

# Morbus Huntington

**Wesensveränderungen bis hin zur Demenz** Mainzer Wissenschaftler liefern zusammen mit französischen Kollegen entscheidende Erkenntnisse zur Pathogenese des erblichen Veitstanz. Diese bislang unheilbare Erbkrankheit bricht üblicherweise in der Lebensmitte aus und führt nach 15 bis 20 Jahren zum Tod. Betroffene können nur symptomatisch behandelt werden und eventuell Unterstützung bei Selbsthilfegruppen finden.

Der Legende zufolge war es der heilige Vitus (St. Veit), der zu Beginn des 4. Jahrhunderts nach Christus den Sohn des römischen Kaisers Diokletian heilte. Dieser leide, wie es hieß, unter Fallsucht und sei „vom Teufel besessen“. Vitus, als Sohn eines heidnischen Senators auf Sizilien geboren, war von seiner Amme Kreszentia und seinem Erzieher Modestus zum christlichen Glauben bekehrt worden und wurde seither von seinem Vater gnadenlos verfolgt. Bereits durch zahlreiche Wunderheilungen bekannt, floh er schließlich nach Lukanien, wo er zu Diokletian gerufen wurde. Er heilte den jungen Thronfolger und ging damit als einer der 14 Nothelfer (Gedenktag St. Veit ist der 15. Juni) in die Geschichte ein.

## Patienten leiden unter Bewegungsstörungen und Wesensveränderungen bis hin zur Demenz.

Heute gibt es in Deutschland etwa 6.000 Menschen, deren Bewegungskoordination aufgrund bestimmter neurodegenerativer Prozesse gestört ist. Mediziner bezeichnen die Krankheit als erblichen Veitstanz oder Morbus Huntington. Auch die Begriffe Chorea major und Chorea Huntington sind geläufig (Chorea: gr. Tanz). Die Krankheit zeichnet sich durch den Tod von Nervenzellen im Striatum aus, dem Zentrum im Gehirn für die Steuerung der Bewegungskoordination. Patienten leiden unter Bewegungsstörungen und Wesensveränderungen bis hin zur Demenz. Meist

tritt die Krankheit zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, sie kann sich aber auch schon in der frühen Kindheit oder erst im hohen Alter manifestieren. Nach Angaben der Deutschen Huntington Hilfe leiden in Nordamerika und Westeuropa etwa sieben von 100.000 Menschen an Veitstanz. Damit ist der Morbus Huntington eine der häufigsten genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankungen.

Veitstanz gehört zur Gruppe der Poly-Glutamin-Expansionskrankheiten, bei denen die jeweils betroffenen Proteine eine abnorm hohe Wiederholung der Aminosäure Glutamin aufweisen. Hier handelt es sich um das Protein Huntingtin, das aufgrund einer Genmutation eine Verlängerung seines Poly-Glutamin-Bereiches erfährt und schließlich zum Zelltod von Striatum-Neuronen beiträgt. Das verantwortliche Gen wird nicht geschlechtsgebunden vererbt, so dass sowohl Männer als auch Frauen betroffen sind. Jedes Kind eines Defekt-Gen-Trägers hat damit ein fünfzigprozentiges Risiko, das defekte Gen zu bekommen und damit auch zu erkranken.

Warum nun aber fehlerhaftes Huntingtin den Tod von Nervenzellen im Striatum fördert, war lange unklar. Und auch ein zweiter für die Pathogenese wichtiger Befund konnte nicht erklärt werden: Im Striatum von Huntington-Patienten fand man deutlich erniedrigte Konzentrationen eines bestimmten Proteins, des so genannten „brain-derived neurotrophic factor (BDNF)“. Dieser Wach-



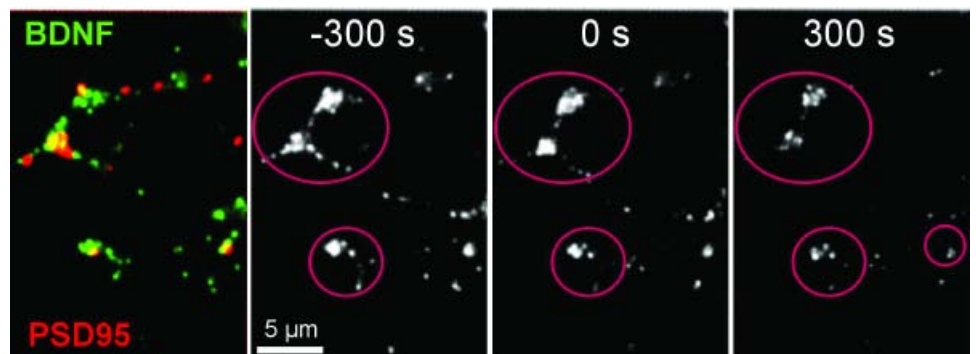
PD Dr. Volkmar Leßmann

tumsfaktor gehört zu einer Gruppe von Proteinen (so genannte Neurotrophine), die im Gehirn sehr effektiv das Wachstum und Überleben von Neuronen fördern. Darüber hinaus geben neuere Untersuchungen Anlass zu der Vermutung, dass Neurotrophine auch die Signalübertragung an chemischen Synapsen verbessern. Damit liefern sie einen wichtigen Ansatzpunkt für die Therapie neurodegenerativer Krankheiten, wie Veitstanz, Alzheimer und Parkinson.

## Für die endgültige Diagnose einer Chorea Huntington ist eine genetische Untersuchung unumgänglich.

Die Suche nach einem möglichen Zusammenhang beider Befunde war jahrelang Gegenstand der Forschung eines Deutsch-Französischen Wissenschaftlerteams. Vergangenes Jahr gelang den Forschern der Uni Mainz und des Institut Curie in Paris dann endlich der Durchbruch. Mit der Publikation in dem hochkarätigen Fachblatt „Cell“ präsentierte die Gruppe der Fachwelt einen entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der biochemischen Pathogenese des erblichen Veitstanz. Wie der Leiter der Mainzer Gruppe, PD Dr. Volkmar Leßmann vom Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Johannes Gutenberg-Universität erklärt, greift Huntingtin in den Transportmechanismus des BDNF ein. Der Wachstumsfaktor kann nämlich nicht im Striatum selbst synthetisiert werden, sondern wird von Neuronen der Großhirnrinde (Cortex) produziert und ins Striatum transportiert. Der Transport erfolgt im gesunden Gehirn entlang von Nervenfasern, die vom Großhirn zum Striatum ziehen. Die Nerven-

Synaptisch lokalisierte BDNF-Vesikel (grün) werden durch Färbung mit einem synaptischen Marker (PSD95, rot) identifiziert. Die Ausschüttung des BDNF (Schwarz-Weiß-Bilder) kann dann nach Reizung (bei 0 s) als abnehmendes Fluoreszenzsignal (siehe rote Kreise) verfolgt werden. Die Ausschüttung von BDNF kann so „live“ untersucht werden.



faserenden schütten dann den BDNF aus und er kann seine neurotrophe Wirkung entfalten. Mutiertes Huntingtin hemmt jedoch die Wechselwirkung der BDNF enthaltenden Transportpakete (Vesikel) mit den intrazellulären Transportschienen (Mikrotubuli) in den Nervenfasern. Das hat zur Folge, dass zu wenig BDNF ins Striatum gelangt und die Neuronen dort absterben.

Erste Krankheitssymptome sind dann zum Beispiel vermehrte Reizbarkeit, Aggressivität oder zunehmende Ängstlichkeit. Bewegungsstörungen äußern sich in plötzlich auftretenden, unwillkürlichen Bewegungen von Extremitäten oder Rumpf. Dies kann für den Beobachter als übertriebene Gestik gedeutet werden und in extremen Fällen auch den Eindruck eines tänzelnden Ganges erwecken. Zungen- und Schlundmuskulatur können ebenfalls betroffen sein, was sich durch abgehackte Sprache und explosionsartig ausgestoßene Laute äußert. In späteren Stadien stehen dann eher Muskelsteifheit und reduzierte Bewegung im Vordergrund.

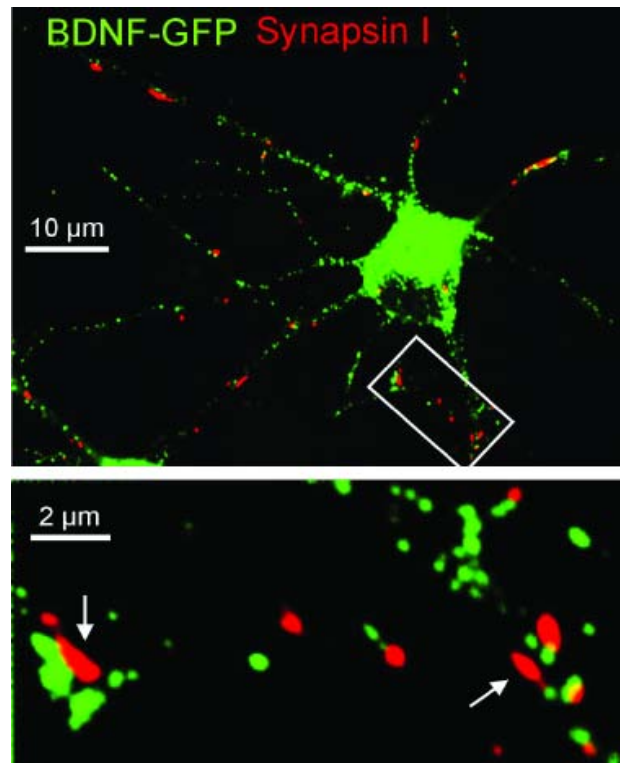
Für die endgültige Diagnose einer Chorea Huntington ist jedoch eine genetische Untersuchung – meist aus Blutzellen – unumgänglich. Dabei wird die verantwortliche Mutation auf einem Gen des Chromosoms 4 nachgewiesen. Denn erstens finden sich bei den Patienten keine krankhaften Veränderungen im Blut, Urin oder Rückenmarksflüssigkeit und zweitens können auch andere, nicht erbliche Ursachen eine ähnliche Symptomatik auslösen. So gibt es zum Beispiel die Chorea minor bei Kindern im Anschluss an Infektionskrankheiten, die Chorea gravidarum bei Frauen durch Hormonumstellungen in der Schwangerschaft oder auch die vaskulär bedingte Chorea als Folge eines Schlaganfalls. Die Verläufe sind hier aber nicht fortschreitend: In der Regel kommt es wieder zur Rückbildung der Bewegungsstörungen und schwere psychische Symptome sind untypisch.

Die Mainzer Forschungsarbeiten wurden durch den Sonderforschungsbereich 553 gefördert und zwar im Projektbereich C (Physiologische und pathophysiologische Funktionen von NO). Zusammen mit Prof. Dr. Heiko J. Luhmann leitet Leßmann hier das Projekt 12 mit dem Titel: „Die wechselseitige Regulation der beiden retrograden synaptischen Botenstoffe BDNF und NO bei der Langzeitpotenzierung“. Im Fokus der Mainzer Forschung steht die synaptische Funktion des BDNF. „Wir untersuchen, wie BDNF und andere

Neurotrophine aus den Nervenzellen freigesetzt werden“, erklärt Leßmann, der seit Sommer 2002 in Mainz arbeitet. „Für das Huntington-Projekt, das federführend von den französischen Kollegen durchgeführt wird, haben wir die molekularen Werkzeuge geliefert“, führt der Biochemiker weiter aus. Um überhaupt prüfen zu können, welchen Effekt die Mutation auf den Transport und die Ausschüttung des BDNF-Proteins hat, muss das BDNF ja in den Gehirnzellen beobachtet werden können. Dazu hat Leßmanns Arbeitsgruppe, zu der auch die beiden Doktoranden Tanja Brigadski und Richard Kolarow sowie die technische Assistentin Sabine Rickheim-Lowack gehören, an das BDNF ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) angehängt. Diese leuchtende Kreation wurde dann von den Franzosen in die Nervenzellen von entsprechend genetisch veränderten, und deshalb Huntington-kranken Mäusen eingeschleust.

**„Im Mausmodell konnten wir zeigen, dass von außen zugeführtes BDNF tatsächlich die Effizienz der Signalübertragung an bestimmten Synapsen steigert.“**

Die hervorragenden Ergebnisse sollen nun helfen, neue Wege für die Therapie des Morbus Huntington zu finden. Hierfür werden in der Mainzer Gruppe die Mechanismen der synaptischen BDNF-Ausschüttung und -Wirkung an geeigneten Nervenzellkulturen untersucht. Erste Erfolge wurden bereits erzielt, wie Dr. Leßmann betont: „Im Mausmodell konnten wir zeigen, dass von außen zugeführtes BDNF tatsächlich die Effizienz der Signalübertragung an bestimmten Synapsen steigert.“ Ob sich durch eine medikamentöse Therapie mit BDNF auch der Tod von Nervenzellen im Striatum von Huntington-Patienten vermindern lässt, müssen weitere Forschungen zeigen. Denn es gibt ein gravierendes Problem: BDNF im Überschuss und am falschen Ort kann durchaus unerwünschte Nebenwirkungen her-



Oben: Nervenzelle mit grün markiertem BDNF in Vesikeln. Die rote Färbung (Synapsin 1) zeigt die Lage der synaptischen Kontakte der Nervenzelle an. Ausschnittsvergrößerung unten: die BDNF Vesikel werden zu Synapsen transportiert (Pfeile) und dort ausgeschüttet, um das Überleben der Nervenzellen zu fördern.

© Tanja Brigadski, Volkmar Leßmann

vorrufen. So erhöhen Neurotrophine in der Blutbahn generell das Schmerzempfinden und im Tiermodell führten erhöhte BDNF-Konzentrationen zu epileptischen Anfällen. Die entscheidende Frage für eine erfolgreiche Therapie lautet daher: Wie bekommt man BDNF dorthin, wo es gebraucht wird, beispielsweise ins Striatum? Dazu erläutert Dr. Leßmann abschließend einen interessanten Therapieansatz, der schon in einigen Jahren Wirklichkeit werden könnte: Bestimmte Viren (sog. Genfähren) können durch gezielte Injektionen in die betroffenen Hirnregionen eingeschleust werden und infizieren dort die geschädigten Nervenzellen. Verändert man nun das Genom eines Virus derart, dass es nicht mehr krank macht, dafür aber zum Beispiel den neurotrophischen Faktor BDNF herstellen kann, ließe sich BDNF sehr elegant direkt am gewünschten Ort im Gehirn produzieren. Frank ERDNUSS ■

**Information:** Deutsche Huntington Hilfe, <http://www.dhh-ev.de/>

Publikation in dem Fachblatt „Cell“: Vol. 118, 09.07.2004, S. 127ff