

**Diplomarbeit**

# **Chorea Huntington und Körpergewicht**

eingereicht von

**Astrid Kohlhofer**

0310349

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer**

**Ass. Dr. Daniela Otti**

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, Juli 2009

Astrid Kohlhofer

**Gleichheitsgrundsatz:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.

## **Vorwort**

Zu Beginn dieser Arbeit möchte ich kurz erklären, warum ich dieses Thema gewählt habe. Es ist nämlich leider so, dass ich einen persönlichen Bezug zu Chorea Huntington habe. Zwar nicht in meiner direkten Verwandtschaft, aber die Familie der Frau meines Onkels ist von dieser Krankheit betroffen. Der Vater ist schon vor langer Zeit daran gestorben, ebenso eine Schwester meiner Tante und eine weitere Schwester ist mittlerweile in der Spätphase der Erkrankung. Darum ist mir Chorea Huntington schon lange ein Begriff. Damals habe ich allerdings nicht viel über die Krankheit gewusst, außer dass sie vererbbar und nicht heilbar ist. Zu Beginn meines Studiums habe ich schließlich mehr über die Erkrankung erfahren und schon zu diesem Zeitpunkt wollte ich meine Diplomarbeit darüber schreiben, auch wenn ich noch keine Vorstellung davon gehabt habe, was genau ich schreiben sollte. Im Lauf der Zeit habe ich diese Idee dann verworfen, bin schlussendlich aber doch wieder bei dem Thema Chorea Huntington gelandet. Darüber bin ich sehr froh, denn es ist ein Thema, das mich interessiert und das mir sehr am Herzen liegt, da die Erkrankung, wie ich bereits erwähnt habe, in meinem weiteren Verwandtschaftskreis auftritt.

## Danksagung

Als erstes möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht haben. Ohne ihre moralische und finanzielle Unterstützung hätte ich die letzten sechs Jahre nicht so erfolgreich hinter mich bringen können.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Mutter, die immer für mich da war und ein offenes Ohr für meine Sorgen hatte. Sie hat meine Launen ertragen und mir wieder Mut gemacht, wenn ich niedergeschlagen war.

Ebenso möchte ich meinem Bruder Christian meinen Dank aussprechen. Er hat mich oft vom Lernstress abgelenkt und wir haben viele lustige Stunden gemeinsam verbracht. Ich weiß, dass er immer für mich da ist und ich mich auf ihn verlassen kann.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. DDr. Kapfhammer dafür bedanken, dass er die Betreuung dieser Arbeit übernommen und damit ihre Erstellung ermöglicht hat.

Mein Dank gilt auch ganz besonders Frau Dr. Daniela Otti, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Mit ihrer Hilfe konnte ich diese Aufgabe meistern. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit!

## Zusammenfassung

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbare, neurodegenerative Erkrankung, die auf einer instabilen Verlängerung des Basentriplets Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) am kurzen Arm des Chromosoms 4 beruht, was zur Synthese eines Proteins (mutantes Huntingtin) führt, das vom Körper in der Weise nicht verwertet werden kann. Intranukleäre und intrazelluläre Einschlüsse des aggregierten Huntingtins führen primär zum Zelltod in Striatum und cerebralem Kortex. Aber nicht nur diese beiden Strukturen sind betroffen, auch im Hypothalamus konnte bereits in frühen Stadien der Erkrankung eine Atrophie beobachtet werden.

Neben den Hauptsymptomen – der psychiatrischen, motorischen und kognitiven Beeinträchtigung – ist der Gewichtsverlust eine noch ungeklärte, aber häufig beobachtete Begleitsymptomatik. Ziel dieser Arbeit war es, in der Literatur nach Ursachen dieses Gewichtsverlustes zu suchen und dabei haben sich einige Theorien herauskristallisiert. Möglicherweise bedingt die hypothalamische Dysfunktion endokrine Veränderungen, die den Energiehaushalt dermaßen beeinflussen, dass es trotz adäquater Nahrungsaufnahme, bei Fortschreiten der Erkrankung, zu massiven Gewichtsabnahmen kommt. Außerdem könnten ein erhöhter Energieverbrauch, zum Beispiel durch die choreatischen Hyperkinesien oder eine Schluckstörung, die bei vielen Patienten auftritt, zu einem Gewichtsverlust führen. Weiters ist auch eine verminderte Nahrungsaufnahme als Ursache des herabgesetzten Körpergewichts der Huntington-Patienten im Gespräch.

Nach eingehender Beschäftigung mit diesem Thema, bin ich zu dem Schluss gekommen, dass wahrscheinlich eine Kombination aus allen Theorien zu dem Gewichtsverlust führt, Hauptursache ist meiner Meinung nach aber die hypothalamische Dysfunktion. Um mit Sicherheit sagen zu können, wodurch der Gewichtsverlust bedingt ist, muss auf diesem Gebiet aber noch viel geforscht werden.

## **Abstract**

Huntington's disease is an autosomal-dominant neurodegenerative disease caused by an unstable cytosine-adenine-guanine (CAG) expansion on the short arm of chromosome 4. This leads to the synthesis of the mutant huntingtin, a protein that the body can not process. Intranuclear and intracellular inclusions of aggregated huntingtin lead primarily to cell death in the striatum and the cerebral cortex. Other structures, however, are also affected and so atrophy has also been observed in the hypothalamus during early stages of the disease.

Next to the main symptoms, which are movement disorder, cognitive impairment and psychiatric syndromes, another common symptom is weight loss, the cause of which is unknown. The aim of this thesis was to review literature on the subject in order to find the causes for this weight loss. Several theories have come to light. A hypothalamic dysfunction could lead to endocrine changes that alter the body's energy balance in a way that leads to massive weight loss despite adequate food intake. Weight loss could also be a consequence of increased energy expenditure caused for example by choreatic movements or dysphagia, which is common in patients with Huntington's disease. Also a decreased food intake is discussed as a possible reason for the low weight in patients.

Having studied this topic extensively, I have come to the conclusion that probably a combination of all theories is responsible for the weight loss. The main cause, however, is in my opinion the hypothalamic dysfunction. Still, further research is needed in order to be able to identify the cause with certainty.

# Inhaltsverzeichnis

|   |      |
|---|------|
| Vorwort.....  | ii   |
| Danksagung.....   | iii  |
| Zusammenfassung.....  | iv   |
| Abstract.....   | v    |
| Inhaltsverzeichnis.....   | vi   |
| Abkürzungen.....  | viii |
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....  | ix   |
| 1 Einleitung.....   | 1    |
| 1.1 Genetik und Pathogenese.....  | 2    |
| 1.2 Epidemiologie.....  | 3    |
| 1.3 Klinik und Verlauf.....   | 3    |
| 1.4 Therapie.....   | 6    |
| 1.4.1 Medikamentöse Therapie.....   | 6    |
| 1.4.1.1 Behandlung der Bewegungsstörungen.....                                      | 7    |
| 1.4.1.2 Behandlung der psychiatrischen Symptome.....                                | 7    |
| 1.4.1.3 Behandlung der kognitiven Störungen.....                                    | 7    |
| 1.4.1.4 Neuroprotektive Therapie.....   | 8    |
| 1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie.....   | 8    |
| 2 Chorea Huntington und Körpergewicht.....  | 9    |
| 2.1 Regulation des Körpergewichts beim Gesunden.....                                | 9    |
| 2.1.1 Der Energiebedarf.....  | 9    |
| 2.1.2 Regulation der Nahrungsaufnahme.....  | 10   |
| 2.1.2.1 Kurz- und Langzeitregulation.....   | 10   |
| 2.1.2.2 Afferente, zentralnervöse und efferente Kontrolle der<br>Energiebilanz..... | 11   |
| 2.2 Die wichtigsten Arbeiten zum Thema Chorea Huntington und<br>Körpergewicht.....  | 14   |
| 2.3 Theorien zum Gewichtsverlust bei Chorea Huntington.....                         | 23   |
| 2.3.1 Gewichtsverlust durch Dysfunktion des Hypothalamus.....                       | 24   |
| 2.3.2 Gewichtsverlust durch erhöhten Energieverbrauch.....                          | 29   |
| 2.3.3 Gewichtsverlust durch Dysphagie.....  | 31   |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.3.4 | Gewichtsverlust durch verminderte Nahrungsaufnahme ..... | 32 |
| 2.3.5 | Weitere Theorien zum Gewichtsverlust .....               | 33 |
| 3     | Diskussion.....  | 34 |
| 4     | Schlussbetrachtung.....                                  | 36 |
| 5     | Literaturverzeichnis .....                               | 37 |

## Abkürzungen

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b><math>\alpha</math>-MSH</b> | $\alpha$ -Melanozyten stimulierendes Hormon |
| <b>ACTH</b>                    | Adrenocorticotropes Hormon                  |
| <b>BMI</b>                     | Body Mass Index                             |
| <b>CAG</b>                     | Cytosin-Adenin-Guanin                       |
| <b>CCK</b>                     | Cholecystokinin                             |
| <b>CRH</b>                     | Corticotropin Releasing Hormon              |
| <b>EGFR</b>                    | Epidermal growth factor receptor            |
| <b>Ethyl-EPA</b>               | Ethyl-Eicosapentaenoat                      |
| <b>GABA</b>                    | Gamma-Amino-Buttersäure                     |
| <b>GLP-1</b>                   | Glucagon-like peptide 1                     |
| <b>GnRH</b>                    | Gonadotropin Releasing Hormon               |
| <b>HAP-1</b>                   | Huntingtin-assoziiertes Protein 1           |
| <b>HD-h Gruppe</b>             | Hyperkinetische Gruppe                      |
| <b>HD-rb Gruppe</b>            | Rigid-bradykinetische Gruppe                |
| <b>HHN-Achse</b>               | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse   |
| <b>LH</b>                      | Luteinisierendes Hormon                     |
| <b>MC</b>                      | Melanocortin                                |
| <b>NMDA</b>                    | N-methyl D-aspartat                         |
| <b>NPY</b>                     | Neuropeptid Y                               |
| <b>NTL</b>                     | Nucleus tuberalis lateralis                 |
| <b>PYY</b>                     | Peptid YY                                   |
| <b>SSRI</b>                    | Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor     |
| <b>TFC</b>                     | Total Functional Capacity                   |
| <b>TRH</b>                     | Thyrotropin Releasing Hormon                |
| <b>UHDRS</b>                   | Unified Huntington`s Disease Rating Scale   |
| <b>ZNS</b>                     | Zentrales Nervensystem                      |

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Das System der Energiebilanz .....     | 12 |
| Abbildung 2: Kerngebiete des Hypothalamus.....      | 24 |
| Tabelle 1: Unterteilung nach Shoulson und Fahn..... | 5  |

# 1 Einleitung

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte, neurodegenerative Erkrankung, die sich im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter manifestiert und klinisch durch motorische, kognitive und psychiatrische Symptome gekennzeichnet ist.

Der Name Chorea geht auf das griechische Wort für Tanz (=Choreia) zurück und bezeichnet die für die Erkrankung typischen Symptome wie unkontrollierbare, überschießende Bewegungen oder Grimassieren des Gesichts. Der alte Begriff Veitstanz stammt aus dem Mittelalter und war die Bezeichnung für Tanzwut, zu deren Heilung man im 14. Jahrhundert nach der Veitskapelle bei Ulm wallfahrte [Harper u. Morris, 1996]. Da manche Symptome der Erkrankung an einen Tanz erinnern können, hat sie den Namen Veitstanz erhalten.

Den heute gebräuchlichen Namen Chorea Huntington erhielt die Erkrankung von dem amerikanischen Nervenarzt George Huntington, der sie 1872 in seiner Veröffentlichung sehr anschaulich beschrieb und feststellte, dass es sich um eine Erbkrankheit handelt [Huntington, 1872].

Huntington war aber nicht der Erste, der diese Erkrankung beschrieben hat. Schon im Alten Testament und in altägyptischen Papyrusschriften gibt es Überlieferungen von einer Krankheit, die mit der Chorea Huntington in Verbindung gebracht werden kann. Im 16. Jahrhundert hat Paracelsus die abnormalen Bewegungen untersucht und Ende des 17. Jahrhunderts hat der englische Mediziner Thomas Sydenham eine ziemlich genaue Beschreibung der Chorea verfasst. Auch dass die Chorea vererbt wird, ist schon früher beobachtet worden, und zwar Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts. Trotzdem ist die Vererbbarkeit erst anerkannt worden, nachdem Huntington die Erkrankung beschrieben hat [<http://www.huntington-sued.de>].

## 1.1 Genetik und Pathogenese

Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, was bedeutet, dass die Kinder eines Anlageträgers mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% und die Enkelkinder mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% ebenfalls erkranken.

Das für Chorea Huntington verantwortliche Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 (4p16.3) und heißt Huntingtin-Gen. Es konnte 1993 identifiziert werden [Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993] und kodiert für das Protein Huntingtin, welches in den meisten Geweben gebildet wird. Allerdings ist die Funktion dieses Proteins noch nicht völlig geklärt.

Jeder Mensch besitzt das Huntingtin-Gen, doch der entscheidende Faktor, ob jemand von der Krankheit betroffen ist oder nicht, ist die Anzahl der Wiederholungen der Basenfolge Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) in diesem Gen. Gesunde Personen besitzen weniger als 34 solcher CAG-Repeats und erkrankte weisen zwischen 40 und mehr als 100 Wiederholungen auf. Im Übergangsbereich von 35 bis 39 CAG-Repeats beobachtet man eine inkomplette Penetranz, was bedeutet, dass die Krankheit bei manchen Individuen ausbricht und andere wiederum völlig symptomfrei bleiben. Jene, die von der Erkrankung verschont bleiben, können sie aber trotzdem mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit weitervererben.

Die Basenfolge CAG kodiert für die Aminosäure Glutamin und ihre Vermehrung bewirkt, dass das entsprechende Protein um eine Polyglutamin-Strecke verlängert wird. Dadurch entsteht ein mutantes Huntingtin. Das verlängerte Protein hat die Eigenschaft, im Kern von Neuronen auszufallen. Wahrscheinlich führen die dabei entstehenden unlöslichen Aggregate zum Zelltod, und zwar in erster Linie im Striatum (Nucleus caudatus, Nucleus lentiformis und Putamen) und im Kortex, was bedeutet, dass die Erkrankung mit einer Atrophie des Gehirns einhergeht. In letzter Zeit rückt vermehrt die hypothalamische Dysfunktion in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses, nachdem schon in frühen Stadien der Erkrankung auch eine Hypothalamus-Atrophie beobachtet wird.

Es wird angenommen, dass der Krankheitsbeginn und der Verlauf mit der Anzahl der Repeats in Zusammenhang stehen. Je mehr Repeats jemand besitzt, desto früher beginnt die Krankheit und desto schwerer ist der Verlauf.

Seit 1993 gibt es einen prädiktiven Gentest, der mit 100%-iger Sicherheit Genträger findet. Dieser Test ist freiwillig und da das Ergebnis sehr belastend sein kann, empfehlen die internationalen Guidelines unter anderem eine Testung in registrierten, standardisierten Laboratorien, in Zusammenarbeit mit humangenetischen Zentren oder Universitäten. Weiters sollte eine prä-testing und post-testing Beratung stattfinden und es darf erst ab dem 18. Lebensjahr getestet werden.

Zwischen der 10. und 12., sowie der 15. und 18. Schwangerschaftswoche kann auch eine Pränataldiagnostik (Amniozentese, Chorionbiopsie) durchgeführt werden, welche allerdings keine medizinische Indikation zur Interruptio darstellt.

## **1.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz von Chorea Huntington beträgt in Westeuropa und Nordamerika 6 bis 12 pro 100.000 Einwohner [Hödl u. Bonelli, 2005]. Die Erkrankung beginnt etwa um das 35.-50. Lebensjahr und sie führt nach etwa 10 bis 20 Jahren zum Tod, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind. Bei 10% der Betroffenen bricht die Krankheit bereits vor dem 20. Lebensjahr aus (juvenile Chorea Huntington).

In Österreich gibt es ungefähr 500 bis 1.000 und in Deutschland 6.000 bis 10.000 Erkrankte. In Deutschland tragen weitere 50.000 das Risiko, die Krankheitsanlage geerbt zu haben [Hödl u. Bonelli, 2005].

## **1.3 Klinik und Verlauf**

Chorea Huntington ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch Bewegungsstörungen, kognitive Störungen und psychiatrische Auffälligkeiten.

Die häufigsten Bewegungsstörungen sind:

- choreatische Hyperkinesien
- Dystonie
- Gangstörungen
- Bradykinesie
- Rigidität
- Störungen der Feinmotorik
- Augenbewegungsstörungen
- Dysphagie
- Dysarthrie

Das Leitsymptom der kognitiven Störungen ist die subkortikale Demenz. Die hierbei auftretenden Symptome sind:

- Bradyphrenie
- Perseverationen
- Gedächtnisstörungen
- Wesensveränderungen
- visuell-räumliche Defizite

Die wichtigsten psychiatrischen Symptome sind:

- Depressionen
- Psychosen
- Aggressionen
- Zwänge

Die Krankheit verläuft progredient, dabei gehen die psychiatrischen und kognitiven Veränderungen häufig den Bewegungsstörungen voraus. Der spezifische Verdacht auf Chorea Huntington entsteht meist aber erst dann, wenn choreatische Hyperkinesien dazukommen.

Die motorischen Symptome beginnen oft mit einer Bewegungsunruhe der Extremitäten, des Kopfes und des Rumpfes und diese Unruhe steigert sich dann zu choreatischen Hyperkinesien. Anfangs können die Überbewegungen noch verborgen werden, indem sie in normale Bewegungsabläufe eingebaut werden, mit Zunehmen der Symptomatik fällt das aber immer schwerer. Später kommt es

zum plötzlichen Grimassieren und zu schleudernden Bewegungen von Armen und Beinen. Auch das Sprechen und Schlucken bereiten zunehmend Probleme. Schließlich wandeln sich die Hyperkinesien in Bradykinesien um, das heißt in eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe [Hödl u. Bonelli, 2005].

Eine praktische Unterteilung der Erkrankung in Stadien haben Ira Shoulson und Stanley Fahn 1979 getroffen [Shoulson u. Fahn, 1979]. Bei dieser Einteilung geht es darum, zu beurteilen, wie sehr die Krankheit den Patienten bei gewissen Dingen beeinträchtigt und wo demnach eine ausreichende Betreuung gewährleistet werden kann. Es gibt 5 Stadien bei deren Zuteilung berücksichtigt wird, ob der Patient arbeitsfähig ist, finanzielle Angelegenheiten regeln und häusliche Verpflichtungen erfüllen kann, ob er Aktivitäten des täglichen Lebens bewältigen kann und in welcher Form die Betreuung stattfindet. Letzteres kann entweder in häuslicher Umgebung oder durch professionelle Pflegekräfte erfolgen.

**Tabelle 1: Unterteilung nach Shoulson und Fahn [Shoulson u. Fahn, 1979]**

|                | <b>Engagement<br/>in<br/>occupation</b> | <b>Capacity<br/>to handle<br/>financial<br/>affairs</b> | <b>Capacity to<br/>manage<br/>domestic<br/>responsibilities</b> | <b>Capacity<br/>to perform<br/>activities<br/>of daily<br/>living</b> | <b>Care can<br/>be<br/>provided<br/>at</b> |
|----------------|---|---|---|---|--|
| <b>Stage 1</b> | Usual level                             | Full  | Full  | Full  | Home                                       |
| <b>Stage 2</b> | Lower level                             | Requires<br>slight<br>assistance                        | Full  | Full  | Home                                       |
| <b>Stage 3</b> | Marginal                                | Requires<br>major<br>assistance                         | Impaired  | Mildly<br>impaired  | Home                                       |
| <b>Stage 4</b> | Unable                                  | Unable  | Unable  | Moderately<br>impaired  | Home or<br>extended<br>care facility       |
| <b>Stage 5</b> | Unable                                  | Unable  | Unable  | Severely<br>impaired  | Total care<br>facility only                |

Eine weitere Unterstützung bei der Beurteilung der Schwere der Erkrankung ist die Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). Dieses Bewertungsschema ist von der Huntington Study Group entwickelt worden, um die Fähigkeiten der Patienten einheitlich bewerten zu können.

Mit der UHDRS kann man Folgendes beurteilen:

- motorische Fähigkeiten
- kognitive Fähigkeiten
- psychiatrische Auffälligkeiten
- Selbstständigkeit
- funktionelle Fähigkeiten
- Total Functional Capacity (TFC)

Die gesamte UHDRS ist 1999 verbessert und erweitert worden und 2005 ist der Teil, der die psychiatrischen Auffälligkeiten betrifft noch einmal modifiziert worden [<http://www.huntington-study-group.org>].

## **1.4 Therapie**

Für Chorea Huntington gibt es nach dem heutigen Wissensstand keine Heilung. Hauptziel der Therapie ist daher, die auftretenden Symptome zu behandeln, um die Lebensqualität zu verbessern und die Krankheitsprogression etwas zu verlangsamen.

Es werden 2 Behandlungsformen unterschieden, nämlich die medikamentöse und die nicht-medikamentöse Therapie.

### **1.4.1 Medikamentöse Therapie**

Bei der medikamentösen Therapie der Chorea Huntington werden verschiedene Ansätze verfolgt. Viele davon befinden sich allerdings noch im Experimentalstadium und häufig ist die Datenlage dazu schlecht.

### **1.4.1.1 Behandlung der Bewegungsstörungen**

Die Therapie konzentriert sich hier hauptsächlich auf die Verbesserung der choreatischen Hyperkinesien. Die Indikation zu dieser Therapie sollte aber vorsichtig gestellt werden, da die überschießenden Bewegungen für manche Patienten keine Belastung darstellen und somit nicht unbedingt eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist. Sollte eine Beeinträchtigung durch die Chorea bestehen, empfehlen Bonelli und Hofmann, nach ausführlicher Betrachtung der möglichen Therapeutika, in ihrem Review den NMDA-Antagonisten Riluzol und das atypische Neuroleptikum Olanzapin zur Milderung der Symptome [Bonelli u. Hofmann, 2004].

### **1.4.1.2 Behandlung der psychiatrischen Symptome**

Die Datenlage hierzu ist äußerst spärlich, dennoch geben Bonelli und Hofmann einige Empfehlungen ab. Die Therapie der Wahl bei Psychosen sind atypische Neuroleptika, Depressionen können am ehesten mit SSRI's und trizyklischen Antidepressiva behandelt werden. Therapierefraktäre Fälle können der elektrokonvulsiven Therapie zugeführt werden.

Zu den übrigen psychiatrischen Symptomen gibt es nur wenig Literatur, die meist auch nur sehr geringe Fallzahlen aufweist [Bonelli u. Hofmann, 2004].

### **1.4.1.3 Behandlung der kognitiven Störungen**

Zu den kognitiven Störungen zählt in erster Linie die subkortikale Demenz, die hauptsächlich mit nicht-medikamentösen, unterstützenden Maßnahmen behandelt wird. Die medikamentösen therapeutischen Möglichkeiten sind sehr eingeschränkt. Es gibt nur eine Level-II Studie mit Minocyclin, die positiv ausgefallen ist [Bonelli et al., 2003].

### **1.4.1.4 Neuroprotektive Therapie**

Die Neuroprotektion stellt eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie dar. Es gab und gibt auch heute Studien zu unterschiedlichen Substanzen, wobei einige eine Verbesserung gewisser Symptome bewirken. Die Verabreichung von Minocyclin zum Beispiel führt zu einer Verbesserung von motorischen und kognitiven Fähigkeiten [Bonelli et al., 2003].

Weitere in diese Richtung untersuchte Substanzen sind unter anderem Riluzol, Ethyl-EPA, Co-Enzym Q10 und Kreatin.

### **1.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Die nicht-medikamentöse Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von an Chorea Huntington erkrankten Patienten. Zu dieser Therapieform zählen unter anderem:

- Ergotherapie
- Logopädie
- Neurochirurgie (Deep Brain Stimulation)
- Pflege
- Physiotherapie
- Psychotherapie
- Selbsthilfegruppe

Der Logopäde führt mit den Patienten ein Schluck-, Sprach- und Atemtraining durch und Ziel der Physiotherapie ist es unter anderem, die Beweglichkeit, in erster Linie die Feinmotorik zu verbessern oder durch ein Gehtraining Gangstörungen zu verringern, um nur einige Beispiele zu nennen. Damit wird die medikamentöse Therapie der motorischen, kognitiven und psychiatrischen Symptome sehr gut unterstützt.

## **2 Chorea Huntington und Körpergewicht**

Bei der näheren Beschäftigung mit dem Krankheitsbild der Chorea Huntington geht aus beinahe allen Publikationen hervor, dass es bei sehr vielen Patienten, die an der Krankheit leiden, im Lauf der Zeit zu einem Gewichtsverlust kommt.

Es gibt verschiedene Theorien, die zu erklären versuchen, warum ein Gewichtsverlust bei Erkrankten auftritt und diese werde ich im Anschluss erörtern. Doch zuerst möchte ich noch zusammenfassen, wie das Körpergewicht beim Gesunden reguliert wird.

### **2.1 Regulation des Körpergewichts beim Gesunden**

Die Nahrungsaufnahme eines Organismus ist im Normalfall seinem Energiebedarf angepasst. Viele Menschen sind in der Lage, ihr Körpergewicht über lange Zeit konstant zu halten, was zeigt, dass die Regulationsmechanismen, die die Nahrungsaufnahme langfristig dem jeweiligen Energieverbrauch des Körpers anpassen, sehr genau funktionieren [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

#### **2.1.1 Der Energiebedarf**

Der tägliche Bedarf an Energie hängt vom Grundumsatz, der Thermogenese und der körperlichen Aktivität ab.

Der Grundumsatz ist jene Energiemenge, die der menschliche Organismus innerhalb von 24 Stunden benötigt, um die Körperfunktionen aufrechtzuerhalten. Er kann 60 bis 70% des Gesamtenergieumsatzes ausmachen und seine Höhe hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel von Alter und Geschlecht und vor allem von der Körperzusammensetzung. Je höher der Anteil an fettfreier Masse, desto höher ist der Grundumsatz [Ravussin et al., 1982]. Der Grundumsatz wird außerdem von genetischen Faktoren, Hormonen und dem sympathischen Nervensystem beeinflusst [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Unter Thermogenese versteht man jegliche Steigerung des Energieverbrauchs durch erhöhte Wärmeproduktion. Dazu zählen die nahrungsinduzierte oder postprandiale Thermogenese nach Nahrungsaufnahme und die fakultative oder adaptive Thermoregulation zur Aufrechterhaltung einer konstanten Körpertemperatur. Beispiele dafür sind eine veränderte Umgebungstemperatur, Stress, körperlicher Aktivität oder Nahrungsaufnahme [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Der Energieverbrauch durch körperliche Aktivität beträgt durchschnittlich 30% des Gesamtenergieumsatzes.

Ist die Energieaufnahme größer als der Verbrauch, ist die Energiebilanz positiv und übersteigt der Verbrauch die Aufnahme, ist sie negativ. Eine positive Energiebilanz manifestiert sich hauptsächlich in einer Zunahme der Körperfettmasse. Der Körperprotein- und Körperkohlenhydratanteil verändert sich meist nur wenig [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

## **2.1.2 Regulation der Nahrungsaufnahme**

Über die Steuerung der Nahrungsaufnahme kann die Energiebilanz ausgeglichen und das Körpergewicht konstant gehalten werden. Die Mechanismen, die die Nahrungsaufnahme regulieren, unterliegen einem sehr komplexen Regelkreis, der noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Es gibt aber verschiedene Ansätze, um die Komplexität der Regulation der Nahrungsaufnahme sinnvoll und nachvollziehbar darzustellen.

### **2.1.2.1 Kurz- und Langzeitregulation**

Es existieren verschiedene Theorien, die zwischen einer Kurz- und Langzeitregulation unterscheiden.

Die Kurzzeitregulation steuert die Nahrungsaufnahme über Gefühle des Hungers, der Sättigung und der Satttheit. Sie hat die Aufgabe, die Nahrungsaufnahme zu beginnen, aufrechtzuerhalten und dann wieder zu beenden.

Die Langzeitregulation soll das Körpergewicht über längere Zeit, auch bei nicht gleich bleibender Energiezufuhr konstant halten. Sie erfolgt in erster Linie über die sogenannten Adipositasignale Leptin und Insulin [Schwartz et al., 2000].

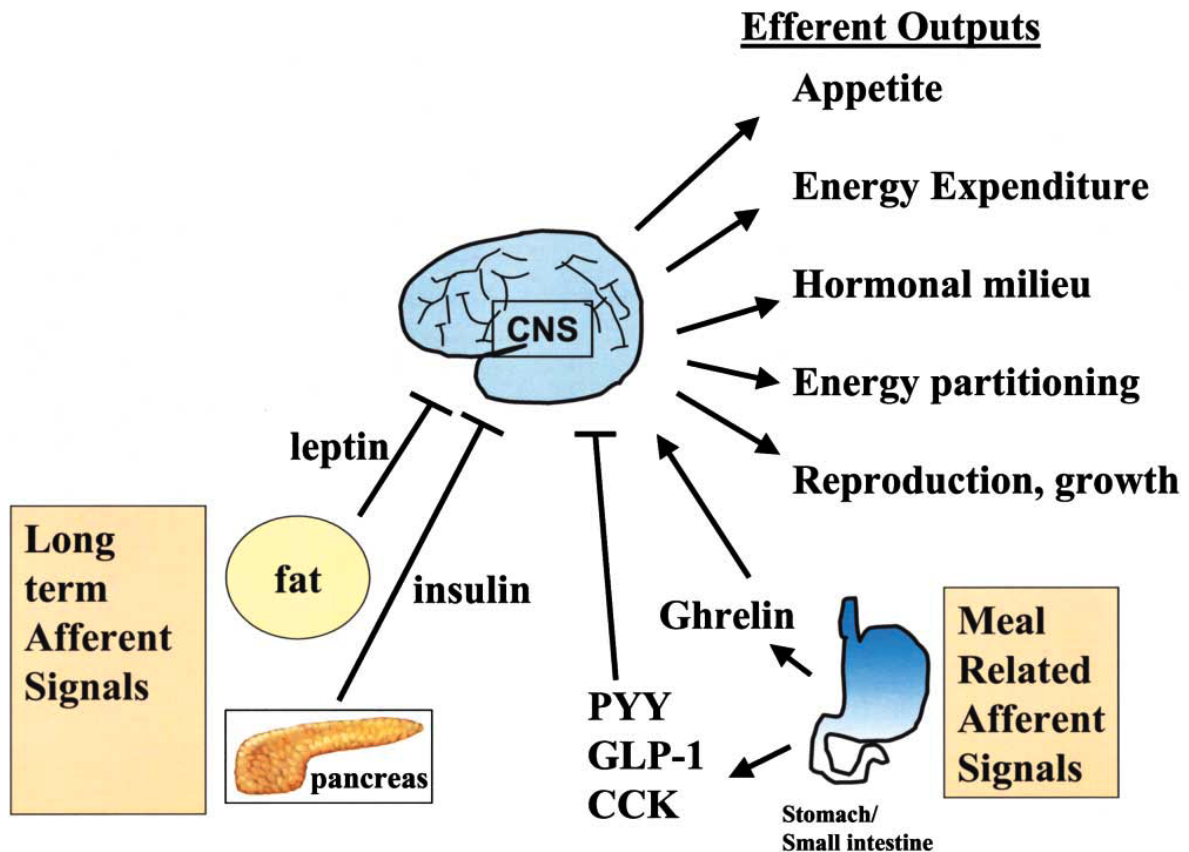
Leptin wird in den Fettzellen gebildet und seine Plasmakonzentration steigt mit der Fettzellmasse an. Daher kann der Hypothalamus anhand der Leptinkonzentration auf die gespeicherten Fett- und Energiemassen schließen und darauf reagieren. Bei einer hohen Leptinkonzentration wird die Nahrungsaufnahme vermindert und der Energieverbrauch erhöht. Ein niedriger Leptin-Spiegel bewirkt genau das Gegenteil, nämlich eine vermehrte Nahrungsaufnahme und einen niedrigeren Energieverbrauch. Diese Leptinwirkung wird vor allem durch zwei Neurotransmitter im Hypothalamus vermittelt. Einerseits stimuliert Leptin die Freisetzung von  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon). Dieses hemmt über MC4-Rezeptoren im Hypothalamus die Nahrungsaufnahme und steigert den Sympathikotonus und den Energieverbrauch. Andererseits hemmt Leptin im Hypothalamus die Freisetzung von NPY (Neuropeptid Y), das Hunger und Appetit und den Parasympathikotonus steigert und den Energieverbrauch senkt [Silbernagl u. Despopoulos, 2003].

### **2.1.2.2 Afferente, zentralnervöse und efferente Kontrolle der Energiebilanz**

Das System der Energiebilanz beinhaltet langzeitige afferente Signale, wie das Leptin aus dem Fettgewebe und das Insulin aus den pankreatischen  $\beta$ -Zellen und kurzzeitige, nahrungsbezogene afferente Signale, die aus dem Gastrointestinaltrakt stammen und die Nahrungsaufnahme inhibieren, wie zum Beispiel das Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), das Cholecystokinin (CCK) und das Peptid YY (PYY) oder stimulieren, wie das Ghrelin. Im Gehirn werden diese Impulse verarbeitet und über efferente Signale wird dann der Appetit, der

Energieverbrauch, das hormonelle Milieu, die Energieverteilung und die Reproduktion und das Wachstum reguliert [Flier, 2004].

Abbildung 1: Das System der Energiebilanz [Flier, 2004]



Die afferenten Signale kann man einteilen in sensorische, gastrointestinale und periphere endokrine Signale.

Die sensorischen Signale informieren den Hypothalamus über das Aussehen, den Geruch, den Geschmack und die Textur der Nahrung und sind eine der Voraussetzungen für das Erreichen eines Sättigungszustandes [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Die gastrointestinalen Signale entstehen einerseits durch eine Dehnung des Magens und des Dünndarms nach der Nahrungsaufnahme. Über Mechanosensoren in der Magen- und Darmwand wird diese Dehnung wahrgenommen und dem Hypothalamus mitgeteilt. Dadurch wird das Sättigungszentrum aktiviert [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Andererseits werden die gastrointestinalen Signale durch Chemorezeptoren vermittelt. Diese reagieren entweder auf einen bestimmten Nährstoff wie Glukose

oder auf durch Nährstoffe freigesetzte Substanzen wie CCK, GLP-1, PYY und Ghrelin. Bis auf GLP-1, das aus dem Nucleus paraventricularis freigesetzt wird und gleich wie PYY die Nahrungsaufnahme hemmt, werden diese Hormone im Magen-Darm-Trakt durch Kontakt mit Nährstoffen sezerniert. CCK bewirkt eine Stimulation des Sättigungsgefühls und Ghrelin sorgt für ein gesteigertes Hungergefühl [Murphy u. Bloom, 2006].

Zu den peripheren endokrinen Signalen zählen das Glukokortikoid Kortikosteron, das eine gesteigerte Nahrungsaufnahme bewirkt [Elmadfa u. Leitzmann, 2004] und die nicht im Verdauungstrakt gebildeten Hormone Leptin und Insulin [Woods, 2004].

Die zentralnervöse Kontrolle der Energiebilanz findet im Hypothalamus statt. Er ist die Steuerungszentrale für die Wahrnehmung von Hunger- und Sättigungsgefühlen und reguliert unter anderem die Nahrungsaufnahme. Durch Tierexperimente hat man herausgefunden, dass Läsionen bestimmter Bereiche des Hypothalamus zu Störungen dieser Regulation führen.

Da Verletzungen im Bereich des Nucleus ventromedialis zu einer Gewichtszunahme geführt haben, wird dieser Kern als Sättigungszentrum bezeichnet.

Der laterale Hypothalamus gilt als Hungerzentrum, da Läsionen in diesem Gebiet eine Gewichtsabnahme bewirkt haben.

Weitere Regionen des Hypothalamus, die bei der Regulation der Nahrungsaufnahme eine Rolle spielen sind der dorsomediale Hypothalamus, der Nucleus arcuatus und der Nucleus paraventricularis. Hier werden ebenfalls neurale, metabolische und hormonelle Signale aufgenommen und verarbeitet [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Auf die ankommenden Signale reagieren diese hypothalamischen Zentren mit der Ausschüttung bestimmter Substanzen, den Neuropeptiden, die direkten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme haben. Es werden orexigene (die Nahrungsaufnahme stimulierende) und anorexigene (die Nahrungsaufnahme hemmende) Substanzen unterschieden [Woods et al., 1998].

Die aus der Peripherie stammenden Signale werden nach der Integration im ZNS über verschiedene Wege wieder dorthin zurückgeleitet, wo sie unterschiedliche

Reaktionen hervorrufen. Die Weiterleitung kann über sympathische und parasympathische Bahnen, über Hypophysenhormone und Peptide erfolgen [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

## **2.2 Die wichtigsten Arbeiten zum Thema Chorea Huntington und Körpergewicht**

Unumstritten ist, dass sehr viele Patienten, die an Chorea Huntington erkrankt sind, weniger wiegen als gesunde Personen.

Ein wichtiger Bestandteil der Erforschung der Krankheit sind Mausmodelle, wie zum Beispiel die R6/2 Maus. Auch an diesem Mausmodell konnte ein Gewichtsverlust nachgewiesen werden.

Im Folgenden werde ich nun die wichtigsten Arbeiten, die sich mit dem Thema Chorea Huntington und Körpergewicht auseinandergesetzt haben kurz beschreiben.

Sanberg et al. haben 1981 eine Studie durchgeführt, bei der sich gezeigt hat, dass Patienten, die an Chorea Huntington leiden trotz adäquater Ernährung Gewicht verlieren.

Das Körpergewicht der Patienten (n=11) ist während ihres Krankenhausaufenthaltes genau überwacht worden, ebenso das einer Kontrollgruppe (n=13), bei der es sich um alters- und geschlechts-gematchte Patienten mit einer anderen neurologischen Erkrankung gehandelt hat.

Auffällig war, dass in beiden Gruppen ungefähr die Hälfte der Patienten zuerst Gewicht zugenommen hat, wobei die an Chorea Huntington leidenden Patienten schneller ihr Maximum erreicht haben. Nach kurzer Zeit haben die Patienten der Chorea Huntington-Gruppe aber wieder abgenommen und schließlich sogar weniger als bei ihrer Aufnahme gewogen. Diese Tatsache konnte in der Kontroll-Gruppe nicht beobachtet werden.

Um den Gewichtsverlust so gering wie möglich zu halten, haben viele Patienten der Chorea Huntington-Gruppe eine hochkalorische Nahrung bekommen, was bedeutet, dass diese Patienten eine erhöhte Energieaufnahme aufweisen. Da sie aber trotzdem Gewicht verlieren, lässt das auf einen hohen Energieverbrauch

schließen. Dieser hohe Energieverbrauch könnte durch die choreatischen Hyperkinesien erklärt werden. Allerdings entwickeln sich die Hyperkinesien in den späteren Stadien immer mehr zu Hypokinesien und damit kommt diese Erklärung zumindest für die späteren Stadien für die Autoren nicht in Frage.

Eine weitere mögliche Erklärung für den hohen Energiebedarf ist, dass durch die choreatischen Überbewegungen die Körpertemperatur ansteigt und dadurch über einen längeren Zeitraum das Körpergewicht vermindert wird. In der Studie von Sanberg et al. hat sich allerdings gezeigt, dass sich die Körpertemperatur in der Chorea Huntington- und der Kontroll-Gruppe nicht wesentlich unterscheidet (unveröffentlichte Daten).

Auch die Theorie, dass der Gewichtsverlust durch Schluckschwierigkeiten zustande kommt, haben Sanberg et al. widerlegt. In ihrer Studie ist die Nahrung auf die Patienten abgestimmt worden und wenn es nötig war haben die Patienten beim Essen Unterstützung bekommen. Trotzdem ist ein Gewichtsverlust beobachtet worden.

Sanberg et al. vermuten die Ursache des Gewichtsverlustes im Striatum. Laut den Autoren hängt der Gewichtsverlust möglicherweise mit einer Degeneration des Striatums zusammen [Sanberg et al., 1981].

Eine Studie von Farrer und Yu von 1985 hat ergeben, dass an Chorea Huntington erkrankte Personen trotz erhöhter Zufuhr von Kohlenhydraten und verminderter körperlicher Aktivität Gewicht verlieren. Die Autoren sind auf Grund von Fragebögen, die sie an die Studienteilnehmer ausgeteilt haben zu diesem Ergebnis gekommen.

An dieser Studie haben 21 Huntington-Familien teilgenommen. Jedes Familienmitglied wurde entweder der Betroffenen-, der Risiko- oder der Kontroll-Gruppe zugeteilt. Somit hat die Patienten-Gruppe aus 26, die Risiko-Gruppe aus 70 und die Kontroll-Gruppe aus 44 Personen bestanden. Die Huntington-Patienten haben sich alle in frühen Stadien der Erkrankung befunden.

Das eigentliche Ziel dieser Studie war, anhand von anthropometrischen Daten wie zum Beispiel dem Body Mass Index, der Sitzhöhe (Größe am aufrecht sitzenden Patienten vom Scheitel bis zur Sitzfläche) und der subscapulären Hautfalte die Betroffenen von den Gesunden zu unterscheiden. Außerdem sollten auch die Risiko-Personen mit Hilfe dieser Daten auf die beiden anderen Gruppen aufgeteilt

werden. Bei 95% der Gesunden und 87% der Erkrankten wurde die Gruppenzugehörigkeit richtig erkannt und 80% der Risiko-Personen konnten mit einer Sicherheit von 80% einer der anderen Gruppen zugeteilt werden.

Farrer und Yu empfehlen allerdings, die anthropometrischen Daten zur Klassifizierung der Patienten erst dann zu verwenden, wenn die Ergebnisse ihrer Studie in weiteren Studien bestätigt worden sind [Farrer u. Yu, 1985].

Die 1989 veröffentlichte Studie von Morales et al. hat ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit Chorea Huntington (n=75) im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe (n=40) mehr Kalorien zu sich nehmen und der Anteil an unterernährten Personen trotzdem deutlich höher ist.

Die Autoren haben festgestellt, dass die Unterernährung hauptsächlich die Stadien 3 und 4 der Erkrankung betrifft. 55 % der Patienten in diesen Stadien haben ein vermindertes Körpergewicht aufgewiesen, wohingegen nur 17% der Kontroll-Gruppe zu wenig Gewicht auf die Waage gebracht haben.

Zusätzlich ist ein erhöhter Appetit bei den an Chorea Huntington leidenden Patienten bemerkt worden [Morales et al., 1989].

Myers et al. haben in ihrer 1991 veröffentlichten Studie versucht herauszufinden, welche Faktoren mit einem langsameren Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Sie haben 42 erkrankte Personen genau untersucht.

Es hat sich herausgestellt, dass ein später Krankheitsbeginn und mehr Körpergewicht (zu Beginn der Studie) den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Das heißt, Personen, bei denen die Erkrankung später ausbricht und die einen höheren BMI haben leben länger.

Die Autoren haben allerdings keinen Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust oder -zunahme und dem Krankheitsverlauf gefunden. Dazu ist aber zu sagen, dass einem Gewichtsverlust meist von vornherein entgegengewirkt worden ist, indem die Patienten mehr zu essen bekommen haben und Myers et al. räumen auch ein, dass das die Daten verändert haben könnte. Sie haben nämlich sehr wohl den Eindruck gehabt, dass ein Gewichtsverlust kurzfristig ein rascheres Fortschreiten der Erkrankung bewirkt hat. Daher ist es laut Autoren für die Patienten wahrscheinlich von Vorteil, einen Gewichtsverlust zu vermeiden und das Körpergewicht möglichst hoch zu halten [Myers et al., 1991].

Eine Studie von Pratley et al. aus dem Jahr 2000 hat gezeigt, dass an Chorea Huntington leidende Patienten (n=17) deutlich mehr Energie verbrauchen als gesunde Kontrollpersonen mit gleichem Alter, BMI und Geschlecht (n=17). Es konnte nämlich festgestellt werden, dass der Energieverbrauch in 24 Stunden bei den Betroffenen um 14% höher war als bei den Gesunden. Der gesamte Energieverbrauch war aber nicht verändert. Ebenfalls Ergebnis dieser Studie war, dass der erhöhte Energieverbrauch auf die choreatischen Hyperkinesien zurückzuführen ist.

Auch wenn der Appetit in dieser Studie nicht untersucht worden ist, haben die Autoren, im Gegensatz zu anderen Studien festgestellt, dass die Nahrungsaufnahme der Patienten-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe nicht erhöht war. Als Erklärung für den in anderen Arbeiten berichteten gesteigerten Appetit kommen für Pratley et al. Veränderungen des Leptins nicht in Frage. In ihrer Arbeit waren nämlich die Plasmakonzentrationen von Leptin bei den Betroffenen und den Gesunden ungefähr gleich. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten haben sich allerdings noch in frühen Stadien der Erkrankung befunden.

Die Autoren haben auch eine verminderte körperliche Aktivität der Patienten bemerkt. Sie haben das darauf zurückgeführt, dass damit der erhöhte Energieverbrauch kompensiert werden sollte.

Auch Schluckstörungen sind in dieser Arbeit erwähnt worden. Pratley et al. nehmen an, dass diese in späteren Stadien eine zusätzliche Ursache des Gewichtsverlustes sind [Pratley et al., 2000].

Die Hypothese, dass der Gewichtsverlust eine systemische Komponente der Chorea Huntington ist, haben Djoussé et al. in ihrer 2002 publizierte Studie untersucht. Dazu haben sie die Daten von 361 Betroffenen mit den Daten von 1792 alters- und geschlechts-gematchten Gesunden verglichen, wobei die Symptome bei den Betroffenen noch nicht sehr ausgeprägt gewesen sind (geringe Chorea und Dystonie).

Ergebnis dieser Studie war, dass der BMI bei den Huntington-Patienten deutlich vermindert war, es aber keinen Zusammenhang zwischen dem niedrigeren BMI und der Ausprägung der Chorea und der Dystonie oder der Krankheitsdauer gegeben hat.

Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Gewichtsverlust nicht durch die choreatischen Hyperkinesien hervorgerufen wird, sondern dass es bei der Erkrankung eine systemische Komponente gibt, die mit einem metabolischen Defekt verbunden ist und so den Gewichtsverlust mitbedingt [Djoussé et al., 2002].

In der 2004 veröffentlichten Studie von Popovic et al. sind Ghrelin und Leptin im Plasma und im Liquor einer Patienten- (n=15) und einer gesunden normalgewichtigen Kontroll-Gruppe (n=20) gemessen und verglichen worden.

Die Plasmakonzentration von Ghrelin war bei den Patienten deutlich erhöht und die von Leptin deutlich vermindert. Im Liquor konnten allerdings keine Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und den Ghrelin- und Leptin-Spiegeln der Patienten nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis lässt die Autoren auf eine negative Energiebilanz der Patienten schließen. Das kompensatorisch erhöhte Ghrelin und verminderte Leptin dienen dazu, das Körpergewicht konstant zu halten und den Energiehaushalt auszugleichen. Ein vermindertes Leptin bewirkt ja eine Steigerung der Nahrungsaufnahme und ein Herabsetzen des Energieverbrauchs [Silbernagl u. Despopoulos, 2003]. Eine Erhöhung des Ghrelins führt zu einem gesteigerten Hungergefühl [Murphy u. Bloom, 2006].

Eine Einschränkung dieser Studie ist aber, dass der BMI der Patienten- und der Kontroll-Gruppe nicht aufeinander abgestimmt waren und dass die gesamte Fettmasse nicht berechnet worden ist. Daher sind die Leptin-Spiegel auch nicht anhand der gesamten Fettmasse korrigiert worden.

Eine mögliche Erklärung für die negative Energiebilanz und den daraus folgenden Gewichtsverlust könnte laut Autoren eine durch die Erkrankung bedingte Beeinträchtigung verschiedener Regelkreise sein, insbesondere der Regelkreise im Hypothalamus, die an der Nahrungsaufnahme und der Gewichtsregulation beteiligt sind.

Da die Erkrankung bei Patienten mit einem höheren BMI langsamer fortschreitet, sollte man laut dieser Studie auch darüber nachdenken, die Patienten bei der Ernährung zu unterstützen und darauf zu achten, dass sie genügend Nahrung zu sich nehmen [Popovic et al., 2004].

Ebenfalls 2004 haben Trejo et al. eine Studie veröffentlicht, in der sie den Ernährungszustand von 25 Patienten und 25 Kontroll-Personen gleichen Alters und Geschlechts anhand von anthropometrischen und biochemischen Indikatoren und der Energie- und Nahrungsaufnahme verglichen haben.

In der Patienten-Gruppe waren unter anderem das Durchschnittsgewicht, der BMI, der Armumfang und der Körperfettanteil deutlich vermindert. Die Patienten haben auch mehr Kohlenhydrate und Kalorien zu sich genommen und sie haben häufiger als die Personen der Kontroll-Gruppe über Gewichtsverlust, gesteigerten Appetit, Probleme beim Kauen und Schwierigkeiten beim Schlucken fester Speisen berichtet. Es konnte ein Zusammenhang zwischen den Problemen beim Kauen, und ebenso den Schluckschwierigkeiten und dem Gewichtsverlust festgestellt werden.

Die Gründe für das verminderte Körpergewicht und den niedrigeren BMI könnten laut Autoren die ständigen ungewollten Bewegungen oder die Rigidität sein. Sie haben nämlich einen Zusammenhang zwischen dem niedrigeren BMI und dem verminderten Körperfettanteil und der Ausprägung der Chorea gefunden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen die Autoren auf einen erhöhten Energieverbrauch der an Chorea Huntington leidenden Patienten schließen.

Trejo et al. halten es für notwendig, auf eine ausreichende Ernährung der Patienten zu achten, um ihre Lebensqualität zu verbessern [Trejo et al., 2004].

In der 2005 publizierte Studie von Gaba et al. ist der Energieverbrauch und die Energieaufnahme einer Patienten- (n=13) und einer gesunden, alters-gematchten Kontroll-Gruppe (n=9) verglichen worden. Die erkrankten Personen haben sich in frühen Stadien der Erkrankung befunden.

Der Energieverbrauch in 24 Stunden war bei der Patienten-Gruppe um 11% höher als bei der Kontroll-Gruppe, was laut Autoren auf eine erhöhte körperliche Aktivität zurückzuführen war, und zwar sowohl auf die ungewollten Bewegungen als auch auf die aktive körperliche Betätigung. In einem kontrollierten Umfeld war es aber laut Autoren trotzdem möglich, die Energiebilanz der Patienten positiv zu halten.

Gaba et al. haben im Gegensatz zu einigen anderen Autoren festgestellt, dass der Appetit bei den meisten ihrer Patienten nicht gesteigert war. Sie haben allerdings Unterschiede in der Nahrungsaufnahme der Patienten bemerkt, die zwar keine statistische Signifikanz erreicht haben, die aber erklären könnten, warum

Patienten Gewicht verlieren, obwohl sie (anscheinend) genug Nahrung zu sich nehmen. Es könnte sein, dass die verminderte Aufnahme an manchen Tagen durch die vermehrte Nahrungsaufnahme an anderen Tagen nicht ausgeglichen werden kann. Je mehr die funktionellen Fähigkeiten der Patienten abnehmen, desto größer werden auch die Unterschiede in der Nahrungsaufnahme.

Eine Einschränkung dieser Studie ist aber, dass die Patienten alle einen sehr hohen BMI hatten. Das heißt, es hat sich bei den Patienten um eine eher übergewichtige Untergruppe der Chorea Huntington-Population gehandelt [Gaba et al., 2005].

In der Studie von Underwood et al. aus dem Jahr 2006 hat man versucht, anhand von Serum-Proben in einem speziellen Verfahren ein metabolisches Profil von an Chorea Huntington leidenden Patienten (n=30) und Mäusen und von Kontroll-Gruppen zu erstellen. Im Serum wurden verschiedenste Metabolite untersucht, wie zum Beispiel Glycerol, Valin, Leucin und Monosaccharide. Die Patienten haben sich im asymptomatischen und frühen symptomatischen Stadium der Erkrankung befunden. Die gesunde Kontroll-Gruppe (n=20) hat sich aus den Partnern oder Pflegenden der Betroffenen zusammengesetzt. Ziel der Studie war es, für die Krankheit spezifische Biomarker zu finden.

Es konnten drei interessante Dinge festgestellt werden. Erstens sind Unterschiede im metabolischen Profil der Patienten- und der Kontroll-Gruppe beobachtet worden, wobei einige dieser Veränderungen spezifisch für die Erkrankung sein könnten. Zweitens haben sich Unterschiede im Profil von asymptomatischen und symptomatischen Patienten ergeben und drittens sind ähnliche Veränderungen des metabolischen Profils beim Maus-Modell und bei der Patienten-Gruppe beobachtet worden. Die Autoren haben allerdings nicht angegeben, ob sich die Studienteilnehmer bei der Blutabnahme in einem nüchternen Zustand befunden haben.

Anhand der Veränderungen des metabolischen Profils haben Underwood et al. sowohl bei den erkrankten Mäusen als auch bei den Patienten eine katabole Stoffwechsellage festgestellt. Diese katabole Stoffwechsellage ist der eines Typ I Diabetes ähnlich.

Interessant ist auch, dass sich nicht nur die symptomatischen, sondern auch schon die asymptomatischen Patienten in einem katabolen Stadium befunden

haben. Das bedeutet, dass bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome eine katabole Stoffwechsellage herrscht und somit kann diese nicht auf die Symptome der Erkrankung, wie zum Beispiel die choreatischen Hyperkinesien zurückgeführt werden [Underwood et al., 2006].

Eine weitere Studie zum Thema Chorea Huntington und Körpergewicht ist 2008 von Goodman et al. veröffentlicht worden. In dieser Studie sind 13 Huntington-Patienten in frühen Stadien der Erkrankung und Mäuse mit Kontroll-Gruppen verglichen worden, um Veränderungen des Stoffwechsels festzustellen. In der Kontroll-Gruppe waren 13 Personen mit gleichem Alter, Geschlecht, BMI, Körperfettanteil und fettfreier Masse. Die Untersuchungen sind vor und nach dem Auftreten von Symptomen durchgeführt worden.

Bei den Patienten ist eine negative Energiebilanz beobachtet worden, die laut Autoren aber nicht auf die Bewegungsstörungen zurückgeführt werden konnte. Die Mäuse haben auch einen erhöhten Energieverbrauch gezeigt, obwohl dieses Mausmodell keine choreatischen Hyperkinesien entwickelt. Zusätzlich ist beim Tiermodell ein Verlust an Muskelmasse festgestellt worden.

Diese Ergebnisse lassen Goodman et al. darauf schließen, dass der Gewichtsverlust in frühen Stadien der Erkrankung eher durch einen systemischen Stoffwechseldefekt hervorgerufen wird. Als möglichen Verursacher der Stoffwechseleränderungen betrachten die Autoren den Hypothalamus.

Ein weiterer Grund für den Gewichtsverlust könnte aber auch die verminderte Nahrungsaufnahme sein, die bei einigen Patienten beobachtet worden ist. Schluckstörungen und ein gesteigerter Appetit sind allerdings nicht festgestellt worden [Goodman et al., 2008].

Eine Studie von Aziz et al., ebenfalls aus dem Jahr 2008, hat sich auch mit dem Thema Chorea Huntington und Körpergewicht befasst. 517 Patienten, die sich noch in frühen Stadien der Erkrankung befunden haben, sind in diese Studie eingeschlossen worden. Das Ziel war, herauszufinden, ob die Patienten tatsächlich Gewicht verlieren, welche Faktoren mit einem Gewichtsverlust verbunden sind (Motorik, Kognition, Verhalten – mit Hilfe der UHDRS) und ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-Repeats und dem Gewichtsverlust gibt. Auch am Mausmodell (R6/2 Maus) ist untersucht worden, ob

sich die CAG-Repeat-Länge auf das Körpergewicht und auch auf die Kalorienaufnahme auswirkt.

Ergebnis dieser Studie war, dass die erkrankten Personen Gewicht verloren haben, es aber keinen Zusammenhang zwischen den einzelnen Komponenten der UHDRS (Motorik, Kognition, Verhalten) und dem Gewichtsverlust gegeben hat. Das bedeutet unter anderem, dass dieser nicht durch die choreatischen Hyperkinesien und die Dystonie bedingt sein kann.

In dieser Studie gibt es zwar keine Daten zur Kalorienaufnahme der Patienten, die Autoren gehen aber dennoch davon aus, dass eine verminderte Kalorienaufnahme nicht die Ursache des Gewichtsverlustes ist. Sie kommen zu dem Schluss, da sich alle ihre Patienten in frühen Stadien der Erkrankung befunden haben und laut anderen Studien erfolgt in dieser Phase eher eine gesteigerte Kalorienaufnahme.

Aziz et al. konnten aber zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der CAG-Repeats und dem Gewichtsverlust gibt. Das heißt, Patienten mit mehr CAG-Repeats nehmen auch mehr ab.

Ähnliche Resultate haben die Untersuchungen an den R6/2 Mäusen ergeben. Mäuse mit einer größeren Anzahl an CAG-Repeats hatten ein niedrigeres Körpergewicht trotz gesteigerter Kalorienaufnahme.

Die Autoren nehmen an, dass der Gewichtsverlust durch einen gesteigerten Stoffwechsel bedingt ist. Da der Gewichtsverlust mit der Anzahl der CAG-Repeats zunimmt, glauben die Autoren, dass das mutante Huntingtin direkt auf den Energiehaushalt wirkt und sein Gleichgewicht stört.

Auf Grund der Studienergebnisse empfehlen Aziz et al. besonders auf das Körpergewicht der Patienten zu achten, bei denen die Anzahl der CAG-Repeats sehr hoch ist [Aziz et al., 2008].

Abschließend möchte ich noch eine Studie erwähnen, bei der im Gegensatz zu den anderen Studien kein Gewichtsverlust festgestellt werden konnte. Sie ist 2004 von Hamilton et al. veröffentlicht worden. Die Autoren haben 927 Personen mit der Diagnose Chorea Huntington untersucht, allerdings mit der Erwartung, dass die Patienten Gewicht verlieren und dass auch die stärker werdende Chorea mit einem größeren Gewichtsverlust einhergeht. Die Dauer und die Schwere der Erkrankung war sehr unterschiedlich bei den Betroffenen.

Hamilton et al. haben festgestellt, dass manche Huntington-Patienten Gewicht verlieren und andere Gewicht zunehmen. Insgesamt konnte aber eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 0,11 Kilogramm/Jahr beobachtet werden, wobei die Patienten mit der kürzesten Krankheitsdauer am meisten zugenommen haben. Diese Gewichtsveränderungen waren bei Frauen und Männern ungefähr gleich. Die Studienteilnehmer haben aber ungefähr zehn Kilogramm weniger gewogen als eine vergleichbare Gruppe gleichaltriger Erwachsener und sie haben auch weniger zugenommen als die US-amerikanische Durchschnittsbevölkerung. Als Ursache der Gewichtsveränderungen bei Chorea Huntington sehen die Autoren eine Kombination aus gewolltem und ungewolltem Energieverbrauch, der Unfähigkeit, die Energieaufnahme konstant zu halten und möglichen Veränderungen des Stoffwechsels.

Diese Studie hat allerdings auch Einschränkungen. Es ist möglich, dass bei Patienten, die schon länger an der Krankheit leiden besonders auf das Körpergewicht geachtet worden ist und sie deshalb kein Gewicht verloren haben. Überhaupt gibt es in dieser Studie keine Information zu einer möglichen Nahrungsergänzung und auch nicht zu den Medikamenten, die die Patienten einnehmen. Da manche Therapeutika, wie zum Beispiel Neuroleptika und Antidepressiva, die ja in der Therapie der Chorea Huntington eingesetzt werden, eine Gewichtszunahme bewirken, könnte das eine mögliche Erklärung für das in dieser Studie beobachtete gesteigerte Körpergewicht sein [Hamilton et al., 2004].

## **2.3 Theorien zum Gewichtsverlust bei Chorea Huntington**

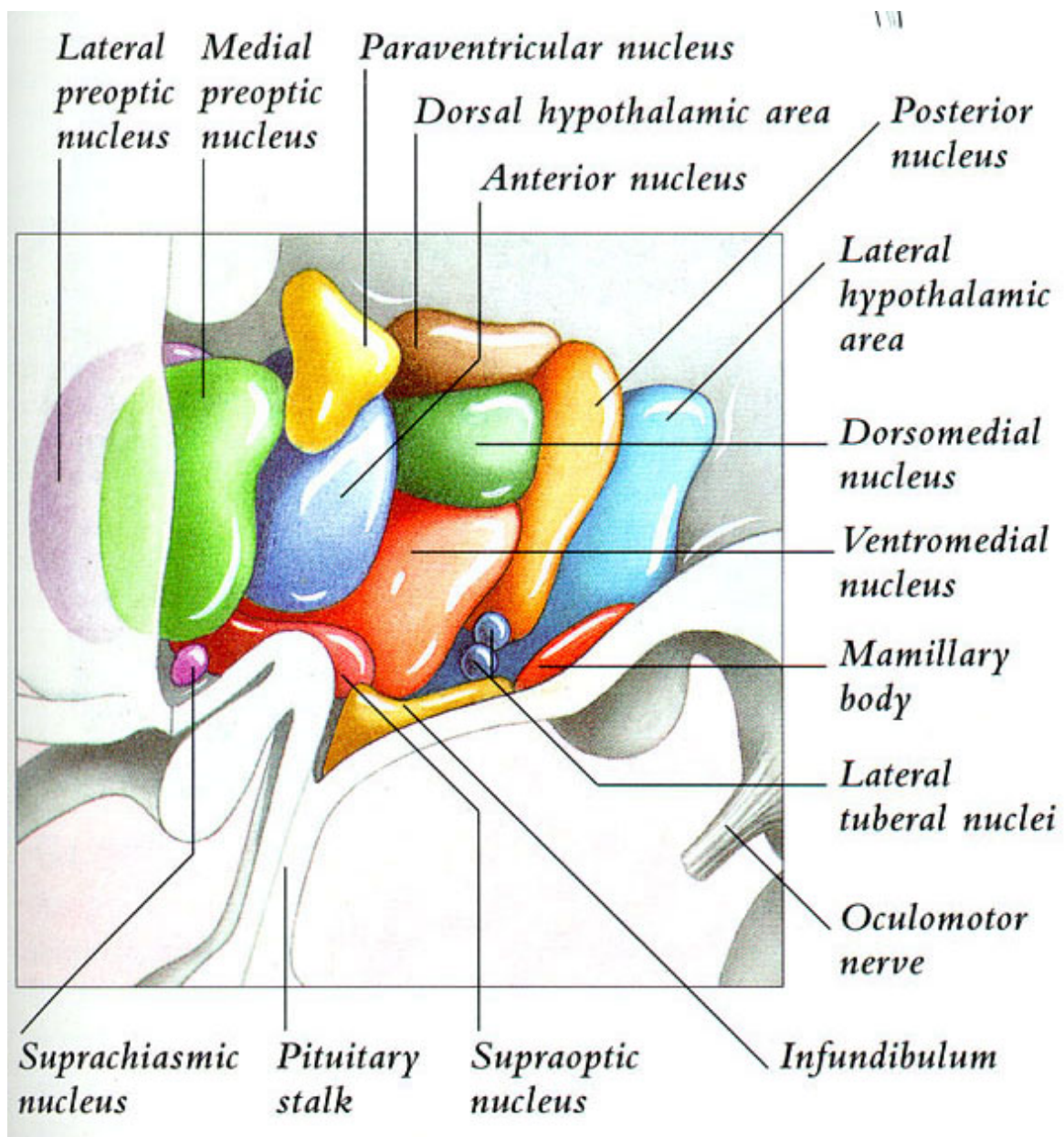
Der Gewichtsverlust ist, wie in den Arbeiten oben erwähnt, ein typisches Zeichen der Erkrankung und tritt bei fast allen Patienten auf, die an Chorea Huntington leiden. Warum genau es dazu kommt, ist noch nicht bekannt, es gibt aber verschiedene Theorien zu diesem Thema.

## 2.3.1 Gewichtsverlust durch Dysfunktion des Hypothalamus

Der Hypothalamus ist eine Region des Gehirns, die unter anderem an der Steuerung des Metabolismus und des Schlafs beteiligt ist [Swaab, 2004]. Er besteht aus verschiedenen Kerngebieten, die mit vielen Regionen des ZNS in Verbindung stehen [Petersen u. Björkqvist, 2006].

Abbildung 2: Kerngebiete des Hypothalamus

[[http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/Objetivo\\_10/Clayman77b.jpg](http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/Objetivo_10/Clayman77b.jpg)]



Vieles deutet darauf hin, dass die Dysfunktion des Hypothalamus und die daraus folgende Dysfunktion des endokrinen Systems von großer Bedeutung für das Krankheitsbild der Chorea Huntington sind. Denn es sind nicht nur das Striatum und der Cortex von der Erkrankung betroffen, sondern auch im Hypothalamus kommt es zu einer Atrophie und zum Zelltod. Schon in den Stadien I und II nach Shoulson und Fahn kann eine Atrophie des Hypothalamus nachgewiesen werden. Da der Hypothalamus die Steuerungszentrale für viele Hormonkreisläufe ist, können auch diese durch die Atrophie beeinträchtigt sein. Es stellt sich nun die Frage, ob einige Symptome der Erkrankung, wie zum Beispiel der Gewichtsverlust, die bis jetzt nicht wirklich erklärt werden konnten, auf die Dysfunktion des Hypothalamus zurückzuführen sind [Petersen u. Björkqvist, 2006].

Ein wichtiger Bestandteil der Erforschung der Krankheit sind Mausmodelle. Auch an diesen Modellen konnten Veränderungen im Hypothalamus gefunden werden [Petersen u. Björkqvist, 2006].

Es gibt zwar noch keine systematische Analyse, welche Kerngebiete oder welche Zellpopulationen beim Menschen und beim Mausmodell genau betroffen sind, manche Studien haben aber gewisse Gebiete und Zellpopulationen untersucht und die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien werde ich im Folgenden zusammenfassen.

Schon 1951 und 1952 hat es Berichte über die Veränderung des Hypothalamus bei Chorea Huntington gegeben. Vogt und Vogt und Wahren haben einen Zellverlust im Nucleus tuberalis lateralis (NTL) des Hypothalamus beim Menschen beschrieben [Vogt u. Vogt;1951, Wahren, 1952]. Kremer et al. haben 1990 herausgefunden, dass es sich dabei um einen Nervenzellverlust im NTL von 90% handelt [Kremer et al., 1990] und 1996 haben Timmers et al. gezeigt, dass diese Nervenzellen Somatostatin enthalten [Timmers et al., 1996].

Kremer und Roos vermuten, dass der Nucleus tuberalis lateralis an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Gewichts beteiligt ist und dass der Gewichtsverlust bei den Huntington-Patienten durch den Nervenzellverlust im NTL bedingt ist [Kremer u. Roos, 1992].

Bruyn hat 1973 einen Nervenzellverlust im lateralen Hypothalamus festgestellt. [Bruyn, 1973]. 2005 haben Petersen et al. ebenfalls in diesem Gebiet einen Nervenzellverlust von 28% bemerkt, und zwar von orexin-exprimierenden Zellen [Petersen et al., 2005]. Der laterale Hypothalamus ist, bezogen auf den Gewichtsverlust, eine bedeutende Region [Petersen u. Björkqvist, 2006], da ja Läsionen in diesem als Hungerzentrum bezeichneten Gebiet eine Gewichtsabnahme bewirken [Elmadfa u. Leitzmann, 2004].

Auch bei den verschiedenen Mausmodellen sind einige Veränderungen beobachtet worden. Petersen et al. haben zum Beispiel bei den R6/2 Mäusen einen Zellverlust von 18% im lateralen Hypothalamus gefunden und ebenfalls in diesem Gebiet einen Verlust von orexin-positiven Nervenzellen von 71% [Petersen et al., 2005].

Immer wieder wird der Hypothalamus in den oben beschriebenen Arbeiten als Verursacher des Gewichtsverlustes genannt. Es werden zwar keine konkreten Daten als Beweis geliefert, aber vermutet werden als Ursache unter anderem eine Beeinträchtigung der Regelkreise im Hypothalamus, die an der Regulation des Gewichts und der Nahrungsaufnahme beteiligt sind [Popovic et al., 2004], oder ein systemischer Stoffwechselfekt, der durch die Veränderungen des Hypothalamus bedingt ist [Goodman et al., 2008].

Sanberg et al. vermuten die Ursache des Gewichtsverlustes zwar nicht im Hypothalamus, aber auch in einem Teil des Gehirns, nämlich im Striatum [Sanberg et al., 1981].

In einer 2006 veröffentlichten Studie von Sheng et al. wird ein Weg genau beschrieben, über den der Hypothalamus möglicherweise das Essverhalten beeinflusst.

Das Huntingtin-assoziierte Protein 1 (HAP-1), das bei jedem Menschen gebildet wird, wird vor allem im Hypothalamus angereichert. Durch Fasten steigt das HAP-1 im Hypothalamus an, Insulin hingegen, das nach der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird, bewirkt eine Verminderung des HAP-1. Dadurch wird der GABA<sub>A</sub>-Rezeptorspiegel und auch die Aktivität des GABA<sub>A</sub> Rezeptors vermindert. GABA hat einen stimulierenden Effekt auf das Essverhalten und durch seine

Verminderung wird das Essverhalten negativ beeinflusst. Somit kontrolliert der Hypothalamus über das HAP-1 die Nahrungsaufnahme [Sheng et al., 2006].

Bei Patienten mit Chorea Huntington [Li et al., 1998] und bei den R6/2 Mäusen [Li et al., 2003] ist die Expression von HAP-1 im Gehirn vermindert. Da ein niedriges HAP-1 die Nahrungsaufnahme reduziert, könnte seine verminderte Expression eine mögliche Erklärung für den Gewichtsverlust bei Patienten mit Chorea Huntington sein.

Eine weitere Funktion von HAP-1 ist der Zelltransport. Es ist unter anderem am Transport des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) beteiligt, der für das Überleben von neuronalen Zellen von Bedeutung ist. In vitro konnte gezeigt werden, dass durch eine verminderte HAP-1 Expression das EGFR-Signal und dadurch die Lebensdauer von Zellen vermindert wird. Eine Überexpression dagegen hätte einen protektiven Effekt. Das EGFR-Signal wird gesteigert und die durch das mutante Huntingtin ausgelöste Zytotoxizität wird gehemmt [Li u. Li, 2005]. Da die Expression von HAP-1 bei Patienten mit Chorea Huntington vermindert ist [Li et al., 1998], könnte über diesen Weg der Verlust von neuronalen Zellen erklärt werden.

Da der Hypothalamus eine wichtige Steuerungszentrale ist, gibt es noch verschiedene andere Wege, über die zum Beispiel die Nahrungsaufnahme oder generell der Stoffwechsel beeinflusst werden kann. Auf diesem Gebiet besteht zwar noch Forschungsbedarf, es gibt aber einige interessante Ansätze und ein paar davon möchte ich im Folgenden zusammenfassen.

Es konnte zum Beispiel festgestellt werden, dass bei Patienten mit Chorea Huntington in verschiedenen Teilen des Gehirns das Neuropeptid Y (NPY) erhöht ist [Beal et al., 1988]. Es gibt zwar noch keine Studien, die sich mit den NPY-Konzentrationen im Hypothalamus beschäftigen, da aber die Freisetzung von NPY im Hypothalamus Hunger und Appetit steigern [Sibernagl u. Despopoulos, 2003], wäre es interessant zu wissen, ob diese Veränderungen auch dort auftreten. Das könnte vielleicht auch eine Erklärung für den gesteigerten Appetit der Huntington-Patienten sein. Dieser könnte aber ebenso durch pathologische Veränderungen anderer Regionen des Gehirns verursacht werden, zum Beispiel des Nucleus accumbens oder des Striatums [Aziz et al., 2007].

Eine Studie von Nemeroff et al. hat gezeigt, dass die von Chorea Huntington betroffenen Personen eine deutliche Erhöhung des Thyrotropin-Releasing-Hormons (TRH) im Nucleus caudatus aufweisen [Nemeroff et al., 1983]. Dieses im Nucleus caudatus erhöhte TRH könnte auf eine gesteigerte Produktion im Hypothalamus zurückzuführen sein [Aziz et al., 2007]. Da das Neuropeptid TRH eine Rolle bei der Regulation des Energiehaushalts durch den Hypothalamus spielt, zum Beispiel durch Beeinflussung der Nahrungsaufnahme, der Sättigung oder der Thermogenese [Alkemade et al., 2005], könnte seine Erhöhung eine Ursache für die negative Energiebilanz bei Chorea Huntington sein [Aziz et al., 2007].

Beim Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) gehen die Meinungen auseinander. Man kann also nicht mit Sicherheit sagen, ob es erhöht, normal oder vermindert ist. Markianos et al. haben aber herausgefunden, dass bei männlichen Huntington-Patienten die Plasmaspiegel vom luteinisierenden Hormon (LH) und von Testosteron vermindert sind [Markianos et al., 2005]. Da das Testosteron einen stimulierenden Effekt unter anderem auf die Muskeln hat [Bain, 2007], könnte seine Verminderung eine Abnahme der Muskelmasse bewirken und somit auch zu einem Gewichtsverlust führen.

Kurlan et al. haben festgestellt, dass das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) im Liquor von Patienten erhöht ist und sie vermuten, dass diese Erhöhung auf den Hypothalamus zurückzuführen ist [Kurlan et al., 1988]. Zentrale CRH-Injektionen haben gezeigt, dass es eine anorektische Wirkung hat [Kalra et al., 1999] und somit könnte auch die CRH-Erhöhung eine Ursache des Gewichtsverlustes sein. Weiters ist auch eine Erhöhung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) [Heuser et al., 1991] und des Cortisols [Heuser et al., 1991, Leblhuber et al., 1995] bei den Erkrankten bemerkt worden.

Björkqvist et al. haben bei den R6/2 Mäusen Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) beobachtet. Sie haben bei diesen Mäusen eine Vergrößerung des Hypophysenzwischenlappens, eine Hypertrophie der Nebennierenrinde und eine Erhöhung des ACTH und des Kortikosterons im Plasma und des Kortikosterons im Urin festgestellt. Das CRH war bei 62% der Mäuse allerdings vermindert, was vermuten lässt, dass die ACTH-Produktion in

der Hypophyse nicht durch das im Hypothalamus freigesetzte CRH vermittelt wird. Außerdem konnte bei den Mäusen eine Muskelatrophie, eine verminderte Knochendichte, eine Stammfettsucht und eine Insulinresistenz festgestellt werden. Diese Symptome könnten alle auf den gesteigerten Glukokortikoid-Spiegel zurückzuführen sein [Björkqvist et al., 2006].

Bei Huntington-Patienten sind Veränderungen der HHN-Achse noch nicht untersucht worden, Björkqvist et al. haben aber herausgefunden, dass das Kortisol im Urin der Patienten (n=82) im Vergleich zu den Kontroll-Personen (n=68) erhöht ist. Diese Steigerung konnte allerdings nur bei Betroffenen in den Stadien drei und vier der Erkrankung festgestellt werden. Tatsache ist aber, dass bei den meisten Patienten ein Zusammenhang zwischen den Kortisol-Spiegeln im Urin und dem Fortschreiten der Erkrankung bestanden hat. Die Autoren vermuten auch, dass das erhöhte Kortisol nicht nur bei den Mäusen, sondern auch beim Menschen zu einem Verlust an Muskelmasse führt und dass der von Farrer berichtete gestörte Glukose-Metabolismus [Farrer, 1985] ebenfalls durch diese Erhöhung bedingt sein könnte [Björkqvist et al., 2006].

### **2.3.2 Gewichtsverlust durch erhöhten Energieverbrauch**

In viele Arbeiten wird über einen Gewichtsverlust der an Chorea Huntington erkrankten Patienten berichtet, obwohl sie eine erhöhte Energieaufnahme, sprich eine gesteigerte Zufuhr von Kohlenhydraten und Kalorien aufweisen [Sanberg et al., 1981, Farrer u. Yu, 1985, Morales et al., 1989, Trejo et al., 2004]. Nur Pratley et al. konnten keine erhöhte Nahrungsaufnahme feststellen [Pratley et al., 2000].

In den Studien von Gaba et al. und Goodman et al. ist zwar kein gesteigerter Appetit bemerkt worden [Gaba et al., 2005, Goodman et al., 2008], in anderen Studien wird aber über eine Steigerung des Appetits [Morales et al., 1989, Trejo et al., 2004] und eine verminderte körperliche Aktivität [Farrer u. Yu, 1985, Pratley et al., 2000] berichtet, was sich ja eigentlich positiv auf das Körpergewicht auswirken müsste. Trotzdem verlieren die Patienten Gewicht.

Viele Autoren gehen unter anderem auf Grund dieser Ergebnisse von einem erhöhten Energieverbrauch, einer negativen Energiebilanz oder einer katabolen Stoffwechsellage der erkrankten Personen aus [Sanberg et al., 1981, Pratley et

al., 2000, Popovic et al., 2004, Trejo et al., 2004, Gaba et al., 2005, Underwood et al., 2006, Goodman et al., 2008]. Ein erhöhtes Ghrelin und ein vermindertes Leptin im Plasma lässt zum Beispiel Popovic et al. auf eine negative Energiebilanz schließen. Sie vermuten, dass es sich dabei um eine kompensatorische Steigerung beziehungsweise Verminderung handelt [Popovic et al., 2004], da ein erhöhtes Ghrelin ein gesteigertes Hungergefühl [Murphy u. Bloom, 2006] und ein vermindertes Leptin eine Steigerung der Nahrungsaufnahme und ein Herabsetzen des Energieverbrauchs bewirkt [Silbernagl u. Despopoulos, 2003]. Es gibt allerdings auch eine Studie, in der keine Veränderungen des Leptinspiegels bemerkt worden sind [Pratley et al., 2000].

Ein weiterer Kompensationsmechanismus ist laut Pratley et al. die verminderte körperliche Aktivität. Damit soll dem Anstieg des Energieverbrauchs entgegengewirkt werden [Pratley et al., 2000].

Als Ursache des gesteigerten Energieverbrauchs werden häufig die choreatischen Hyperkinesien [Sanberg et al., 1981, Pratley et al., 2000, Trejo et al., 2004, Gaba et al., 2005, Hamilton et al., 2004], oder auch die Rigidität [Trejo et al., 2004] und die aktive körperliche Betätigung angeführt [Gaba et al., 2005, Hamilton et al., 2004]. In manchen Studien konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen den choreatischen Hyperkinesien und dem Gewichtsverlust hergestellt werden [Djoussé et al., 2002, Underwood et al., 2006, Goodman et al., 2008, Aziz et al., 2008]. Underwood et al. kommen zu dem Ergebnis, da auch schon bei asymptomatischen Patienten eine katabole Stoffwechsellage herrscht und diese damit nicht durch die ungewollten Bewegungen verursacht werden kann [Underwood et al., 2006]. Für Sanberg et al. kommen die choreatischen Hyperkinesien in den frühen Stadien zwar als Erklärung des gesteigerten Energieverbrauchs in Frage, da sich diese im Verlauf der Erkrankung aber immer mehr zu Hypokinesien entwickeln, scheiden sie in den späten Stadien als Ursache aus [Sanberg et al., 1981].

Dass der erhöhte Energieverbrauch unter anderem durch aktive körperliche Betätigung verursacht wird [Gaba et al., 2005, Hamilton et al., 2004], widerspricht der Theorie von Pratley et al., laut der dem erhöhten Energieverbrauch mit einer Verminderung der körperlichen Aktivität entgegengewirkt wird [Pratley et al., 2000].

Eine weitere mögliche Erklärung für die negative Energiebilanz könnte laut Sanberg et al. sein, dass durch die choreatischen Hyperkinesien die Körpertemperatur ansteigt und damit auch der Energieverbrauch. Die Autoren widerlegen diese Theorie aber sofort wieder, da sich in ihrer Studie die Körpertemperatur bei den Erkrankten und der Kontroll-Gruppe nicht wesentlich unterschieden hat (unveröffentlichte Daten) [Sanberg et al., 1981].

### **2.3.3 Gewichtsverlust durch Dysphagie**

Schluckstörungen sind eine häufige Komplikation der Chorea Huntington und sie können fatale, möglicherweise lebensbedrohliche Folgen haben, wie zum Beispiel Aspiration und Asphyxie.

Kagel und Leopold haben in einer Studie 35 Huntington-Patienten, die eine Dysphagie aufgewiesen haben, in zwei Gruppen unterteilt, nämlich in eine hyperkinetische (HD-h) und eine rigid-bradykinetische (HD-rb) Gruppe. Typisch für die HD-h-Gruppe (n=30) sind vermehrte Zungenbewegungen, unkontrollierte Reflexinitiierung, unwillkürliche Atemmuskulaturbewegungen und unkontrollierte Schluckbewegungen. Bei der HD-rb-Gruppe (n=5) ist es häufig zu einer Rigidität der Kiefermuskulatur, zu Kauproblemen und zu einer Verlangsamung der oralen Transitzeit gekommen [Kagel u. Leopold, 1992].

Manche Autoren sind der Meinung, dass der Gewichtsverlust auch durch die Schluckstörungen mitbedingt wird. Pratley et al. glauben zum Beispiel, dass die Dysphagie eine zusätzliche Ursache des Gewichtsverlustes in späteren Stadien der Erkrankung ist [Pratley et al., 2000] und Trejo et al. haben sogar einen Zusammenhang zwischen den Problemen sowohl beim Kauen als auch beim Schlucken fester Speisen und dem Gewichtsverlust festgestellt [Trejo et al., 2004]. Auch Kagel und Leopold erwähnen die Dysphagie als mögliche Ursache der Unterernährung bei an Chorea Huntington erkrankten Patienten [Kagel u. Leopold, 1992].

Sanberg et al. sind jedoch der Meinung, dass der Gewichtsverlust nicht durch die Schluckstörungen ausgelöst werden kann. In ihrer Studie haben die Patienten nämlich, wenn es nötig war, Unterstützung beim Essen bekommen und die

Nahrung war auch auf die Patienten abgestimmt und trotzdem ist ein Gewichtsverlust aufgetreten [Sanberg et al., 1981]. Auch Goodman et al. konnten keine Schluckstörungen feststellen [Goodman et al., 2008].

### **2.3.4 Gewichtsverlust durch verminderte Nahrungsaufnahme**

Ein weiterer Grund, warum Huntington-Patienten Gewicht verlieren, könnte eine verminderte Nahrungsaufnahme sein.

Gaba et al. haben zum Beispiel festgestellt, dass die erkrankten Personen sehr unregelmäßig Nahrung zu sich nehmen. An manchen Tagen essen sie mehr, an anderen wieder weniger. Es könnte daher sein, dass sie insgesamt zu wenig Nahrung aufnehmen, da die verminderte Nahrungsaufnahme an manchen Tagen durch die vermehrte Aufnahme an anderen Tagen nicht ausgeglichen werden kann. Je weiter die Erkrankung fortschreitet und damit auch die funktionellen Fähigkeiten der Patienten abnehmen, desto größer werden die Unregelmäßigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Diese Ergebnisse haben allerdings keine statistische Signifikanz erreicht [Gaba et al., 2005].

Auch Goodman et al. haben bei einigen Patienten eine verminderte Nahrungsaufnahme bemerkt, die laut Autoren für den Gewichtsverlust verantwortlich sein könnte [Goodman et al., 2008].

Hamilton et al. glauben ebenfalls, dass die Unfähigkeit, die Nahrungsaufnahme konstant zu halten eine mögliche Ursache des Gewichtsverlustes ist [Hamilton et al., 2004].

Aziz et al. hingegen sind der Meinung, dass eine verminderte Kalorienaufnahme nicht die Ursache des Gewichtsverlustes ist. In ihrer Studie gibt es zwar keine Daten zur Kalorienaufnahme der Patienten, sie kommen aber zu diesem Schluss, da sich alle ihre Patienten in frühen Stadien der Erkrankung befunden haben und laut anderen Studien kommt es da eher zu einer gesteigerten Kalorienaufnahme [Aziz et al., 2008].

### **2.3.5 Weitere Theorien zum Gewichtsverlust**

Djousse et al. vermuten eine systemische Komponente, die in Zusammenhang mit einem metabolischen Defekt steht, als Ursache des Gewichtsverlustes. Sie haben nämlich in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Chorea oder der Dystonie und dem Gewichtsverlust feststellen können und deshalb nehmen sie an, dass eine systemische Komponente den Gewichtsverlust bedingt [Djousse et al., 2002].

Eine weitere Theorie lautet, dass sich die Anzahl der CAG-Repeats auf das Körpergewicht auswirkt. Aziz et al. haben nämlich gezeigt, dass Patienten mit mehr CAG-Repeats auch mehr Gewicht verlieren. Untersuchungen an den R6/2 Mäusen haben ebenfalls ergeben, dass eine größere Anzahl dieser Repeats zu einem niedrigeren Körpergewicht führt.

Die Autoren nehmen an, dass der Gewichtsverlust durch einen gesteigerten Stoffwechsel bedingt ist. Da der Gewichtsverlust mit der Anzahl der CAG-Repeats zunimmt, glauben die Autoren, dass das mutante Huntingtin direkt auf den Energiehaushalt wirkt und sein Gleichgewicht stört [Aziz et al., 2008].

Auch Hamilton et al. vermuten unter anderem Veränderungen des Stoffwechsels als Ursache des Gewichtsverlustes [Hamilton et al., 2004].

### 3 Diskussion

Eindeutig belegt ist, dass bei Huntington-Patienten ein Gewichtsverlust auftritt. Da aber laut Myers et al. Patienten mit einem höheren BMI länger leben, sollte ein Gewichtsverlust möglichst vermieden und das Körpergewicht hoch gehalten werden [Myers et al., 1991].

Auch nach Meinung anderer Autoren sollte auf eine ausreichende Ernährung der Betroffenen geachtet werden [Popovic et al., 2004, Trejo et al., 2004], um unter anderem die Lebensqualität zu verbessern [Trejo et al., 2004].

Trejo et al. haben in einer Studie mit 30 Huntington-Patienten die Verwendung einer oralen Nahrungsergänzung getestet. Bei 87% der Patienten konnte zwar keine signifikante Veränderung des BMI festgestellt werden, das Körpergewicht hat sich aber meist stabilisiert oder sogar ein bisschen verbessert. Auf Grund dieser Ergebnisse empfehlen sie, dass Patienten mit Chorea Huntington, auch wenn ihr Ernährungszustand unauffällig ist, zusätzlich zu ihrer normalen Nahrung täglich 500 kcal in Form einer oralen Nahrungsergänzung zu sich nehmen sollten [Trejo et al., 2005].

Der Gewichtsverlust führt auch dazu, dass die Patienten allgemein schwächer werden und das macht sie anfälliger für andere Krankheiten. Auch aus diesem Grund sollte auf eine ausreichende Ernährung geachtet werden.

Die Tatsache, dass an Chorea Huntington erkrankte Personen Gewicht verlieren, kann man auch diagnostisch nutzen.

Farrer und Yu haben das in einer Studie herausgefunden. Anhand von verschiedenen anthropometrischen Daten wie zum Beispiel dem BMI, der Sitzhöhe oder der subscapulären Hautfalte haben sie versucht die Betroffenen von den Gesunden zu unterscheiden. In einem großen Prozentsatz der Fälle ist das auch gelungen. Sie empfehlen aber trotzdem, anthropometrische Daten erst dann zu nutzen, wenn die Ergebnisse ihrer Studie in weiteren Studien bestätigt worden sind [Farrer u. Yu, 1985].

Ich finde es erstaunlich, dass sich die Huntington-Patienten von den Gesunden so sehr unterscheiden, dass man nur mit Hilfe dieser anthropometrischen Daten mit einer großen Wahrscheinlichkeit feststellen kann, ob jemand betroffen ist. Aber

trotzdem, Chorea Huntington ist eine Erkrankung, die nicht heilbar ist und die ungefähr 10 bis 20 Jahre nach Beginn der Symptome zum Tod führt. Da reicht es nicht, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% gesund zu sein. Wenn man mit den anthropometrischen Daten gesunde Personen mit einer 100%-igen Sicherheit erkennen würde, könnte man das diagnostisch nutzen. Man bräuchte dann bei diesen Personen keinen Gentest durchführen. Da das aber nicht der Fall ist, kann man nur mit einem Gentest eine sichere Diagnose stellen.

Es sollte auch erwähnt werden, dass bei vielen Studien zum Thema Chorea Huntington die Studienteilnehmerzahl sehr gering ist und das führt dazu, dass die Ergebnisse nicht so aussagekräftig sind. Diese Tatsache sollte man immer bedenken, wenn man Huntington-Studien liest.

## 4 Schlussbetrachtung

Nachdem ich mich nun einige Zeit mit dem Thema Chorea Huntington und Körpergewicht beschäftigt habe, kann ich sagen, dass eindeutig noch Forschungsbedarf besteht.

Es gibt zwar verschiedene Theorien, wie es zu dem Gewichtsverlust kommt, genau kann man aber nicht sagen, warum er auftritt.

Wahrscheinlich spielen die choreatischen Hyperkinesien und die Dysphagie eine Rolle, meiner Meinung nach aber nur eine untergeordnete. Ich glaube, dass sie eine zusätzliche Ursache des Gewichtsverlustes sind, und das auch nur in späteren Stadien der Erkrankung. Diese Symptome treten nämlich erst in den späteren Stadien auf, Gewicht verlieren die Patienten aber schon vorher.

Meiner Meinung nach ist der Hauptverantwortliche für das verminderte Körpergewicht der Hypothalamus. Wahrscheinlich wird durch die Hypothalamus-Degeneration der Stoffwechsel über unterschiedliche Wege beeinträchtigt und dadurch nehmen die Patienten ab.

Ich hoffe, dass durch intensive Forschung auf diesem Gebiet die pathogenetischen Mechanismen des Gewichtsverlustes bald aufgeklärt werden. Denn dadurch könnten sich neue therapeutische Möglichkeiten ergeben, die dann vielleicht die Lebensqualität der Betroffenen verbessern oder sogar ein längeres Überleben ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

- Alkemade A, Friesema EC, Unmehopa UA, Fabriek BO, Kuiper GG, Leonard JL, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E (2005) Neuroanatomical pathways for thyroid hormone feedback in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2322-2334
- Aziz NA, Swaab DF, Pijl H, Roos RA (2007) Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington's disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Rev Neurosci* 18: 223-251
- Aziz A, van der Burg JM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, Roos RA (2008) Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 71: 1506-1513
- Bain J (2007) The many faces of testosterone. *Clin Interv Aging* 2: 567-576
- Beal MF, Mazurek MF, Ellison DW, Swartz KJ, McGarvey U, Bird ED, Martin JB (1988) Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in pathologically graded cases of Huntington's disease. *Ann Neurol* 23: 562-569
- Björkqvist M, Petersen A, Bacos K, Isaacs J, Norlen P, Gil J, Popovic N, Sundler F, Bates GP, Tabrizi SJ, Brundin P, Mulder H (2006) Progressive alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 15: 1713-1721
- Bonelli RM, Heuberger C, Reisecker F (2003) Minocycline for Huntington's disease: an open label study. *Neurology* 60: 883-884
- Bonelli RM, Hofmann P (2004) A review of the treatment options for Huntington's disease. *Expert Opin Pharmacother* 5: 767-776
- Bruyn GW (1973) Neuropathological changes in Huntington's chorea. *Adv Neurol* 1: 399
- Djousse L, Knowlton B, Cupples LA, Marder K, Shoulson I, Myers RH for the investigators of the Huntington Study Group (2002) Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 59: 1325-1330
- Elmadfa I, Leitzmann C (2004) Ernährung des Menschen. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart 4. aktualisierte Auflage: 37-44
- Farrer LA (1985) Diabetes mellitus in Huntington's disease. *Clin Genet* 27: 62-67

- Farrer LA, Yu PL (1985) Anthropometric discrimination among affected, at-risk, and not-at-risk individuals in families with Huntington disease. *Am J Med Genet* 21: 307-316
- Flier JC (2004) Obesity wars. *Cell* 116: 337-350
- Gaba AM, Zhang K, Marder K, Moskowitz CB, Werner P, Boozer CN (2005) Energy balance in early-stage Huntington disease. *Am J Clin Nutr* 81: 1335-1341
- Goodman AOG, Murgatroyd PR, Medina-Gomez G, Wood NI, Finer N, Vidal-Puig AJ, Morton AJ, Barker RA (2008) The metabolic profile of early Huntington's disease – a combined human and transgenic mouse study. *Exp Neurol* 210: 691-698
- Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, Jacobson MW, Corey-Bloom J (2004) Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 209-212
- Harper P, Morris M (1996) Introduction: a historical background to Huntington's disease. *Huntington's disease*. P. Harper. London, Saunders Company: 1-30
- Heuser IJ, Chase TN, Mouradian MM (1991) The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 30: 943-952
- Hödl AK, Bonelli RM (2005) Chorea Huntington – Ätiologie, Klinik und Therapie. *Psychiatrie & Psychotherapie* 1: 3-9
- [http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/Objetivo\\_10/Clayman77b.jpg](http://163.178.103.176/Fisiologia/neurofisiologia/Objetivo_10/Clayman77b.jpg) am 12.06.2009
- <http://www.huntington-study-group.org/Resources/UHDRS/tabid/67/Default.aspx> am 06.06.2009
- <http://www.huntington-sued.de/brosch/fa-haupt.pdf> am 06.06.2009
- Huntington G (1872) On Chorea. *Med Surg Reporter Philadelphia* 26: 317-321
- Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72: 971-983
- Kagel MC, Leopold NA (1992) Dysphagia in Huntington's disease: a 16 year retrospective. *Dysphagia* 7: 106-114
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20:68-100

- Kremer HP, Roos RA, Dingjan G, Marani E, Bots GT (1990) Atrophy of the hypothalamic lateral tuberal nucleus in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 49: 371-382
- Kremer HP, Roos RA (1992) Weight loss in Huntington's disease. *Arch Neurol* 49: 349
- Kurlan R, Caine E, Rubin A, Nemeroff CB, Bissette G, Zaczek R, Coyle J, Spielman FJ, Irvine C, Shoulson I (1988) Cerebrospinal fluid correlates of depression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 45: 881-883
- Leblhuber F, Peichl M, Neubauer C, Reisecker F, Steinparz FX, Windhager E, Maschek W (1995) Serum dehydroepiandrosterone and cortisol measurements in Huntington's chorea. *J Neurol Sci* 132: 76-79
- Li SH, Hosseini SH, Gutekunst CA, Hersch SM, Ferrante RJ, Li XJ (1998) A human HAP1 homologue. Cloning, expression, and interaction with huntingtin. *J Biol Chem* 273: 19220-19227
- Li SH, Yu ZX, Li CL, Nguyen HP, Zhou YX, Deng C, Li XJ (2003) Lack of huntingtin-associated protein-1 causes neuronal death resembling hypothalamic degeneration in Huntington's disease. *J Neurosci* 23: 6956-6964
- Li XJ, Li SH (2005) HAP1 and intracellular trafficking. *Trends Pharmacol Sci* 26: 1-3
- Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D (2005) Plasma testosterone in male patients with Huntington's disease: relations to severity of illness and dementia. *Ann Neurol* 57: 520-525
- Morales LM, Estevez J, Suarez H, Villalobos R, Chacin de Bonilla L, Bonilla E (1989) Nutritional evaluation of Huntington disease patients. *Am J Clin Nutr* 50: 145-150
- Murphy KG, Bloom SR (2006) Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444: 854-859
- Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED (1991) Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 48: 800-804
- Nemeroff CB, Youngblood WW, Manberg PJ, Prange AJ Jr, Kizer JS (1983) Regional brain concentrations of neuropeptides in Huntington's chorea and schizophrenia. *Science* 221: 972-975

- Petersen A, Gil J, Maat-Schieman ML, Björkqvist M, Tanila H, Araujo IM, Smith R, Popovic N, Wierup N, Norlen P, Li JY, Roos RA, Sundler F, Mulder H, Brundin P (2005) Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 14: 39-47
- Petersen A, Björkqvist M (2006) Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 24: 961-967
- Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, Miljic D, Milic N, Glodic J, Dieguez C, Casanueva FF, Kostic V (2004) Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur J Endocrinol* 151: 451-455
- Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN (2000) Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann Neurol* 47: 64-70
- Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jéquier E (1982) Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr* 35: 566-573
- Sanberg PR, Fibiger HC, Mark RF (1981) Body weight and dietary factors in Huntington's disease patients compared with matched controls. *Med J Aust* 1: 407-409
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404: 661-671
- Sheng G, Chang GQ, Lin JY, Yu ZX, Fang ZH, Rong J, Lipton SA, Li SH, Tong G, Leibowitz SF, Li XJ (2006) Hypothalamic huntingtin-associated protein 1 as a mediator of feeding behavior. *Nat Med* 12: 526-533
- Shoulson I, Fahn S (1979) Huntington disease: Clinical care and evaluation. *Neurology* 29: 1-3
- Sibernagl S, Despopoulos A (2003) Taschenatlas der Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart 6. korrigierte Auflage: 230-231
- Swaab DF (2004) Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol* 240: 305-375
- Timmers HJ, Swaab DF, van de Nes JA, Kremer HP (1996) Somatostatin 1-12 immunoreactivity is decreased in the hypothalamic lateral tuberal nucleus of Huntington's disease patients. *Brain Res* 728: 141-148
- Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L (2004) Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition* 20: 192-196

- Trejo A, Boll MC, Alonso ME, Ochoa A, Velasquez L (2005) Use of oral nutritional supplements in patients with Huntington´s disease. *Nutrition* 21: 889-894
- Underwood BR, Broadhurst D, Dunn WB, Ellis DI, Michell AW, Vacher C, Mosedale DE, Kell DB, Barker RA, Grainger DJ, Rubinsztein DC (2006) Huntington disease patients and transgenic mice have similar pro-catabolic serum metabolite profiles. *Brain* 129: 877-886
- Vogt C, Vogt O (1951) Precipitating and modifying agents in chorea. *J Nerv Ment Dis* 116: 601-607
- Wahren W (1952) The changes of hypothalamic nuclei in schizophrenia. In *Proceedings of the First International Congress on Neuropathology, Torino Italy 1952 Vol 3*. Rosenberg and Sellier Torino 660-673
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW (1998) Signals that regulate intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-1383
- Woods SC (2004) Gastrointestinal satiety signals. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G7-G13

# Lebenslauf

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Persönliche Daten</b> |  |
| Name                     | Astrid Kohlhofer                           |
| Adresse                  | Alte Seestrasse 24<br>4580 Windischgarsten |
| Telefon                  | +43664/102 777 5                           |
| E-mail                   | astrid.kohlhofer@gmx.at                    |
| Nationalität             | Österreich                                 |
| Geburtsdatum             | 06.07.1985                                 |
| Familienstand            | ledig                                      |

|  |  |
|--|--|
| <b>Ausbildung</b>                          |  |
| Sep. 2003 – Okt. 2009<br>(voraussichtlich) | Medizinische Universität Graz / Humanmedizin |
| Sep. 1995 – Juni 2003                      | Stiftsgymnasium Admont                       |
| Sep. 1991 – Juli 1995                      | Volksschule                                  |

|                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| <b>Famulaturen</b>         |                              |
| Gynäkologie (2 Wochen)     | Kirchdorf/Krems - Österreich |
| Unfallchirurgie (3 Wochen) | Kirchdorf/Krems - Österreich |
| Chirurgie (2 Wochen)       | Kirchdorf/Krems - Österreich |
| Interne (4 Wochen)         | Santa Cruz - Teneriffa       |
| Pädiatrie (2 Wochen)       | Linz - Österreich            |
| Anästhesie (3 Wochen)      | Kirchdorf/Krems - Österreich |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| <b>Besondere Kenntnisse &amp; Fähigkeiten</b> |                       |
| Fremdsprachen                                 | Englisch, Französisch |
| Zusätzliche Ausbildungen                      | Hochseilgartentrainer |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Sonstiges</b> |   |
| Hobbies          | snowboarden, Ski fahren, Schitouren,<br>bergsteigen, klettern, schwimmen, laufen, lesen,<br>Musik hören, Reisen |