



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Huntington's disease : hypothalamic, endocrine and metabolic aspects

Aziz, N.A.

Citation

Aziz, N. A. (2010, March 31). *Huntington's disease : hypothalamic, endocrine and metabolic aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15183>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/15183>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING & CONCLUSIES

De ziekte van Huntington (ZvH) is een erfelijke neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door progressieve motorische, psychiatrische en cognitieve stoornissen.¹ Andere minder bekende symptomen van de ZvH, die niettemin frequent voorkomen en de levenskwaliteit nadelig kunnen beïnvloeden, zijn ongewenst gewichtsverlies en stoornissen van de slaap en het autonome zenuwstelsel. Echter, de pathogenese van deze laatstgenoemde symptomen bij de ZvH is grotendeels onopgehelderd en thans zijn bijgevolg geen effectieve therapeutische opties voorhanden. Teneinde het ontwerpen en toepassen van effectieve therapeutische interventies te bespoedigen, is het van groot belang om de pathologische basis van deze ziekteverschijnselen te achterhalen. Recent werden aanwijzingen gevonden voor een aanzienlijke mate van hypothalamische pathologie bij zowel patiënten met de ZvH als muismodellen van de ziekte. De hypothalamus is gelokaliseerd aan de basis van het brein en bestaat uit groepen van onderling verbonden neuronale kernen die tezamen zorgdragen voor de regulatie van een groot aantal fysiologische, homeostatische en adaptieve functies. Ergo, in dit proefschrift hebben wij gepoogd om de premisse te substantiëren dat zowel hypothalamische disfunctie op zich, alsmede secundaire (neuro)endocriene en metabole veranderingen zouden kunnen bijdragen aan de pathogenese van diverse niet-motorische symptomen van de ZvH (**Hoofdstuk 1**).

Deel I: Secundaire symptomen van de ZvH

Het eerste gedeelte van dit proefschrift is grotendeels gewijd aan het verkennen van de aard en de mate van gewichtsverlies en stoornissen in het slaappatroon, het circadiaanse ritme en de functie van het autonome zenuwstelsel bij patiënten met de ZvH. Tevens is getracht om de klinische correlaten van deze secundaire symptomen te identificeren.

In de loop van een drie jaar durend vervolgonderzoek werd een significante afname van het lichaamsgewicht gevonden in een omvangrijke groep patiënten met de ZvH die in een relatief vroeg stadium van de ziekte verkeerden (**Hoofdstuk 2**). Evenwel, geen enkele motorische, cognitieve of gedragscore was onafhankelijk geassocieerd met de mate van gewichtsverlies, hetgeen erop kan duiden dat gewichtsverlies bij de ZvH niet secundair is aan hyperactiviteit of andere ziekteverschijnselen, maar waarschijnlijk zijn oorsprong vindt in een metabool defect. Aangezien bij zowel patiënten met de ZvH als transgene muizen de snelheid van het gewichtsverlies bleek samen te hangen met het aantal CAG repeaterehalingen, zou het metabole defect rechtstreeks kunnen voortvloeien uit een polyglutamine-lengte afhankelijke interferentie tussen het mutante huntingtine eiwit en cellulaire homeostase in hetzij centrale (bijv. hypothalamus) of perifere (bijv. spier, vet) weefsels die nauw zijn betrokken bij gewichtsregulatie. Bovendien wijzen deze bevindingen erop dat patiënten met een groter aantal CAG repeaterehalingen een verhoogd risico hebben op ongewenst gewichtsverlies.

De klinische effecten van de interactie tussen het normale en het mutante *HTT* allel worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 3**. De interactie tussen normale en mutante CAG repeatelengtes bleek invloed te hebben op zowel de aanvangsleeftijd van de ZvH als de ernst of progressie van de motorische, cognitieve en functionele symptomen. Echter, psychiatrische symptomen en lichaamsgewicht bleken niet te worden beïnvloed. Aangezien het effect van de interactie op het volume van de basale ganglia tevens reeds in premanifeste mutatie dragers kon worden

gedetecteerd, suggereren deze data dat het samenspel tussen normale en mutante huntingtine (fragmenten) rechtstreeks neuronale atrofie of verlies kan beïnvloeden en dientengevolge een integraal kenmerk van de pathogenese van de ZvH zou kunnen vormen. Het onderliggende mechanisme zou een interactie tussen de polyglutamine domeinen van normale en mutante huntingtine eiwitten kunnen behelzen en behoeft nadere opheldering. Deze bevindingen hebben enige voorspellende waarde en zijn cruciaal voor het ontwerpen en interpreteren van de uitkomsten van toekomstige interventieonderzoeken.

In **Hoofdstuk 4** wordt een systematische evaluatie van de subjectieve slaapkwaliteit alsmede mogelijke klachten van slaperigheid overdag gepresenteerd bij zowel patiënten met de ZvH als premanifeste mutatie dragers. De bevindingen duiden erop dat de slaapkwaliteit vooral 's nachts is verminderd bij de ZvH, terwijl slaperigheid overdag waarschijnlijk weinig voorkomt. Depressie bleek de belangrijkste klinische voorspeller van slaapproblemen te zijn. Bovendien suggereren de resultaten dat de slaapfase bij patiënten met de ZvH naar later op de dag is verschoven en dat deze faseverschuiving samenhangt met een lager niveau van cognitief functioneren.

Bevindingen uit een vragenlijstonderzoek wezen erop dat patiënten met de ZvH last hebben van verschillende symptomen die suggestief zijn voor een stoornis van het autonome zenuwstelsel (**Hoofdstuk 5**). De klachten betroffen voornamelijk de gastro-intestinale, urogenitale en cardiovasculaire domeinen bij patiënten met de ZvH, terwijl enkele klachten tevens aanwezig waren in premanifeste mutatie dragers. De strekking van deze bevindingen is dat, in tegenstelling tot de gangbare notie, autonome klachten vaak voorkomen bij patiënten met de ZvH en zelfs vooraf kunnen gaan aan de motorische manifestatie. Voorts bleek dat de mate van autonome klachten bij patiënten met de ZvH samenhangt met de graad van functionele beperking en depressie, hetgeen erop kan duiden dat adequate behandeling van autonome klachten bij patiënten met de ZvH zou kunnen worden geëvalueerd als een strategie om de levenskwaliteit te verbeteren.

Deel II: Hypothalamie pathologie bij de ZvH

In deze sectie (**Hoofdstuk 6**) rapporteren we een significante reductie van ongeveer 30% in het totale aantal hypocretine-1 immunoreactieve neuronen in de laterale hypothalamus in post mortem materiaal van patiënten met de ZvH. Deze afname bleek betrekkelijk specifiek aangezien het totale aantal melanine-concentrerend-hormoon (MCH) immunoreactieve neuronen niet significant was veranderd. Hypocretine-1 niveaus in de prefrontale cortex waren eveneens in dezelfde mate afgenomen, maar ventriculaire cerebrospinale vloeistof concentraties waren onveranderd. Het valt te bezien of deze relatief matige afname in hypocretine signaaltransductie klinische consequenties zou kunnen hebben. Aangezien MCH cellaantallen niet duidelijk waren aangetast, is het onwaarschijnlijk dat veranderingen in MCH neurotransmissie klinische repercussies zouden hebben bij de ZvH. Neuronale intranucleaire en cytoplasmatische inclusielichaampjes van mutant huntingtine waren niet uniform aanwezig in de verschillende hypothalamie en belendende structuren, hetgeen zou kunnen inhouden dat de mate van inclusievorming verschilt tussen de verscheidene hypothalamie kernen ondanks hun nauwe anatomische juxtapositie.

Deel III: Endocriene studies bij de ZvH

Een gedetailleerde beschrijving van de diurnale en secretoire kenmerken van cortisolafgifte is te vinden in **Hoofdstuk 7**. De totale 24-uurs cortisolsecretiesnelheid bleek significant hoger te liggen bij patiënten met de ZvH vergeleken met controlepersonen. De toename in cortisolproductie was primair beperkt tot de ochtend en vroege namiddag. Voorts toonde circadiaanse ritmiciteitsanalyse aan dat de amplitude van het diurnale cortisolprofiel bij patiënten met de ZvH significant hoger was. Deze bevindingen duiden op een ontregelde centrale glucocorticoïd-terugkoppelingsmechanisme en suggereren dat disfunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras als een vroeg kenmerk van de ZvH kan worden beschouwd.

De secretiekarakteristieken van groeihormoon en ghreline bleken niet te verschillen tussen patiënten met de ZvH en controlepersonen (**Hoofdstuk 8**). Evenwel, bij patiënten met de ZvH, bleken zowel de groeihormoonsecretie als diens irregulariteit van afgifte, evenals de postprandiale suppressie van ghrelinesecretie significant toe te nemen met de ziekteprogressie. Daarnaast bleek de postprandiale suppressie van ghrelinesecretie eveneens toe te nemen met een afnemend lichaamsgewicht of een toenemend aantal CAG repeatherhalingen. Deze observaties suggereren subtiele veranderingen in de regulatie van groeihormoon- en ghrelineafgifte in een vroeg stadium van de ZvH die wellicht geprononceerder zouden kunnen worden in de latere stadia van deze aandoening.

Evaluatie van de thyreotrope en lactotrope assen bij patiënten met de ZvH (**Hoofdstuk 9**) liet een milde hyperactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-schildklieras zien, evenals een meer irregulair patroon van prolactinesecretie vergeleken met controlepersonen. Deze bevindingen zijn consistent met de notie van een ontregelde hypothalamus/hypofyse dopaminesignaaltransductie bij de ZvH. Hogere vrije T_4 niveaus waren geassocieerd met een groter aantal CAG repeatherhalingen. Voorts waren de totale T_4 niveaus negatief geassocieerd met de 'body-mass-index' (BMI). Aangezien schildklierhormonen het energieverbruik kunnen stimuleren, zouden de verhoogde schildklierhormoonconcentraties bij de ZvH die samenhangen met het aantal CAG repeatherhalingen bij kunnen dragen aan de lagere BMI bij de mutatie dragers,^{2,3} en mogelijk tevens ten dele de relatie tussen het aantal mutante *HTT* CAG repeatherhalingen en gewichtsverlies kunnen verklaren.⁴

De plasmaconcentraties en de diurnale ritmiciteit van de adipokinen leptine, adiponectine en resistine verschilden niet significant tussen patiënten met de ZvH en controlepersonen (**Hoofdstuk 10**). Na correctie voor vetmassa bleken nochtans zowel de gemiddelde plasmaconcentratie als de secretiesnelheid van leptine significant toe te nemen met een groter aantal CAG repeatherhalingen bij patiënten met de ZvH. Daar leptine als een anorexinogeen hormoon wordt beschouwd dat het energieverbruik stimuleert,⁵ zou toegenomen leptinesecretiesnelheid bij patiënten met een groter aantal CAG repeatherhalingen in het mutante allel tot een verminderde eetlust en hypermetabolisme kunnen leiden en daarmee bijdragen aan de hogere mate van gewichtsverlies bij deze individuen.⁴ Het was tevens frappant dat bij patiënten met de ZvH noch de BMI, noch de vetmassa significant waren geassocieerd met de leptineproductie. Deze observaties suggereren dat de mutatie bij de ZvH op enigerlei wijze interfereert met de functie van het vetweefsel.

Ten opzichte van de controlepersonen was het tijdstip van de avondelijke toename van de melatonineconcentratie met ongeveer anderhalf uur verlaat bij patiënten met de ZvH (**Hoofdstuk 11**). Tevens bleek dat, ondanks gelijke diurnale melatonineniveaus tussen patiënten en controles, er sterke negatieve associaties bestonden tussen de gemiddelde diurnale melatonineniveaus en zowel de motorische als de functionele beperkingen bij de patiënten. Deze bevindingen duiden op een 'delayed sleep-phase syndrome'-achtige verstoring van het circadiaanse ritme in de vroege stadia van de ZvH en suggereren dat de melatonineconcentraties mogelijk tevens

progressief zouden kunnen afnemen met het voortschrijden van de ziekte.

Deel IV: Metabole studies bij de ZvH

Vergeleken met de controlepersonen was het energieverbruik in rust significant hoger bij patiënten met de ZvH, hetgeen primair werd veroorzaakt door een hogere oxidatie van vet (**Hoofdstuk 12**). Anders dan bij de controlepersonen bleek hyperinsulinemie daarenboven een verdere toename van het energieverbruik te induceren, hetgeen in dit geval voornamelijk door een hogere oxidatie van glucose werd teweeggebracht. Ofschoon er geen aanwijzingen werden gevonden voor insulineresistentie bij patiënten met de ZvH, hing een groter aantal CAG repeaterehalingen in het mutante allel samen met een lagere insulinegevoeligheid. Deze bevindingen wijzen op sympathische hyperactiviteit, mogelijk ten gevolge van disfunctie van de ventromediale kern van de hypothalamus, alsmede perifere polyglutamine-lengte afhankelijke interferentie van mutant huntingtine met insulinesignaaltransductie die eventueel klinisch relevant zou kunnen zijn in dragers van mutaties met een groot aantal CAG repeaterehalingen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De studies beschreven in dit proefschrift vormen een vruchtbare grond voor zowel verder basaal als klinisch onderzoek naar verscheidene facetten van de ZvH. Echter, ten eerste behoeven onze beweringen nadere staving middels pogingen om de beschreven bevindingen te repliceren in andere, en bij voorkeur grotere, cohorten patiënten. Voorts zou het interessant zijn om patiënten in verschillende stadia van de ziekte te beoordelen, alhoewel medicatiegebruik evenals functionele en mentale beperkingen in de latere stadia van de ziekte niet gering te schatten obstakels zouden kunnen vormen voor de haalbaarheid van zulk onderzoek. In dit opzicht is het inzonderheid bemoedigend om op te merken dat meerdere van onze bevindingen, zoals de omgekeerde associatie tussen het lichaamsgewicht en de grootte van de mutante CAG repeatsequentie alsmede verhoogde cortisolconcentraties,^{6,7} reeds zijn gerepliceerd in onafhankelijke studies met betrekkelijk grote aantallen patiënten, terwijl confirmerende studies onderweg zijn voor andere bevindingen zoals het klinische effect van de interactie tussen het normale en het mutante *HTT* die nader zal worden beoordeeld in de TRACK-HD cohort.⁸ Met deze voorwaardelijke stipulatie in het achterhoofd, zullen wij in het resterende deel van deze sectie een klein aantal gedachtegangen entameren die mogelijk richting zouden kunnen geven aan verdere onderzoeksinspanningen in dit veld. Het verantwoordelijke mechanisme voor de negatieve associatie tussen het lichaamsgewicht en de mutante CAG repeatlengte behoeft nadere opheldering aangezien zodoende het ontwikkelen van nieuwe behandelingen die herstel van de cellulaire energiehomeostase bij de ZvH beogen, zou kunnen worden gefaciliteerd. In het bijzonder dient te worden beoordeeld in hoeverre de associatie tussen het lichaamsgewicht en het aantal CAG repeaterehalingen het gevolg is van polyglutamine-lengte afhankelijke pathologie van hersencentra betrokken bij de energiehomeostase (bijv. de hypothalamus),^{9,10} of toe te schrijven is aan defecten in perifere weefsels zoals spier- en vetweefsel.¹¹⁻¹³ Evaluatie van de associatie tussen CAG repeatlengte en de functionele integriteit van de hypothalamus, bijvoorbeeld zoals beoordeeld middels verschillende beeldvormende technieken in combinatie met hormonale functietesten en spier-/vetbiopsieën, zou ons begrip inzake aanzienlijk kunnen verbeteren. Evenzo behoeven de mechanismen die het effect van de interactie tussen normale en mutante CAG repeatlengtes mediëren nadere verduidelijking. Diverse modellen zouden dit fenomeen kunnen verklaren, zoals een polyglutamine-lengte afhankelijke interactie

tussen het normale en het mutante huntingtine eiwit met onder meer een groot scala aan bindingspartners,^{14,15} mitochondriale energieproductie¹⁶ of transcriptieregulatie.¹⁷ Niettemin, ongeacht het verantwoordelijke mechanisme, is een belangrijk uitvloeisel van onze bevindingen dat in toekomstige klinische experimentele onderzoeken met het oogmerk om de potentiële merites van een specifieke behandeling bij de ZvH te beoordelen de uitkomsten dienen te worden gecorrigeerd voor de CAG repeatlengtes in beide *HTT* allelen. De resultaten van de inventarisatie van de slaapproblemen, evenals de analyses van de diurnale secretiepatronen van cortisol en melatonine wijzen op een ‘delayed sleep-phase syndrome’-achtige circadiaanse ritmestoornis die nader zou kunnen worden gekarakteriseerd middels andere maten voor het beoordelen van het circadiaanse ritme zoals 24-uurs lichaamstemperatuurmetingen en actigrafie. Dit is belangrijk omdat patiënten met de ZvH eventueel zouden kunnen profiteren van maatregelen bedoeld voor het herinstellen van het circadiaanse ritme. Patiënten met de ZvH bleken tevens last te hebben van een groot aantal klachten die, tenminste gedeeltelijk, manifestaties zouden kunnen zijn van disfunctie van het autonome zenuwstelsel. Het aanwenden van extensievere standaardvragenlijsten in combinatie met objectieve maten voor het functioneren van het autonome zenuwstelsel zouden kunnen helpen om te verhelderen in hoeverre vermeende symptomen van autonome origine daadwerkelijk ontspruiten aan autonoom falen, ofwel manifestaties zijn van pathognomonische verschijnselen zoals motorische stoornissen. Neuropathologische evaluatie van de hypothalamus wees uit dat neuronale intranucleaire en cytoplasmatische inclusielichaampjes van mutant huntingtine niet uniform aanwezig zijn in de verschillende hypothalamische en belendende structuren bij de ZvH. Karakterisatie van de processen die deze heterogeniteit teweegbrengen, zou kunnen verhelderen waarom bepaalde neuronale populaties gevoeliger zijn dan andere voor de pathologie van de ZvH. In dit opzicht zou het interessant zijn om te beoordelen of Rhes (‘Ras homologue enriched in striatum’), een eiwit waarvan wordt vermoed dat het de relatief selectieve striatale pathologie van de ZvH medieert,¹⁸ eveneens aanwezig is in de hypothalamus, of de distributie ervan verschilt tussen de diverse hypothalamische kernen, en of de expressie ervan is veranderd in de hypothalami van patiënten met de ZvH. De uitkomsten van de endocriene en metabole experimenten bij patiënten met de ZvH in een vroeg stadium van de aandoening zijn consistent met de notie van hypothalamische pathologie en wijzen inzonderheid op de betrokkenheid van de suprachiasmatische kern bij het ziekteproces. Gebruikmakend van immunocytochemische en *in situ* hybridisatie technieken zijn thans systematische neuropathologische studies van de suprachiasmatische en andere hypothalamische kernen onderweg in nauwe samenwerking met het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen. Gezien het progressieve karakter van de ZvH zouden voorts longitudinale studies van endocriene (in het bijzonder de cortisol- en groeihormoonsecretie) en metabole (met name het energieverbruik en de respons op insulinstimulatie) parameters in samenhang met klinische evaluaties meer inzicht kunnen verschaffen in potentiële dynamische veranderingen die eventueel bruikbaar zouden kunnen zijn als biomarkers voor de ziekteprogressie. En ten slotte zij opgemerkt dat enkele van onze bevindingen, zoals de associatie tussen de secretie van het adipocytenhormoon leptine en mutante CAG repeatlengte, veeleer kunnen worden begrepen in het licht van perifere dan centrale pathologie bij de ZvH. Ergo, gedicteerd door het feit dat mutant huntingtine bijna overal in het lichaam tot expressie wordt gebracht, schijnt een holistische benadering met zowel oog voor de centrale als de perifere weefsels een prudente strategie voor het achterhalen van het pathologische substraat van de secundaire symptomen bij de ZvH.¹³

REFERENTIES

1. Maat-Kievit JA, Losekoot M, Roos RA. [From gene to disease; HD gene and Huntington disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(44):2120-2123.
2. Farrer LA, Meaney FJ. An anthropometric assessment of Huntington’s disease patients and families.

- Am J Phys Anthropol 1985; 67(3):185-194.
3. Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition* 2004; 20(2):192-196.
 4. Aziz NA, van der Burg JM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, EHDI Study Group et al. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 2008; 71(19):1506-1513.
 5. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27(7):762-778.
 6. Ravina B, Romer M, Constantinescu R, Biglan K, Brocht A, Kiebertz K et al. The relationship between CAG repeat length and clinical progression in Huntington's disease. *Mov Disord* 2008; 23(9):1223-1227.
 7. Saleh N, Moutereau S, Durr A, Krystkowiak P, Azulay JP, Tranchant C et al. Neuroendocrine disturbances in Huntington's disease. *PLoS ONE* 2009; 4(3):e4962.
 8. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Craufurd D et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009; 8(9):791-801.
 9. Aziz NA, Swaab DF, Pijl H, Roos RA. Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington's disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Rev Neurosci* 2007; 18(3-4):223-251.
 10. Petersen A, Bjorkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 24(4):961-967.
 11. Bacos K, Bjorkqvist M, Petersen A, Luts L, Maat-Schieman ML, Roos RA et al. Islet beta-cell area and hormone expression are unaltered in Huntington's disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 129(5):623-629.
 12. Smith R, Bacos K, Fedele V, Soulet D, Walz HA, Obermuller S et al. Mutant huntingtin interacts with β -tubulin and disrupts vesicular transport and insulin secretion. *Hum Mol Genet* 2009.
 13. van der Burg JM, Bjorkqvist M, Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8(8):765-774.
 14. Kaltenbach LS, Romero E, Becklin RR, Chettier R, Bell R, Phansalkar A et al. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genet* 2007; 3(5):e82.
 15. Li XJ, Friedman M, Li S. Interacting proteins as genetic modifiers of Huntington disease. *Trends Genet* 2007; 23(11):531-533.
 16. Seong IS, Ivanova E, Lee JM, Choo YS, Fossale E, Anderson M et al. HD CAG repeat implicates a dominant property of huntingtin in mitochondrial energy metabolism. *Hum Mol Genet* 2005; 14(19):2871-2880.
 17. Benn CL, Sun T, Sadri-Vakili G, McFarland KN, DiRocco DP, Yohrling GJ et al. Huntingtin modulates transcription, occupies gene promoters in vivo, and binds directly to DNA in a polyglutamine-dependent manner. *J Neurosci* 2008; 28(42):10720-10733.
 18. Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-

huntingtin cytotoxicity. *Science* 2009; 324(5932):1327-1330.