

## Kortlægning af anatomen ved HS: en helhjernet historie



En ny bog for forskere beskriver et hundrede års viden om HS-anatomi, der viser, at HS påvirker hele hjernen.

Skrevet af Leora Fox den 16. november 2015

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Regina Reynolds

Oprindelig offentliggjort 4. november 2015

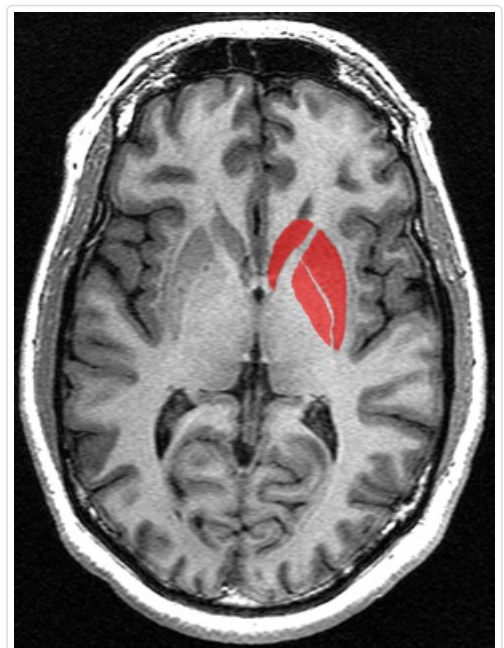
*Selvom mange forsker har fokuseret på ødelæggelsen af en bestemt del af hjernen, kaldet striatum, som en årsag til HS-symptomerne, er dette kun et indskrænket billede af de ændringer, der opstår i hjernen ved Huntingtons Sygdom (HS). En ny bog giver et overblik over et hundrede års forskning og brug af forskellige metoder, som har resulteret i et mere komplet billede af HS som en sygdom, der påvirker hele hjernen.*

### Et hundrede års Huntington-historie

Da George Huntington først publiceret sin beskrivelse af en arvelig sygdom i bevægeapparatet i 1872, opsummerede han alt det man vidste om sygdommen på blot et par afsnit. Dengang bestod det af en kortfattet og rent klinisk beskrivelse af chorea og andre symptomer, samt deres arvelighed. Hvis du nogensinde har spekuleret over hvorfor HS blev opkaldt efter Huntington, er det ikke fordi han var den første, der opdagede eller beskrev sygdommen – han var bare den første, der beskrev sygdommen med præcision og medfølelse i bredere medicinske kredse.

Næsten 150 år senere, giver en søgning på “Huntingtons Sygdom” i videnskabelige databaser et resultat på titusinder af publikationer. Der er meget omkring HS-hjernen vi allerede forstår, fra det usynlige maskineri i vores celler, til de anatomiske kortlægninger, hvilket alt sammen er muliggjort af moderne billeddannelsesteknikker. Da hver enkelt læge og forsker kun kan fokusere på en lille del af puslespillet omkring HS, er det afgørende at træde et skridt tilbage og se på hvordan puslespillets samlede billede er ved at samle sig. Denne sammensætning af flere idéer til en helhed sker hele tiden inden for videnskab og er afgørende for hvordan vi bevæger os fremad, når vi beskriver, undersøger og behandler en sygdom.

For nyligt har fire prominente HS-forskere, ledet af Udo Rüb, lavet en omfattende sammenfatning af litteraturen (ligesom en avanceret lærebog), som opsummerer historien om vores viden omkring den menneskelige HS-hjerne, fra før George



Basalganglierne (i rødt) er en række forbundne hjerneområder dybt inde i midten af hjernen. Disse hjerneregioner har længe

Huntington op til 2015. Den dækker mere end et hundrede års forskning i HS anatomi og patologi, og deres analyser tyder på, at HS påvirker større dele af hjernen, end vi normalt taler om. Dette perspektiv vil have betydning for den måde som læger og forskere tænker på symptomer og behandlinger på.

været kendt for at lide mest skade under HS sygdomsforløbet.  
Foto af: Lindsay Hanford, Geoff B Hall

## Det vi har vidst i lang tid: basalganglierne i HS

Så hvad ved vi egentlig om det, der sker i hjernen under HS sygdomsforløbet? Du har sandsynligvis hørt, at HS primært påvirker den del af hjernen, som forskere kalder *basalganglierne*. Basalganglierne er en samlet betegnelse for et antal forbundne områder dybt inde i midten af hjernen, som kommunikerer med hinanden for at kontrollere bevægelse og motivation. Blandt de områder, der udgør basalganglierne, er *striatum*. Når vi taler i brede vendinger om hjerneændringer ved HS, taler vi ofte om den mest almindelige type celle i striatum. Disse celler kaldes mellemstore spiny neuroner og af årsager, der er stadig et mysterium, er de særligt sårbare over for de ændringer, der sker i en person, der bærer HS-mutationen.

Langt inden vi vidste hvordan mellemstore spiny neuroner så ud, eller hvordan de kommunikerer, lagde anatomer i det tidlige 20. århundrede mærke til, at noget var galt med striatum hos HS-patienter. Ved at sammenligne hjerner fra mennesker med HS og uden HS *post mortem* (efter døden) var det indlysende, at striatum var skrumpet – de celler, som normalt definerede strukturen, fik striatum til at ligne en punkteret ballon. Da denne transformation er synlig, selv med det blotte øje, blev striatum hurtigt til et fokuspunkt i HS-studier.



Celletabet i striatum er ledsaget af et specifikt mønster af skader i andre hjerneområder



I dag ved vi, at en af de primære roller for mellemstore spiny neuroner i striatum er at sende *hæmmende* beskeder til bevægelses-kontrollerende celler, som får dem til at tie stille. Uden de beskeder, ville de meget aktive *eksitatoriske* celler konstant råbe deres egne beskeder – beskeder som ”bevæg dine muskler, nu! ”. Når man mister mange mellemstore spiny neuroner, kan de eksitatoriske celler råbe højere, hvilket er én måde hvorpå man kan forklare de bevægelsesforstyrrelser man ser i HS patienter. Det kan dog ikke forklare andre symptomer som depression, personlighedsændringer, søvnproblemer eller angst.

## Det vi har vidst i et stykke tid: cortex i HS

For at forstå de synlige forandringer i hjernen og forbinde dem med klinisk viden om HS, krævede det omhyggelig dokumentation. I mange årtier foregik dette på én person ad gangen, men i 1980'erne skabte en gruppe forsker et graderingssystem for at standardisere og klassificere de hjerneændringer, der blev observeret post-mortem ved HS. Primusmotoren på den udvikling var Professor Jean-Paul Vonsattel, en af forfatterne til den nye sammenfatning om hjerneændringerne ved HS beskrevet ovenfor. I de seneste tre årtier har detaljerede analyser af

i hundredvis af HS-hjerner vist, ved hjælp af det samme gradueringsystem, at celletabet i striatum er ledsaget af et specifikt mønster af skader i andre hjerneområder.

En anden markant hjerneændring, der er kendetegnende for HS er den, der ses i *cortex* (også kendt som hjernebarken). Cortex er den del af hjernen, der er forbundet med "højere" funktioner som det at tænke, hukommelse, opmærksomhed og bevidsthed. Cortex er den yderste del af din hjerne, tætteste på kraniet, og den omslutter resten af hjernen som en form for hjelm.

Ændringerne i cortex ved HS kan beskrives ved brug af Vonsattels gradueringsystem og andre anatomiske gradueringsystemer og hjerneændringerne er også blevet bekræftet ved brug af sofistikerede metoder, der bruges til at studere væv. F.eks. har man kunnet bruge mikroskopi og statistiske analyser til at estimere antallet af celler i forskellige hjerneområder.

Disse metoder har vist, at både størrelsen af cortex og antallet af indeholdte celler reduceres under HS-sygdomsførløbet. Da disse cortikale celler er så vigtige for evnen til at tænke og for personligheden, kan et tabe føre til mange af de mentale og følelsesmæssige symptomer man ser ved HS, som f.eks. depression eller vanskeligheder med at fokusere.

## Det vi ved nu: hjerneskaninger af den levende hjerne ved HS

Vonsattels system og andre kvantitative anatomiske gradueringsystemer har hjulpet forskere i deres undersøgelse af hvordan nedbrydningen af hjernen forløber ved HS. Udviklingen af sofistikerede metoder til at studere væv har yderligere udvidet vores viden og muliggjort visualiseringen af nogen former for hjerneændringer ved HS som f.eks. beskadigelsen af specifikke cellegag, eller ophobningen af mutant huntingtin-protein. Selvom post mortem undersøgelser af den menneskelige hjerne fortsat er vigtige for at opnå viden om hjerneændringer, så har nyere forskningsteknologier også været vigtige redskaber.

I løbet af 1990'erne og 2000'erne blev billeddiagnostiske teknikker som *magnetisk resonans* (MR)-skanning en del af den almindelige medicinske udredning af patienter og den forskningsmæssige procedure. Denne udvikling har gjort det lettere og langt mere informativt at studere aldrende HS mutationsbærere og deres symptomudvikling. Ved hjælp af



Lillehjernen (i rødt) sidder på toppen af hjernestammen. Den spiller en vigtig rolle i tilretning af bevægelserne og er for nyligt blevet vist at være skadet i HS-patienter.  
Foto af: Database for Life Sciences



Det er forbavsende, at de ting som anatomer bemærkede i HS-hjerner i starten af det 20. århundrede, i dag bliver bekræftet af moderne farvninger og billeddiagnostiske metoder. Samlet set fortæller ny og gammel viden os, at HS ikke bare er et problem i striatum – det er en *multisystem lidelse*, der påvirker hele hjernen og kroppen.



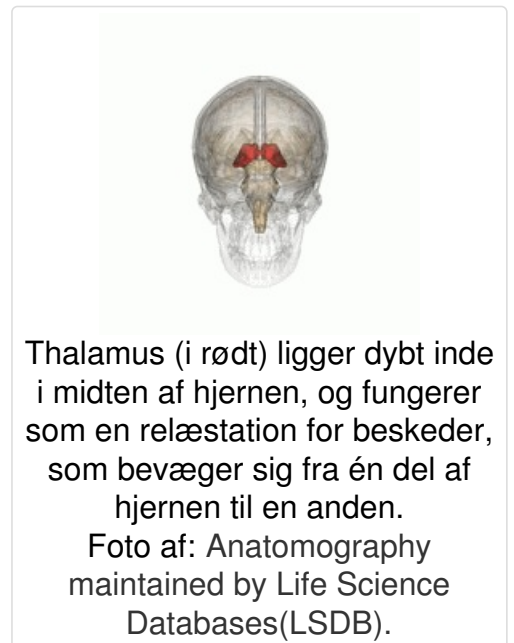
*longitudinale billeddannelses* studier (hjerneskaninger, som bliver taget med jævne mellemrum over tid), er det blevet klart, at ødelæggelsen i striatum udvikler sig hurtigt, mens dele af cortex, samt andre hjerneområder, ødelægges langsommere. Nogle ændringer i hjernen kan faktisk ses med moderne billeddiagnostik, selv før symptomer på HS bliver tydelige. Det kan i fremtiden vise sig at være en nyttig måde at diagnosticere HS på eller at afgøre hvornår man skal begynde medicinsk behandling.

MR-skanninger og andre billeddiagnostiske teknikker er de eneste måder hvorpå vi kan se på et levende menneskes hjerne og observere ændringer over tid. Selvom gradueringsystemer og tidlige anatomiske observationer beskrev ændringer i hele hjernen i HS-patienter, har der været et sådant fokus på at studere striatum og cortex i de seneste år, at resten af hjernen sommetider er blevet forsømt. Et vigtigt resultat fra de hjerneskaninger, der er foretaget over de seneste ti år er, at de viser udbredte skader, hvilket har fået forskere, der benytter andre teknikker, til at revurdere nogen af de tidligere oversete hjerneregioner.

## Det vi ved fra nye data: andre hjerneområder i HS

I deres redegørelse har Rüb og kollegaer fokuseret på tre andre områder af hjernen: hjernestammen, thalamus og lillehjernen. *Hjernestammen* findes lige der hvor rygsøjlen møder hjernen, og den kontrollerer basale funktioner såsom at trække vejret og at blinke. *Thalamus* fungerer som en samling af relæstationer tæt på hjernens centrum, som sender beskeder fra et område til et andet. Forestil dig et stort call-center med mange operatører som venter på at tilslutte et opkald med en modtager. *Lillehjernen* er et stort område i den bagerste del af hjernen. Den styrer bevægelsesmønstret og de ufrivillige bevægelser, så den holder dig afbalanceret og gør din gang jævn.

Nye HS studier som gør brug af en lang række teknikker, fra MR-skanninger til analyser af post-mortem hjernevæv, viser alle ødelæggelser i de ovennævnte hjerneområder. Dette kunne spille en rolle i forståelsen af de symptomer, der ikke kan forklares ved tabet af striatum, f.eks. synkebesvær (kontrolleret af hjernestammen), unormale øjenbevægelser (videresendt gennem thalamus), eller gangbesvær og ændret kropsholdning (kontrolleret af lillehjernen).



## Hvad betyder dette i dag: HS-forskning og behandling

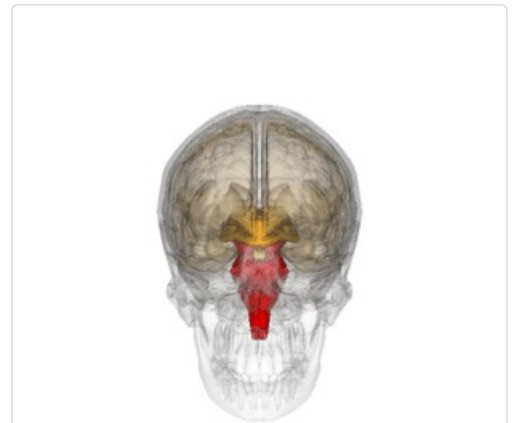
En gennemgående teori der er ved at opstå omkring udviklingen af HS er, at sygdommen spredes igennem hjernen fra ét område til et andet, ved at følge anatomiske forbindelser. Hvis celler i striatum dør, kan de ikke længere sende beskeder til celler i thalamus eller cortex. De celler, som ikke længere modtager beskeder fra striatum begynder også at blive syge – det

svarer til at muskler svinder ind, når de ikke bliver brugt. I sådanne tilfælde holder muskelceller også op med at kommunikere med andre celler, og inden længe er mange forbundne områder involveret.

Fra post mortem og billeddiagnostiske studier ved vi, at striatum nedbrydes hurtigt, mens cortex, thalamus, hjernestammen og lillehjernen nedbrydes langsommere. Vi har fortsat mange spørgsmål, som tydeliggør, at der stadigvæk mangler brikker i det store HS-puslespil – såsom hvorfor striatum er så stærkt påvirket, og hvorfor andre symptomer end bevægelses-symptomerne så ofte forekommer først.

Det er forbavsende, at de ting som anatomer bemærkede i HS-hjerner i starten af det 20. århundrede, i dag bliver bekræftet af moderne farvninger og billeddiagnostiske metoder. Samlet set fortæller ny og gammel viden os, at HS ikke bare er et problem med striatum – det er en *multisystem-lidelse*, der påvirker hele hjernen og kroppen. Dette skal der tages højde for når vi udvikler og afprøver nye behandlings-strategier. At kigge på helhedsbilledet og bruge det til at beskrive hvad vi har lært, er hvad der gjorde

George Huntingtons navn berømt – og det gøre det muligt for moderne HS-forskere at bearbejde det vi ved og samtidig identificere nye brikker i puslespillet.



Hjernestammen (i rødt) befinder sig hvor hjernen og rygmarven mødes. Dette hjerneområde spiller en vigtig rolle for reguleringen af basale funktioner som at trække vejret og at synke. Foto af: Images are generated by Life Science Databases(LSDB)

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## Ordliste

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

**Magnetisk resonans** en teknik, der benytter kraftige magnetiske felter til at producere detaljerede billeder af den levende hjerne i mennesker og dyr

**Chorea** Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

---

© HDBuzz 2011-2017. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/205>