85.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
- Cleophas TJ, Zwinderman AH, Cleophas TF. Accuracy of diagnostic tests. I: Cleophas TJ, Zwinderman AH, Cleophas TF, red. Statistics applied to clinical trials. 3. utg. Dordrecht: Springer, 2006: 319–28.
- Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1337–49.
- Pajukanta P, Porkka KV. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1: 79–86.
- Ose L, Tonstad S, Vesterhus P et al. Diagnose og behandling av familiær hyperkolesterolemi hos barn og ungdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3499–503.

>>>

18. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107: 1473–8.
19. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50–5.
20. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD et al. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163: 193–7.
21. Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK et al. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1203–7.
22. Wiegman A, Groot E, Hutten BA et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004; 363: 369–70.
23. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2117–21.
24. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2004; 292: 331–7.

Manuskriptet ble mottatt 17.1. 2007 og godkjent 24.5. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.