

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

Kartlegging av anatomien ved HS: en historie om hele hjernen



En ny bok for forskere beskriver et århundre med HS anatomi og presenterer bevis for at HS påvirker hele hjernen.

Av Leora Fox den 12. november 2015

Redigert av Dr Jeff Carroll; Oversatt av Beate Rindal

Opprinnelig publisert 4. november 2015

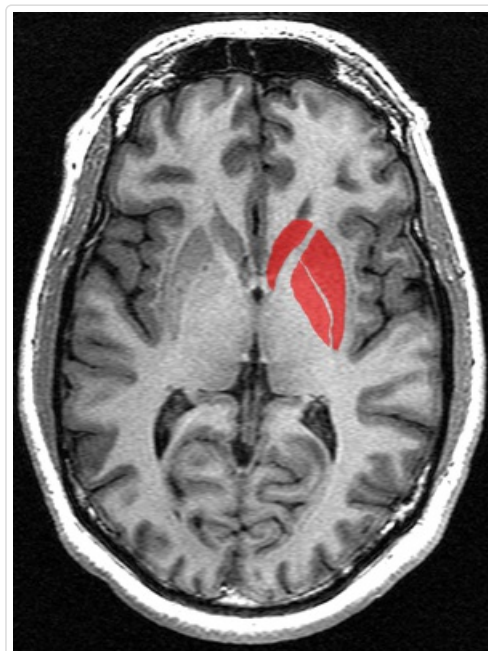
Selv om mange forskere er fokusert på skadene på den delen av hjernen som kalles striatum, som årsak til HS-symptomer, gir ikke det et fullstendig bilde på hvilke endringer som skjer i hjernen ved HS. En ny bok gir oss en oppsummering av hva mange hundre år med ulike forskningsteknikker har vist, og gir oss et mer komplett bilde av HS som en sykdom som påvirker hele hjernen.

Hundre år med Huntingtons historie

Da George Huntington for første gang publiserte sin beskrivelse av en arvelig bevegelsesforstyrrelse i 1872, oppsummerte han alt som var kjent om sykdommen på bare et par avsnitt. Den gang utgjorde dette en kortfattet og klinisk beskrivelse av chorea og andre symptomer, samt dens arvelige natur. Hvis du noen gang har lurt på hvorfor HS ble oppkalt etter Huntington er det ikke fordi han var den første til å oppdage eller beskrive sykdommen - han var den første til å beskrive den til et bredt medisinsk fellesskapet med presisjon og medfølelse.

Nesten 150 år senere resulterer et søk etter "Huntingtons sykdom" på en vitenskapelig database titusenvis av treff. Vi vet nå veldig mye om HS-hjernen, fra det usynlige maskineriet i cellene våre, til de anatomiske kartene som er gjort tilgjengelige som følge av moderne bildebehandling. Siden hver lege eller forsker kun kan håndtere en liten del av puslespillet som er HS, er det avgjørende å gå tilbake og se på hvordan hele bildet ser ut. Slike synteser er vanlige i forskning og er viktige for hvordan vi går videre når vi beskriver, undersøker og behandler en sykdom.

Nylig satte fire fremtredende HS forskere, ledet av Udo Rüb, sammen en omfattende gjennomgang av litteratur (som en avansert lærebok) som oppsummerer vår kunnskap om den menneskelige HS-hjernen, fra før George Huntington og fram til 2015. Analysen som dekker mer enn hundre års



Basalganglier (i rødt) er et sett strukturer dypt under overflaten av hjernen. Disse delene av

forskning på anatomi og patologi ved Huntingtons sykdom, antyder at HS påvirker mye mer av hjernen enn vi vanligvis snakker om. Dette vil kunne påvirke hvordan leger og forskere tenker om symptomer og behandling.

hjerne har lenge vært kjent for å være de mest skadelidende ved HS.

Foto av: Lindsay Hanford, Geoff B Hall

Hva vi har visst i lang tid: Basalgangliene

Så, hva vet vi om hva som skjer i hjernen etter hvert som Huntingtons sykdom utvikler seg? Du har sannsynligvis hørt at HS har størst effekt på en del av hjernen som forskerne kaller *basalgangliene*. Basalgangliene er navnet på en gruppe med områder, dypt i sentrum av hjernen, som kommuniserer med hverandre for å styre bevegelse og motivasjon.

Et av områdene som utgjør basalgangliene kalles *striatum*. Når vi snakker i brede termer om hjernens endringer i sykdomsforløpet til HS, snakker vi ofte om den vanligste typen av celler funnet i striatum. De kalles medium spiny nevroner, og av grunner som fortsatt er et mysterium, er de spesielt sårbare hos person som bærer HS-mutasjonen.



Tap av celler i striatum er ledsaget av bestemte skademønstre i andre områder av hjernen.



Lenge før vi forsto hvordan medium spiny nevroner ser ut eller hvordan de fungerer, fant anatomer fra tidlig i det 20.

århundre ut at det var noe galt med striatum hos pasienter med HS. Ved å sammenligne hjernen til HS-rammede med uberørte personer *post-mortem* (etter døden), var det åpenbart at striatum hadde krympet - kulen av celler som vanligvis definerte strukturen, så mer ut som en deflatert ballong. Siden denne forandringen er synlig selv med det blotte øye, kom striatum raskt i fokus for studier på HS.

I dag vet vi at en av de viktigste funksjonene til medium spiny nevroner i striatum er å sende *hemmende* meldinger til bevegelses-kontrollerende celler, å be dem om å være stille. Ellers ville de *svært aktive eksitatoriske* cellene hele tiden rope sine egne meldinger - "beveg musklene nå!" Å miste mange medium spiny nevroner betyr at de eksitatoriske cellene kan rope høyere, som er en måte å forklare bevegelsessymptomene som HS pasienter opplever. Men det kan ikke forklare andre symptomer, som depresjon, personlighetsforandringer, søvnproblemer eller angst.

Hva vi har visst en stund: Hjernebarken

For å forstå de synlige forandringene i hjernen og koble dem med klinisk kunnskap om HS, var grundig dokumentasjonen viktig. Dette ble gjort ulikt fra sak-til-sak i flere tiår, inntil 1980, da en gruppe forskere laget et graderingssystem for å standardisere og klassifisere post-mortem skade på hjernen forårsaket av HS. Lederen for utviklingen av denne metoden var Prof. Jean-Paul Vonsattel, en av forfatterne av den nye boka. I løpet av de siste tre tiårene har detaljerte analyser



Lillehjernen (i rødt) sitter på toppen av hjernestammen. Den har viktige roller i forholdt til å finjustere bevegelser, og det er

av hundrevis av HS hjerner, basert på dette graderingssystemet, vist at tap av celler i striatum er ledsaget av bestemte skademønstre i andre hjerneområder.

nylig vist at den skades hos HS-pasienter.

Foto av: Database for Life Sciences

Et annet viktig kjennetegn på HS er skader på *hjernebarken*.

Dette er den delen av hjernen som er assosiert med "høyere" funksjoner, som tankevirksomhet, hukommelse og bevissthet. Den utgjør den ytterste delen av hjernen din, nærmest skallen, og dekker resten av hjernen som en hjelm.

Forandringer i hjernebarken forårsaket av HS kan vurderes ved hjelp av Vonsattels graderingsskala og andre anatomiske skalaer, og skadene har blitt bekreftet av sofistikerte metoder for å studere vev. For eksempel, ved hjelp av mikroskopi og statistisk analyse kan vi anslå antallet celler i de ulike hjerneområder.

Slike teknikker har vist at det skjer en reduksjon i volumet av hjernebarken, samt en reduksjon i antallet celler i løpet av sykdomsforløpet til HS. Siden disse kortikale cellene er så viktige for kognisjon og personlighet, kan det å miste dem føre til mange av de mentale og emosjonelle symptomene på HS, som depresjon eller problemer med å fokusere.

Hva vi vet av nyere dato: bilder av den levende hjernen

Vonsattel-systemet og andre kvantitative anatomiske skalaer har hjulpet forskere til å undersøke hvordan degenerasjon fremskrider ved HS. Utviklingen av avanserte metoder for å studere vev har ytterligere utvidet vår kunnskap, slik at vi kan visualisere patologi ved HS, som for eksempel skade på spesifikke lag med celler, eller opphopning av mutant huntingtin. Mens post-mortem studier av den menneskelige hjernen fortsetter å være et viktig virkemiddel for å forstå hjernens patologi, har nyere teknologi blitt viktige verktøy.

Da bildeteknikker, som *magnetic resonance imaging* eller MR, ble innført som en rutinemessig prosedyre både i klinikk og i forskning på 1990- og 2000-tallet, ble det mye enklere og mye mer informativt å studere sykdomsforløpet til HS-genbærere. Det blir tydelig fra *longitudinelle bildeteknikk studier* (skanning av hjernene med jevne mellomrom over tid) at skader i striatum utvikler seg raskt, mens deler av hjernebarken degenerert mer langsomt, på lik linje med mange andre områder av hjernen. Med moderne skannere er noen endringer i hjernen synlige selv før symptomene blir åpenbare, og i fremtiden kan dette vise seg å være en nyttig måte å diagnostisere HS på eller å bestemme når en skal begynne medikamentell behandling.



Utrolig nok er de tingene som anatomer la merke til om HS hjerner rundt begynnelsen av det 20. århundre blitt bekreftet i dag av moderne metoder. Samlet sett forteller ny og gammel kunnskap oss at HS ikke bare skyldes ødeleggelser i striatum - HS er en *multi-system lidelse* som påvirker hele hjernen og kroppen.



Bruk av MR og andre bildeteknikker er den eneste måten vi kan se på en levende hjerne og observere endringene som en person opplever over tid. Selv om graderingssystemer og tidlige anatomiske observasjoner beskriver endringer i hele hjernen hos HS-pasienter, har det vært et så stort fokus på å studere striatum og cortex i de senere år at resten av hjernen noen ganger har blitt neglisjert. Et viktig resultat av at hele den levende hjernen har blitt observert de siste ti årene er at forskere som bruker andre teknikker har undersøkt tidligere oversette hjerneregioner.

Det vi vet fra nyere data: andre hjerneområder

I sin litteraturgjennomgang har Rüb og kolleger også fokusert på tre andre deler av hjernen: hjernestammen, thalamus og lillehjernen. *Hjernestammen* befinner seg der ryggraden møter hjernen, og den styrer de ufrivillig aktivitetene som å puste og blunke. *Thalamus* er et koplingscenter i nærheten av sentrum av hjernen, og sender meldinger fra ett område til et annet. Tenk deg et stor call senter med mange operatører som venter på å koble en innringer til en mottaker. *Cerebellum* er et stort område på baksiden av hjernen som styrer både rutinemessige og ufrivillige bevegelser, holder deg i balanse og gjør ganglaget ditt jevnt.

Nyere HS studier, hvor det er brukt en rekke ulike teknikker, peker alle på skader i disse hjerneområder, det være seg fra bildeskanning til post-mortem undersøkelser av hjernevev. Disse kan spille en rolle for de symptomene som ikke kan forklares med tap av striatum, eksempelvis problemer med å svelge (kontrollert av hjernestammen), unormale øyebevegelser (signaler ledet via thalamus) eller svekket ganglag og holdning (kontrollert av cerebellum).

Hva dette betyr i dag: HS forskning og behandling

En teori som er i ferd med å slå rot om sykdomsforløpet til HS, er at sykdommen sprer seg gjennom hjernen, fra ett område til et annet. Så hvis celler i striatum begynner å dø, kan de ikke lenger sende meldinger til celler i thalamus og cortex. Disse cellene, som ikke lenger mottar meldinger fra striatum, begynner også å bli syke. Du kan sammenlikne dette med hvordan musklene atrofiere når de ikke er i bruk; de slutter også å kommunisere med andre celler, og det tar ikke lang tid før nærliggende områder påvirkes.



Thalamus (i rødt), ligger dypt i sentrum av hjernen og fungerer som en koplingsstasjon for meldinger som skal fra én del av hjernen til en annen.
Foto av: Anatomography maintained by Life Science Databases(LSDB).



Hjernestammen (i rødt) befinner seg der hjernen og ryggraden

Skader på hjernen ved HS, slik vi kjenner det fra både post mortem og billedteknikk studier, viser at stratum ødelegges veldig fort, mens cortex, thalamus, hjernestammen og lillehjernen ødelegges saktere. Mange spørsmål må besvares før vi kan legge på de gjenværende brikkene av puslespillet - for eksempel hvorfor striatum er så sterkt rammet, og hvorfor ikke-bevegelsessymptomer ofte kommer først.

møtes. Denne delen av hjernen spiller viktige roller i å regulere enkel atferd, som å puste og svelge.

Foto av: Images are generated by Life Science Databases(LSDB)

Utrolig nok er de tingene som anatomer la merke til om HS hjerner rundt begynnelsen av det 20. århundre blitt bekreftet i dag av moderne metoder. Samlet sett forteller ny og gammel kunnskap oss at HS ikke bare skyldes ødeleggelse i striatum - den er en *multisystem lidelse* som påvirker hele hjernen og kroppen, og dette må påvirke hvordan vi designer og tester nye behandlingsmetoder. Å zoome ut har gjort det mulig for moderne HS-forskere å bearbeide det vi vet fra tidligere forskning, samtidig som de identifiserer nye brikker til puslespillet.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...

Ordliste

chorea Ufrivillige, uregelmessige "urolige" bevegelser som er vanlig ved HS

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

© HDBuzz 2011-2017. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net

Oppdatert 11. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/205>