

Die Degeneration des Kleinhirns bei der Huntington-Krankheit

Der nachfolgende Artikel resultiert aus einem Forschungsprojekt, Dr. Rüb am Senckenberg-Institut der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt/Main mit Mitteln der Huntington-Stiftung durchgeführt wurde.

Kay Seidel, Mohamed Bouzrou, Horst-Werner Korf, Udo Rüb

Dr. Senckenbergisches Chronomedizinisches Institut und Anatomisches Institut II der Dr. Senckenbergischen Anatomie, Johann Wolfgang Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, D-60950 Frankfurt/Main

Liste verwendeter Abkürzungen:

B – Balken
 CAG – Tripletts aus den Basen Cytosin, Adenin und Guanin
 DF – Dachfirstkern
 E – Endhirnrinde
 HK – Huntington-Krankheit
 K – Kleinhirn
 S – Striatum
 SK – Sehnervenkreuzung
 T – Thalamus
 VK – Vordere Commissur

Genetik und Krankheitsprotein der Huntington-Krankheit (HK)

Die Huntington-Krankheit (HK) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des menschlichen Gehirnes, die etwa einen von 10.000 erwachsenen Menschen betrifft. Das bei der HK veränderte Gen wurde im Jahre 1993 entdeckt und charakterisiert. Es liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4, enthält bei gesunden Individuen Sequenzen mit 6 bis 35 CAG Basentripletts (C steht für die Base Cytosin, A für die Base Adenin, G für die Base Guanin) und kodiert das Eiweißmolekül 'Huntingtin'. Normales 'Huntingtin' liegt in löslicher Form vor; es findet sich in allen Nervenzellen des gesunden Gehirnes und erfüllt vielfältige Aufgaben, die dem Strukturhalt, dem Energiehaushalt und den Transportvorgängen der Nervenzellen dienen. In dem bei HK veränderten Gen sind die Sequenzen mit den CAG-Basentripletts stets verlängert: Sequenzen mit 36 bis 40 CAG-Basentripletts führen zu einem unvollständig ausgeprägten Krankheitsbild und Sequenzen mit 41 und mehr CAG-Basentripletts zum vollständig ausgeprägten Krankheitsbild der HK. Das CAG-Basentriplett kodiert die Amino-

säure 'Glutamin'. Durch die krankhafte Verlängerung der Sequenzen der CAG-Basentripletts im veränderten HK-Gen enthält das Eiweißmolekül 'Huntingtin' bei Patienten eine erhöhte Anzahl von Glutaminresten. Daher wird die HK auch zu den Polyglutaminerkrankungen gerechnet. Durch die höhere Anzahl der Glutaminreste nimmt das krankhaft veränderte 'Huntingtin' eine abnorme Struktur ein und neigt bei betroffenen Patienten in Nervenzellen definierter Hirnregionen zur Verklumpung und zur Ausbildung unlöslicher Ablagerungen. Die Folgen dieser unlöslichen Eiweißablagerungen für die betroffenen Nervenzellen sind Gegenstand intensiver weltweiter Forschung.

Klinisches Bild der HK

Erste Krankheitssymptome der HK treten üblicherweise um das 40. Lebensjahr herum auf, sind fortschreitend und wechseln in ihrem Verlauf häufig ihr Erscheinungsbild. Zu diesen Krankheitssymptomen gehören unterschiedliche Formen motorischer Störungen (z. B. choreatische Bewegungen und Bewegungsüberschuss, Bewegungsarmut, Sprachstörungen, Schluckstörungen, erhöhte Muskelspannung), vielgestaltige Augenbewegungsstörungen, psychiatrische Krankheitszeichen (z. B. Depressionen), Beeinträchtigung intellektueller Fähigkeiten, erhöhter Grundumsatz und Gewichtsverlust. Zusätzlich kommt es häufig zu Einschränkungen der Feinmotorik und schneller Folgebewegungen, zu Haltungs- und Ganginstabilität, Gangunsicherheit, erniedrigter Muskelspannung, sowie verlangsamten Augenfolgebewegungen. Diese Symptome weisen darauf hin, dass der Krankheitsprozess der HK nicht auf die sogenannten Basalganglien (Striatum, Streifkörper) beschränkt ist, sondern auch das Kleinhirn betrifft. Diese Annahme wird nun durch unsere neurohistopathologischen Untersuchungen untermauert.

Bau und funktionelle Bedeutung des Kleinhirnes

Das menschliche Kleinhirn besteht aus einer äußeren Rinde und einem inneren Marklager (Abbildungen 1 und 2), in dem markhaltige Nervenfaser verlaufen und die Kleinhirnerne (Dachfirstkern, Kugelkern, Pfropfkern, Zahnkern) (Abbildung 4) liegen. Die Rinde ist stark gefaltet und

gliedert sich in sog. Blätter (Folia cerebellaria), die durch schmale Furchen voneinander getrennt sind (Abbildung 1). In der Rinde ist eine typische Dreischichtung der Nervenzellen mit Molekular-, Purkinje- und Körnerzellschicht zu erkennen.

Das menschliche Kleinhirn ist in zahlreiche neuronale Schaltkreise des Gehirnes integriert und spielt eine überragende Rolle bei der Planung, Koordination und Feinabstimmung von Körper- und Augenbewegungen, dient der Steuerung der Stand-, Gang- und Stützmotorik, ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Muskelspannung und ist zudem an der Feinabstimmung des Sprechens beteiligt.

Klassische hirnpathologische Befunde bei HK

Das hirnpathologische Hauptmerkmal der HK ist die nahezu komplette Zerstörung der Basalganglien (auch als Striatum oder Streifkörper bezeichnet) (Abbildung 1), die an der Basis des Endhirns liegen und normalerweise etwa 100 Millionen Nervenzellen enthalten. Darüber hinaus kommt es zu schweren Nervenzellverlusten in definierten Regionen und Schichten der Endhirnrinde und oftmals auch im Thalamus, einer Region des Zwischenhirns, in dem das 'Tor zum Bewusstsein' verortet ist (Abbildung 1). Die Frage, ob auch das Kleinhirn vom Krankheitsprozess der HK betroffen ist, wurde über viele Jahrzehnte kontrovers diskutiert. Da einige Krankheitssymptome der HK

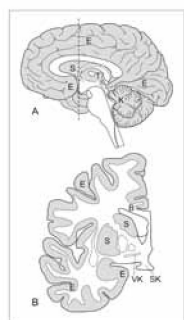


Abb. 1

Vorgeschichte erhoben haben.

Untersuchungsverfahren

Die Kleinhirne der Patienten mit HK und der Kontrollindividuen wurden zunächst mit bloßem Auge (makroskopisch) beurteilt. Anschließend wurden histologische Schnittserien angefertigt. Ausgewählte Schnitte dieser Serien wurden einer Routinefärbung (der sogenannten Pigment-Nissl-Färbung) unterzogen, um die Nervenzellen in den drei Schichten der Kleinhirnrinde (Molekularschicht, Purkinjezellschicht, Körnerzellschicht)

und den vier Kleinhirnkernen sichtbar zu machen, die in der Tiefe der weißen Substanz des Kleinhirnes gelegen sind (Dachfirstkern, Kugelnkern, Pflöpfkern und Zahnkern). Zur selektiven Darstellung der Purkinjezellen der Kleinhirnrinde wurden ausgewählte Schnitte mit einem Antikörper gegen das Protein Calbindin behandelt. Dieses Calciumbindende Protein liegt in den Purkinje-Zellen in hoher Konzentration vor und dient deshalb als Marker für diesen Zelltyp der Kleinhirnrinde.

Das Kleinhirn bei der HK

Bei der makroskopischen Inspektion zeigte sich, dass die Kleinhirne der HK-Patienten im Vergleich zu den Kleinhirnen der Kontrollindividuen deutlich verkleinert waren. Ihre Furchen erschienen stark erweitert und ihre Blätter verschmälert (Abbildung 2). Die lichtmikroskopische Untersuchung der angefertigten histologischen Schnitte ergab weitreichende Nervenzellverluste in den Kleinhirnen der HK-Patienten. In der Kleinhirnrinde waren diese Nervenzellverluste auf die Purkinjezellschicht beschränkt. In dieser Nervenzellschicht des Kleinhirnes zeigten sich jedoch zahlreiche Abschnitte mit schweren Verlusten von Purkinjezellen und sehr wenigen überlebenden Purkinjezellen (Abbildung 3). Erhebliche Nervenzellverluste konnten zudem auch in den vier Kleinhirnkernen beobachtet werden. Diese waren am ausgeprägtesten im

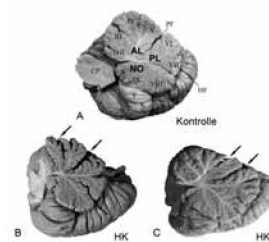


Abb. 2

Dachfirstkern (Abbildung 4), gefolgt vom Pflöpfkern, dem Kugelnkern und dem Zahnkern. Die überlebenden Nervenzellen in den Kleinhirnkernen zeigten nahezu ausnahmslos Zeichen der Schädigung: Sie erschienen entweder stark aufgebläht

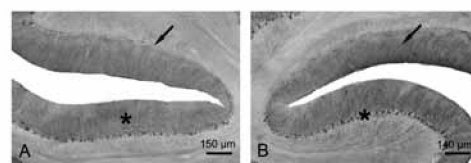


Abb. 3

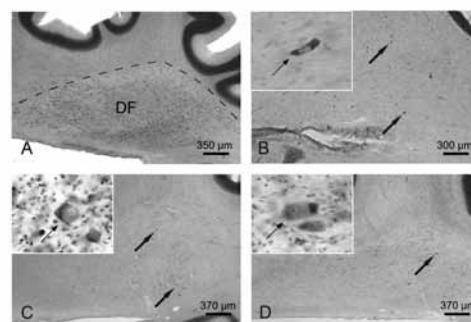


Abb. 4

oder extrem geschrumpft (Abbildung 4). Diese starke Überblähung überlebender Nervenzellen lässt darauf schließen, dass es im Verlaufe der

oder extrem geschrumpft (Abbildung 4). Diese starke Überblähung überlebender Nervenzellen lässt darauf schließen, dass es im Verlaufe der

HK in den Axonen betroffener Nervenzellen zu Störungen von Transportvorgängen kommt, die normalerweise eine große Bedeutung für die Funktion und den Lebenserhalt von Nervenzellen besitzen. Solche Störungen axonaler Transportvorgänge können dazu beitragen, dass betroffene Nervenzellen zunächst anschwellen, dann stark schrumpfen und schließlich absterben.

Konsequenzen der Kleinhirnschäden für die HK

Unsere neuen hirnpathologischen Befunde belegen, dass das Kleinhirn der HK-Patienten regelmäßig und erheblich vom Krankheitsprozess betroffen ist. Zu den krankheitsbedingten Veränderungen des Kleinhirnes bei der HK zählen: Schrumpfung des Kleinhirnes, schwere Verluste von Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde und schwere Nervenzellverluste in den vier Kleinhirnkernen.

Mit den beschriebenen Veränderungen kann erstmalig erklärt werden, weshalb es bei HK-Patienten zu Kleinhirnsymptomen kommen kann. Sie machen zudem erneut deutlich, dass die hirnpathologischen Auffälligkeiten bei der HK keineswegs auf das Striatum und die Endhirnrinde beschränkt bleiben, sondern wesentlich mehr Bereiche des Gehirnes betreffen, als man über viele Jahrzehnte geglaubt hatte. Die HK wird heute deshalb zu den Multisystemerkrankungen des menschlichen Gehirnes gerechnet.

Zitierte Originalarbeit:

Rüb U, Hoche F, Brunt ER, Heinsen H, Seidel K, Del Turco D, Paulson HL, Bohl J, von Gall C, Vonsattel JP, Korf HW, den Dunnen WF. 2012. Degeneration of the Cerebellum in Huntington's Disease (HD): Possible Relevance for the Clinical Picture and Potential Gateway to Pathological Mechanisms of the Disease Process. *Brain Pathology* 32: 165-177.

Danksagung

Dieses Projekt wurde durch die Dr. Senckenbergische Stiftung (Frankfurt/Main) und die Deutsche Huntington-Hilfe e.V. finanziell unterstützt. Wir möchten Jürgen Bohl (Mainz) und Wilfred den Dunnen (Groningen, Niederlande) herzlich für ihre Mitwirkung an diesem Projekt danken. Nachdruck der Abbildungen 2-4 mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons, Malden MA, USA.

Abbildungen:

Abbildung 1: Das menschliche Gehirn und seine Degeneration bei der Huntington-Krankheit (HK)

(A) Schematisierte Ansicht des menschliche Gehirns, das in der Mittellinie durchtrennt wurde. Grau unterlegt wurden die Regionen, die bei der Huntington-Krankheit (HK) von Nervenzellverlusten betroffen sind: Endhirnrinde (E), Striatum (Streifenkörper, S), Thalamus (T), Kleinhirn (K). Die vertikale, gestrichelte Linie markiert die Schnittebene des schematisierten Schnittes, der in Abbildung (B) gezeigt wird. (B) Schematisierter Frontalschnitt durch die vorderen Abschnitte des menschlichen Gehirnes. Grau unterlegt wurden die Regionen, die bei der Huntington-Krankheit (HK) von Nervenzellverlusten betroffen sind: Endhirnrinde (E), Striatum (Streifenkörper, S), (B - Balken; SK- Sehnervenkreuzung; VK - Vordere Kommissur).

Abbildung 2: Das Kleinhirn bei der Huntington-Krankheit (HK)

Aufsicht auf die mediane Schnittfläche des Kleinhirnes eines Kontrollindividuums (A) und zweier HK-Patienten (B, C). Bereits die Inspektion der medianen Schnittfläche mit bloßem Auge zeigt, dass die Kleinhirne der HK-Patienten (B, C) im Vergleich zum Kleinhirn des Kontrollindividuums (A) deutlich verkleinert sind. Die Pfeile in den Abbildungen B und C weisen auf krankheitsbedingte Erweiterungen von Kleinhirnfurchen hin.

Abbildung 3: Die Purkinjezellschicht des Kleinhirnes bei der Huntington-Krankheit (HK)

(A, B) Kleinhirnabschnitte mit nahezu komplettem Ausfall von Purkinjezellen (dicke Pfeile), benachbart von Kleinhirnabschnitten mit vollkommen erhaltener Purkinjezellschicht (Sterne), (A, B: Calbindin Immunfärbung).

Abbildung 4: Der Dachfirstkern des Kleinhirnes bei der Huntington-Krankheit (HK)

(A) Intakter Dachfirstkern (DF; gestrichelte Linie) in der weißen Substanz des Kleinhirnes eines Kontrollindividuums. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung zeigen sich im DF von HK-Patienten regelmäßig sehr schwere Verluste an Nervenzellen (B-D). Die dicken Pfeile in B-D weisen auf einige, der wenigen, überlebenden Nervenzellen des DF der HK-Patienten hin. Die Ausschnittsvergrößerung in B zeigt eine stark geschrumpfte,

überlebende Nervenzelle (schlanker Pfeil) und die Ausschnittsvergrößerungen in C und D stark überblähte, überlebende Nervenzellen (schlanke Pfeile). (A-D: Pigment-NiSSL-Färbung).

Prof. Dr. med. Horst-Werner Korf, Institutsdirektor (links); PD Dr. med. Udo Rüb (zweiter von links), Dipl. Biol. Dr. Kay Seidel (dritter von links); Mohamed Bouzrou (Medizinisch Technischer Assistent, vierter von links)



Studie zur Antriebsstörung bei HD

Viele Betroffene und Angehörige kennen es: Das Interesse an Hobbies lässt nach, Kontakte zu Freunden werden weniger, die Zeit vor dem Fernseher nimmt zu. Betroffene leisten im Haushalt immer weniger und müssen zunehmend zu allen Tätigkeiten aufgefordert werden. All dies spricht dafür, dass der Betroffene an einer Apathie leidet.

Ungefähr die Hälfte aller Huntington-Erkrankten leidet an den Symptomen einer Apathie. Häufig besteht ein hoher Leidensdruck bei Patienten und/oder Angehörigen. Ärzte innerhalb des Huntington-Netzwerkes EHDN schätzen Apathie als das größte Problem in der symptomatischen Therapie von Patienten mit einer Huntington-Erkrankung ein.

Bis vor kurzem konnte eine Apathie bei der Huntington-Erkrankung nicht behandelt werden. In letzter Zeit wurde eine Wirksamkeit des Antidepressivums Bupropion bei der Apathie beobachtet. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass Bupropion in einer Form in den Gehirnstoffwechsel eingreift, die für die Huntington-Erkrankung besonders günstig ist. Bupropion wird in Deutschland seit 10 Jahren verordnet und ist in der Regel gut verträglich. Gute Erfahrungen mit dem Medikament bei der Behandlung der Apathie regten Ärzte der Charité in Berlin und des Huntington-Netzwerkes an, die Wirksamkeit von Bupropion systematisch in einer Studie (Action-HD) zu untersuchen. Action-HD wird nicht von einem Pharmaunternehmen, sondern von kanadischen, US-amerikanischen und europäischen Huntington-Netzwerken finanziert.

Bei Action-HD werden sowohl Teilnehmer als auch Angehörige u.a. zu Symptomen der Apathie

befragt. Die Studie dauert 22 Wochen. Studienbesuche finden in 2- bis 8-wöchigen Abständen in den Huntington-Zentren Bochum, Münster, Ulm oder Berlin statt, Fahrtkosten können übernommen werden.



Bei Interesse wird jeder Studienteilnehmer und sein Angehöriger zweimal während der Studie zu einem Besuch nach Berlin eingeladen. Dort werden die Studienteilnehmer mittels Kernspintomographie für ca. eine Stunde nebenwirkungsfrei untersucht. Interessenten melden sich bitten bei Ihrem Huntington-Zentrum oder direkt bei:

Dr. H. Gelderblom,
Oberarzt der Abteilung für Neuropsychiatrie der Charité in Berlin:
Tel. (030) 450 617 239
oder senden eine Email an harald.gelderblom@charite.de.