

# Huntingtonsche Krankheit

# Inhaltsverzeichnis

- Was ist Chorea Huntington?
- Wie wird Chorea Huntington diagnostiziert?
- Was sind die molekularen und neuronale Ursachen?
- Wie wirkt sich die Krankheit auf die Lebensumstände der Erkrankten aus
- Gibt es Therapiemöglichkeiten?

# Chorea Huntington

- Zuerst dokumentiert von George Huntington (1872)
- Fortschreitende degenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems
- Verlust motorischer Kontrolle
- Einschränkung kognitiver Prozesse
- Persönlichkeitsstörung



Abbildung 1

# Symptome

## **Verhaltensstörung und Psychosen:**

- Depression
- Reizbarkeit
- Angstzustände
- Nervosität
- Interesseverlust
- Fehlerhafte Wahrnehmung von nicht existenten oder falsch interpretierten Dingen
- Demenz

## **Bewegungsstörungen:**

- Chorea
- Dysphagie (Schluckstörungen)
- Sprachstörungen
- Im Jugendalter Muskelsteifheit (Westphal Variante)

# Chorea Huntington Vererbung

- Mindestens ein Elternteil leidet an Chorea Huntington
- Vererbung der Krankheit durch Mutter und Vater möglich
- Geschlechts unabhängig
- Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung liegt bei 50%, wenn eine gesunde Person und eine erkrankte Person Eltern sind
- Häufigkeit 1:10.000

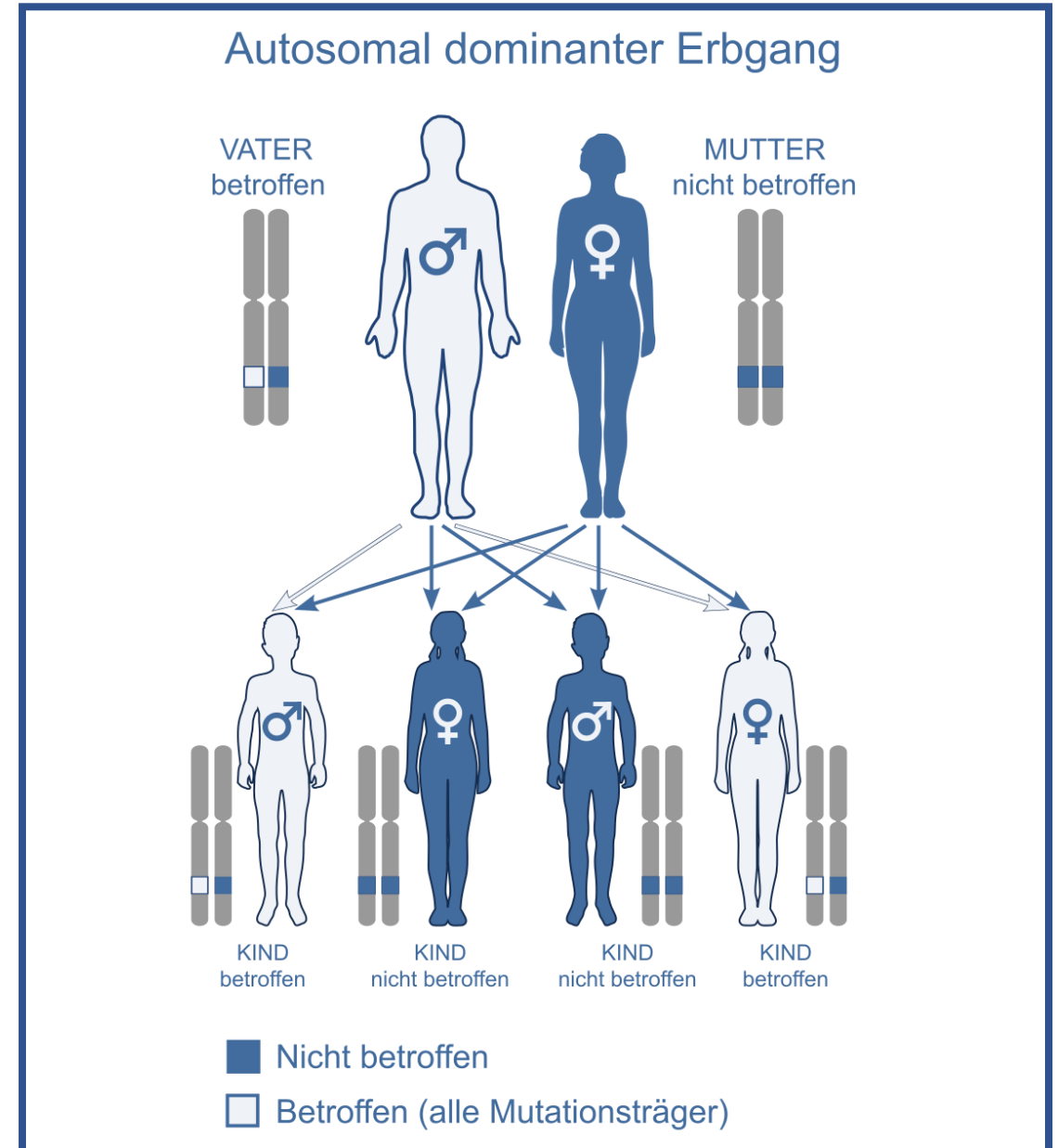


Abbildung 2

# Autosomal Dominanter Erbgang

	Mutter gesund <b>aa</b>	
Vater erkrankt <b>Aa</b>	<b>Aa</b> Chorea Huntington	<b>Aa</b> Chorea Huntington
	<b>aa</b> Gesund	<b>aa</b> Gesund

**A** = dominantes Allel  
(Chorea Huntington)

**a** = rezessives Allel  
vom Vater

**a** = rezessives Allel  
der Mutter

Abbildung 3

➔ 50%ige Wahrscheinlichkeit zu erkranken

# Autosomal Dominanter Erbgang

	Mutter erkrankt <b>Aa</b>	
Vater erkrankt <b>Aa</b>	<b>AA</b> Chorea Huntington	<b>Aa</b> Chorea Huntington
	<b>Aa</b> Chorea Huntington	<b>aa</b> Gesund

**A** = dominantes Allel  
(Chorea Huntington)

**a** = rezessives Allel  
vom Vater

**a** = rezessives Allel  
der Mutter

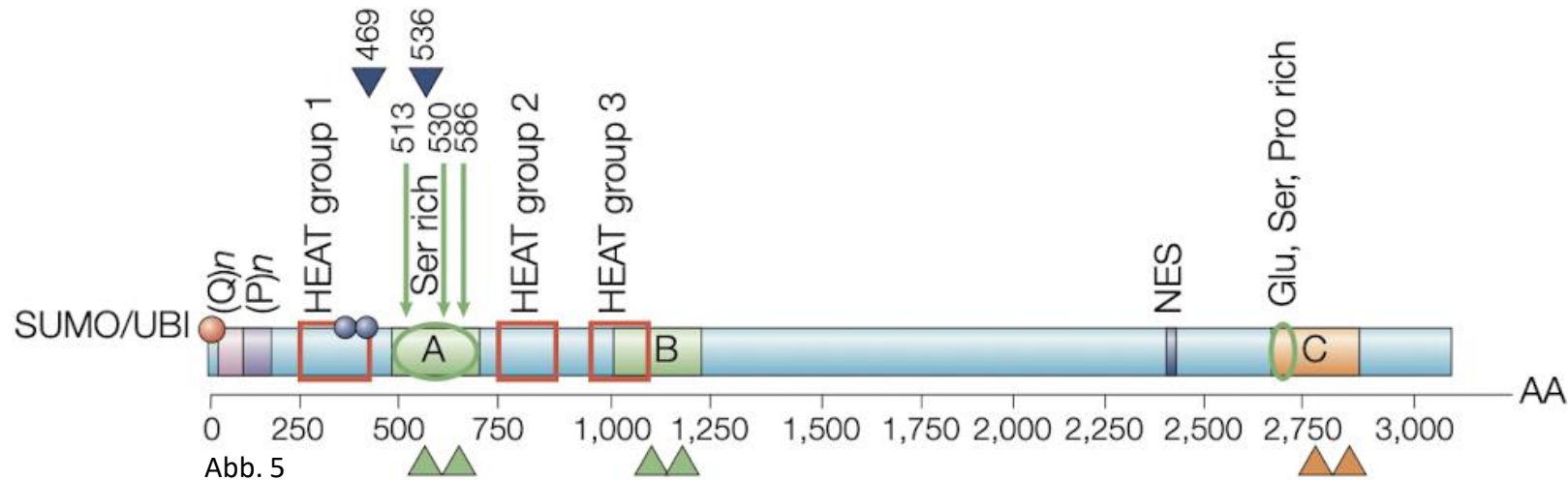
**A** = dominantes Allel  
der Mutter

Abbildung 4



75%ige Wahrscheinlichkeit zu erkranken

# Huntingtin - Aufbau



- PolyQ-tract ist N-terminal und konserviert
- Mit NES und NLS – evtl. beteiligt an nukleärem Proteinexport
- Mit Caspase und Calpain Schnittstellen – Proteolysefunktion nicht bekannt
- Flexible Struktur, PolyQ kann diese stark beeinflussen



# Funktionen Huntingtin

- Reguliert Genexpression durch Abkapselung von NRSF
- -> bindet nicht an NRSE-Sequenzen
- -> positive Regulation von BDNF
- Vesikulärer Transport
- Wichtige Rolle in Embryogenese
- Assoziiert mit Organellen

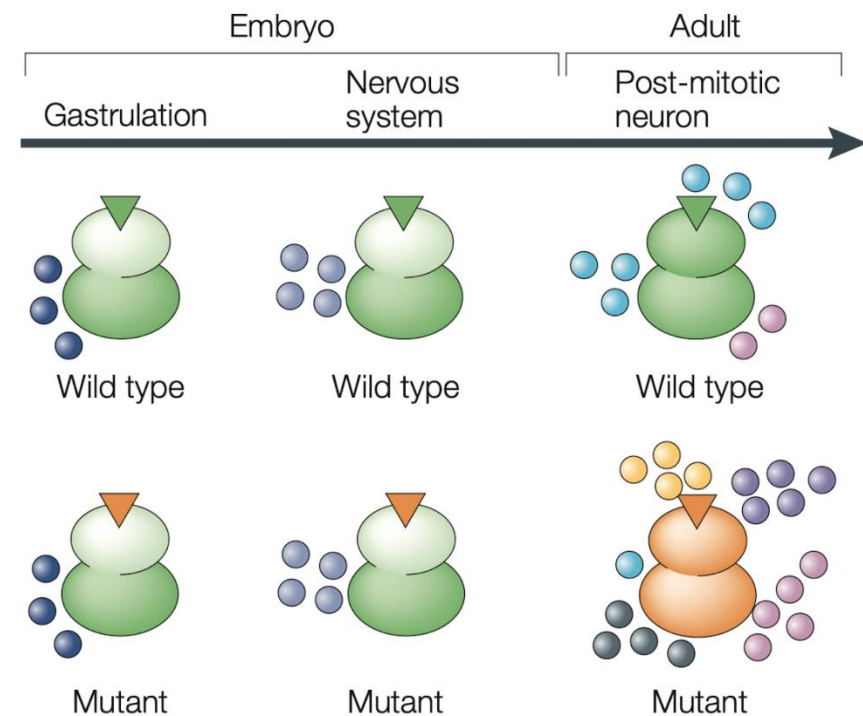


Abb. 6

# Molekulare Ursachen

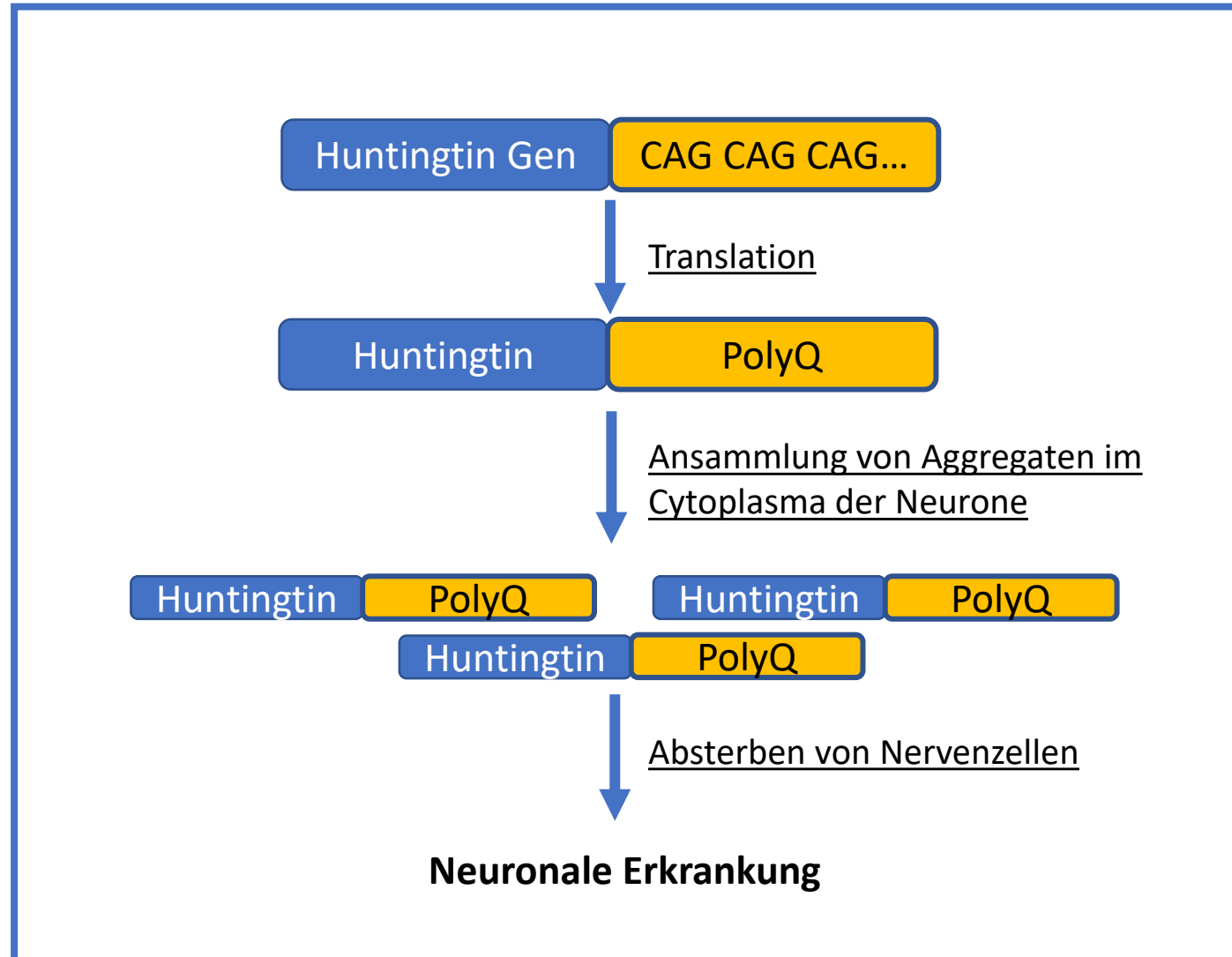
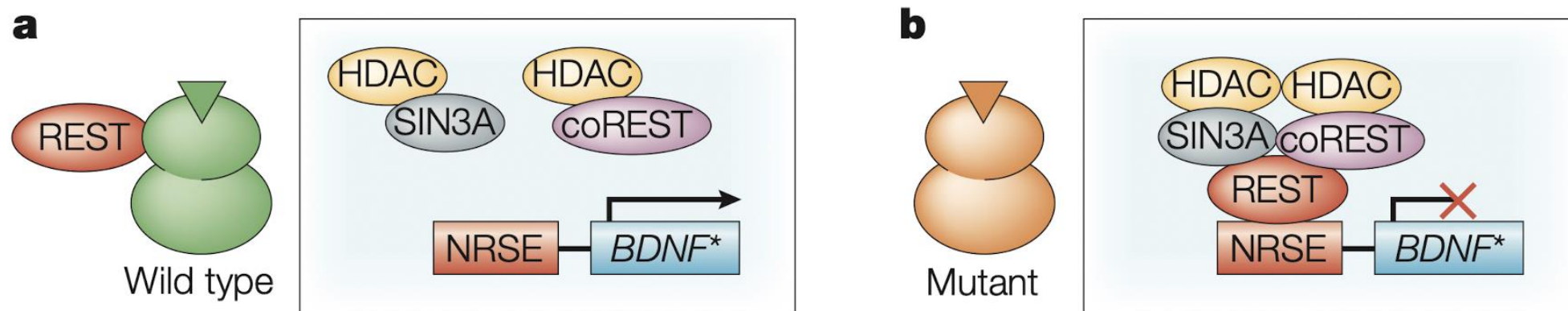


Abbildung 7

# Konsequenzen

- Aggregation von N-ter mHtt ; Apoptose
- Aggregiert CPD (Histonacetyltransferase)
- NRSF wird nicht/weniger abgekapselt
- -> geändertes Transkriptom/Proteom
- BDNF-Konzentration im Striatum sinkt
- Gestörte Mitochondrienfunktion -> ROS, Ca<sup>2+</sup>



# Molekulare Folgen

- Absterben von Neurone im Striatum
- Striataler Gewebsschwund
- Verminderte GABA Konzentration in der Substantia Nigra
- Erhöhte Dopamin Konzentration in der Substantia Nigra



Unkontrollierte Bewegung

# Substantia Nigra und das Striatum im Zusammenhang mit Chorea Huntington

## **Substantia nigra:**

- Reguliert das extrapyramidalmotorische System
- Dopaminerge Neurone vermitteln Signale um Bewegung zu planen

 Planung und Initiation von Bewegungen

## **Striatum:**

- Verarbeitung erregender Signale aus dem Cortex
- Ausschüttung von GABA in Globus pallidus und Substantia nigra

 Hemmung von Bewegungen

# Diagnostik

- PET:

- Nachweis eines gestörten Glucosestoffwechsel

- MRT:

- Atrophie des Striatum

- Molekulargenetische Untersuchung (Gendiagnostik):

- Nachweis der Mutation auf Chromosom 4

# Therapiemöglichkeiten

- RNAi -> weniger neues mHtt
- Verhindern der Aggregation durch proteosomalen Abbau
- Transglutaminasehemmer
- Aggregate lysosomal abbauen
- NMDA-Antagonisten, Antioxidantien und HDAC Antagonisten
- Antidepressiva, Antidementia, Dopaminantagonisten
- Downstream Effektoren von normalem Htt wiederherstellen
- Neuronale Transplantation von Stammzellen

# Literaturverzeichnis

## Abbildungen:

- Abbildung 1:

Von On\_Chorea.jpg: George Huntington - On\_Chorea.jpgGeorge\_Huntington\_(c.\_1872).jpg, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7374282>

- Abbildung 2:

Von Domaina - Diese Datei wurde von diesem Werk abgeleitet: Autosomal dominant - en.svg:, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19021032>

- Abbildung 3:

Eigene Abbildung

- Abbildung 4, 7:

Eigene Abbildung

- Abbildung 5, 6, 8:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16288298/>



# Literaturverzeichnis:

- Jackson GR, Salecker I, Dong X, Yao X, Arnheim N, Faber PW, MacDonald ME, Zipursky SL. Polyglutamine-expanded human huntingtin transgenes induce degeneration of Drosophila photoreceptor neurons. Neuron. 1998 Sep;21(3):633-42. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80573-5. PMID: 9768849.
- Kumar, A., et al., Huntington's disease: An update of therapeutic strategies, Gene (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2014.11.022>
- <https://www.uniklinik-freiburg.de/neurologie/behandlung/bewegungsstoerungen/chorea-huntington.html> 8.4.2022 16:38
- <https://flexikon.doccheck.com/de/Chorea> zuletzt besucht am 8.4.2022 um 16:40 Uhr
- <https://www.neurologienetz.de/fachliches/erkrankungen/bewegungsstoerungen/chorea-huntington#c115> zuletzt besucht am 22.4.2022 um 14:40 Uhr
- <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-neurologie/forschung-1/forschungsschwerpunkte/forschungsgruppen/forschungsgruppe-reetz-jara-brain/huntington-erkrankung/> zuletzt besucht am 22.4.2022 um 14:58 Uhr
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16288298/>
- <https://mediatum.ub.tum.de/doc/620819/620819.pdf>
- [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/6975/1/Langer\\_Carola\\_A.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/6975/1/Langer_Carola_A.pdf)

???



**Fragen?**