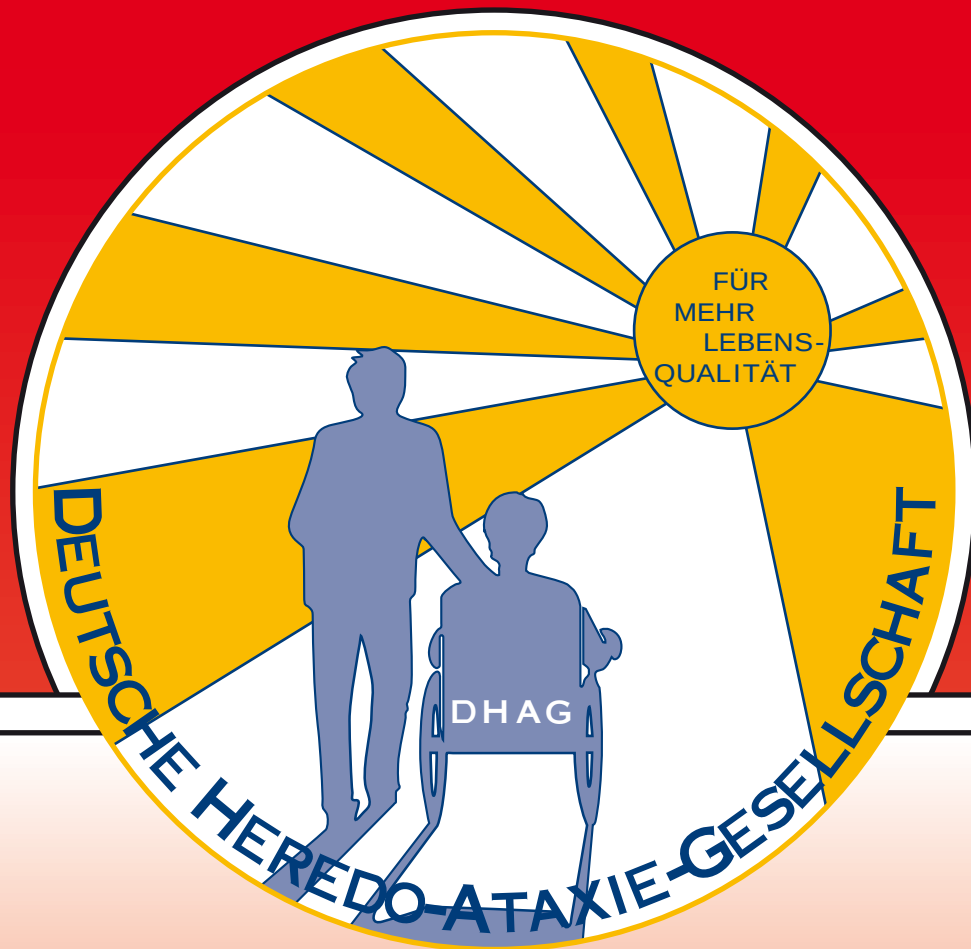




ATAXIEN

GENETIK
KLINIK
THERAPIE

Eine Informationsbroschüre der
Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft Bundesverband e.V.
DHAG e.V.

ISBN 978-3-934430-22-8



Impressum

Herausgeber

Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) – Bundesverband e. V.

Hofener Straße 76, D-70372 Stuttgart

Telefon: (07 11) 5 50 46 44

Telefax: (07 11) 8 49 66 28

E-Mail: dhag@ataxie.de

Internet: <http://www.ataxie.de>

Erste Vorsitzende: Marina Stüber, D-54426 Malborn

Konten: Konto 60 178, Spar- und Kreditbank Hardt in Eggenstein (BLZ 660 621 38)
Konto 2 920 573, Landesgirokasse Stuttgart (BLZ 600 501 01)

Layout und Satz

Eckhard Stemmler, In der Breite 3, D-78606 Seitingen-Oberflacht

Telefon: (0 74 64) 52 90 81

Druck

TEXDAT-Service gGmbH, Mierendorffstraße 47, D-69469 Weinheim

Telefon: (0 62 01) 94 71-0

Telefax: (0 62 01) 94 71-11

Die Firma beschäftigt viele Schwerbehinderte!

Förderung

Die Selbsthilfeorganisation wird gefördert durch die Kaufmännische Krankenkasse. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung übernimmt die Kaufmännische Krankenkasse keine Gewähr. Auch etwaige Leistungsansprüche sind daraus nicht ableitbar.

© *Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft – Bundesverband e. V.*
Dezember 2008

Die veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte bleiben ausdrücklich vorbehalten.

Auflage: 3.000

ISBN 978-3-934430-22-8



ATAXIEN

GENETIK KLINIK THERAPIE

Stand: Dezember 2008

An dieser Broschüre haben mitgearbeitet:

Katrin Bürk, Marburg

Thomas Deller, Frankfurt/M.

Dirk Heinicke, Kreischa

Thomas Klockgether, Bonn

Friedmar Kreuz, Dresden (verantwortlicher Redakteur)

Udo Rüb, Frankfurt/M.

Ludger Schöls, Tübingen

Eckhard Stemmler, Seitingen (Layout)

Marina Stüber, Malborn

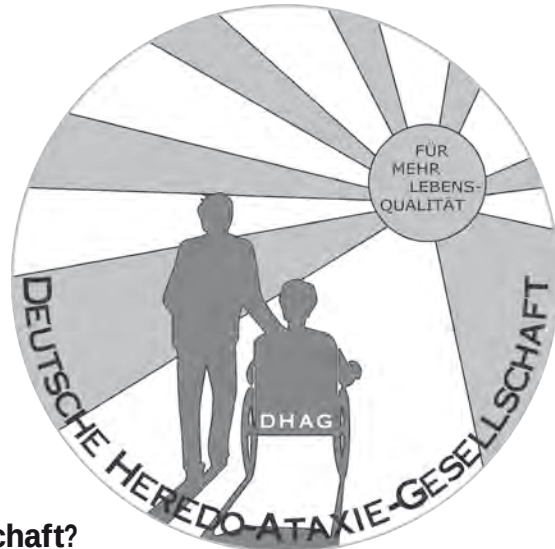
Matthis Synofzik, Tübingen

Hans-Peter Vogel, Berlin

Christine Zühlke, Lübeck



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST



Was ist die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft?

Die DHAG ist eine gemeinnützige Selbsthilfeorganisation auf Bundesebene, in der sich Menschen, die von einer Ataxie-Erkrankung betroffen sind, Angehörige, Wissenschaftler und Therapeuten zusammengeschlossen haben.

Ziele der DHAG sind die bessere Bewältigung des Zusammenlebens, die Information und der Austausch untereinander über soziale und medizinisch-therapeutische Möglichkeiten.

Die DHAG ist Mitglied in folgenden Dachorganisationen:

- Der Paritätische Wohlfahrtsverband
- Kindernetzwerk e. V.
- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V.
- Euro-Ataxia - The European Federation of Hereditary Ataxias
- ACHSE (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen)

Was leistet der Medizinische Beirat?

Der Medizinische Beirat unterstützt die DHAG in wissenschaftlichen Fragen. Grundsätzlich steht er jedem Mitglied der DHAG bei Fragen und Problemen beratend zur Verfügung. Er beantwortet Anfragen, je nach Fachgebiet, persönlich für jeden Einzelnen und/oder gegebenenfalls anonym in unserer Mitgliederzeitschrift, dem „Herax-Fundus“.

Wenn Sie Anfragen an den Medizinischen Beirat haben, wenden Sie sich bitte an unsere Geschäftsstelle.

Was kann die DHAG tun?

Die DHAG gibt Hilfe zur Selbsthilfe. Vertreten durch bundesweit tätige Regionalgruppen und Ansprechpartner, möchten wir einen Raum für persönliche Gespräche mit Gleichgesinnten bieten. Hier ist der richtige Ort für den gegenseitigen Erfahrungsaustausch über Hilfsmittel, Kliniken, gute Ärzte und andere Tipps.



0. Inhalt

0. Inhalt	5
1. Geleitwort	8
2. Vorwort	9
3. Genetische Grundlagen	10
3.1. Gene und Chromosomen	10
3.2. Die Mendelschen Erbgänge	16
3.2.1. Der autosomal-dominante Erbgang	17
3.2.2. Der autosomal-rezessive Erbgang	20
3.2.3. Der geschlechtsgebundene Erbgang	23
3.2.4. Mitochondriale Vererbung	26
3.3. Molekulargenetische Untersuchungen	28
3.3.1. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	29
3.3.2. Sequenzanalyse	31
3.4. Anwendungen molekulargenetischer Untersuchungen	32
3.4.1. Humangenetische Beratung	32
3.4.2. Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen	34
3.4.2.1. Differentialdiagnostik	34
3.4.2.2. Prädiktivdiagnostik	34
3.4.2.3. Pränataldiagnostik	35
3.4.2.4. Präimplantationsdiagnostik	36
3.4.2.5. Polkörperdiagnostik	36
3.4.2.6. Bevölkerungsscreening	36
3.4.3. Stellung der DHAG zur molekulargenetischen Diagnostik	37
3.4.3.1. Richtlinien der DHAG	37
3.4.3.2. Standpunkte der DHAG	38
4. Das zentrale und periphere Nervensystem	39
4.1. Anatomie	39
4.1.1. Zentrales Nervensystem (ZNS)	39
4.1.2. Peripheres Nervensystem (PNS)	44
4.2. Physiologie	45
4.3. Diagnostische Möglichkeiten	47
4.3.1. Klinische Untersuchung	47
4.3.2. Elektrophysiologie	48
4.3.3. Bildgebende Verfahren	49
5. Ataxie-Krankheiten	51
5.1. Einteilung der Ataxie-Krankheiten	51
5.1.1. Was bedeutet Ataxie?	51
5.1.2. Was für verschiedene Arten von Ataxien gibt es?	51



5.1.3. Wie häufig sind Ataxien?	52
5.1.4. Wie werden Ataxien diagnostiziert?	52
5.2. Heredo-Ataxien	54
5.2.1. Autosomal-rezessive Ataxien	54
5.2.1.1. Friedreichsche Ataxie (FA, Friedreich-Krankheit, FRDA)	54
5.2.1.2. Ataxie-Telangiektasie (AT, Louis-Bar-Syndrom)	56
5.2.1.3. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)	58
5.2.1.4. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)	58
5.2.1.5. A-Beta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)	59
5.2.1.6. Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED)	59
5.2.1.7. Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	60
5.2.1.8. Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS)	60
5.2.1.9. Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis)	61
5.2.1.10. Früh beginnende spinozerebelläre Ataxie (IOSCA)	61
5.2.1.11. Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	62
5.2.1.12. Früh beginnende zerebelläre Ataxie (EOCA)	63
5.2.1.13. Wilson-Krankheit	64
5.2.1.14. Ataxie mit POLG-Mutation	65
5.2.1.15. Ataxie bei anderen neuropädiatrischen Krankheiten	66
5.2.2. Autosomal-dominante Ataxien	68
5.2.2.1. Einteilung der Spinozerebellären Ataxien (SCA)	68
5.2.2.2. Spinozerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)	70
5.2.2.3. Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)	71
5.2.2.4. Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3)	72
5.2.2.5. Spinozerebelläre Ataxie Typ 4 (SCA4)	73
5.2.2.6. Spinozerebelläre Ataxie Typ 5 (SCA5)	74
5.2.2.7. Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)	76
5.2.2.8. Spinozerebelläre Ataxie Typ 7 (SCA7)	76
5.2.2.9. Spinozerebelläre Ataxie Typ 8 (SCA8)	77
5.2.2.10. Spinozerebelläre Ataxie Typ 10 (SCA10)	78
5.2.2.11. Spinozerebelläre Ataxie Typ 11 (SCA11)	78
5.2.2.12. Spinozerebelläre Ataxie Typ 12 (SCA12)	79
5.2.2.13. Spinozerebelläre Ataxie Typ 13 (SCA13)	79
5.2.2.14. Spinozerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA14)	80
5.2.2.15. Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17)	80
5.2.2.16. Spinozerebelläre Ataxie Typ 27 (SCA27)	80
5.2.2.17. Dentato-rubro-pallido-lysiane Atrophie (DRPLA)	81
5.2.2.18. Episodische Ataxien	82
5.2.3. Geschlechtsgebundene (gonosomale) Ataxien	84
5.2.3.1. Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)	84



5.3. Nicht erbliche Ataxien	87
5.3.1. Sporadische degenerative Ataxien	87
5.3.1.1. Multisystematrophie (MSA)	87
5.3.1.2. Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA)	90
5.3.2. Erworbene und symptomatische Ataxien	91
5.3.2.1. Alkoholische Kleinhirndegeneration (AKD)	91
5.3.2.2. Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)	92
5.3.2.3. Ataxie bei Glutensensitivität	93
5.3.2.4. Ataxie bei genetisch definierten Syndromen	95
5.3.2.5. Ataxie bei Muskelkrankheiten und Erkrankungen des PNS	97
5.3.2.6. Ataxie bei mitochondrialen Krankheiten	99
5.3.2.7. Ataxie bei Schwermetallvergiftungen	100
6. Therapie von Ataxie-Krankheiten	101
6.1. Allgemeine Bemerkungen	101
6.2. Allgemeine Therapieprinzipien	101
6.2.1. Medikamente	101
6.2.2. Physio- und Ergotherapie, Logopädie	102
6.2.3. Gesunde Lebensweise	103
6.2.4. Soziale Einbindung	103
6.2.5. Rehabilitation und Hilfsmittel	104
6.3. Spezifische Therapien	104
6.3.1. Therapie bei symptomatischen Ataxien	104
6.3.2. Therapie bei ausgewählten Heredoataxien	105
6.3.2.1. Friedreich-Ataxie (FRDA)	105
6.3.2.2. Ataxie mit gestörtem DNS-Reparaturmechanismus (AT, AOA1, AOA2)	106
6.3.2.3. Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED)	106
6.4. Gentherapeutische Ansätze	107
6.5. Wellness und Prävention	107
7. Anhang	108
7.1. Chromosomale Lage bekannter Ataxie-Gene	108
7.2. Begriffserklärungen	110
7.3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	127
8. DHAG-Informationen	128
Broschüren der DHAG	128
Mitglieder sind wichtig!	130
Beitrittserklärung	131
Antrag auf Fördermitgliedschaft	132
9. Anschriften der Autorinnen und Autoren	133



1. Geleitwort

Marina Stüber

„Für zwei einander ganz entgegengesetzte Dinge
sind wir gleich sehr eingenommen;
für die Gewohnheit und das Neue!“

(Jean de la Bruyère)

In diese Auflage der Broschüre „Ataxien – Genetik, Klinik, Therapie“ sind viele „neue“ Erkenntnisse mit eingeflossen, die für uns Laien kaum sichtbar sind.

Bisher war dieses Wissen in zwei DHAG-Broschüren aufgeteilt. Nun haben Sie eine gute Zusammenfassung in den Händen, in der qualitativ nichts gekürzt wurde.

Deshalb freue ich mich sehr, dass die Fachleute des Medizinischen Beirates der DHAG e. V. gemeinsam die verschiedenen Krankheitsbilder überarbeitet bzw. ergänzt haben.

Ich danke allen Autorinnen und Autoren, die in Koordination mit dem Sprecher des Beirates, Herrn Dr. Friedmar Kreuz, gearbeitet haben, sowie Herrn Eckhard Stemmler für den Satz und das Layout.

Allen nochmals ein herzliches Dankeschön für diesen ehrenamtlichen Einsatz.

Nun haben wir etwas „Neues“ in der Hand, das Fortschritt symbolisiert, das hoffen lässt, dass Ataxie-Erkrankungen nicht zur „Gewohnheit“ werden, sondern weiterhin erforscht werden.

Malborn, Dezember 2008



Marina Stüber
1. Vorsitzende DHAG e.V.

2. Vorwort

Friedmar Kreuz

Die Broschüren der DHAG erfreuen sich nicht nur bei den Mitgliedern großer Beliebtheit. Das zeigt die wachsende Nachfrage: Wie schnell sind sie vergriffen.

Auf der anderen Seite ist die Zeit sehr schnelllebig und ständig gibt es neue Erkenntnisse in der Genetik, Pathogenese und auch im klinischen Erscheinungsbild der Heredoataxien.

So wundert es nicht, dass sich eine Neuauflage der Broschüre zu den Ataxie-Erkrankungen zwingend notwendig macht, zumal die letzte Auflage in einer Höhe von 5000 Exemplaren auf dem Stand von September 1998 ist.

Mit der vorliegenden Broschüre haben wir eine neue Form gesucht und gefunden, um dem enormen Wissenszuwachs schneller gerecht zu werden und Interessierte besser zu informieren.

Die vorliegende Broschüre „Ataxien – Genetik, Klinik, Therapie“ fasst in sich die beiden Broschüren über die Genetik und die Krankheitsbilder zusammen. So muss bei der Suche nach bestimmten genetischen Sachverhalten nicht immer die eine Broschüre aus der Hand und die andere in die Hand genommen werden – beides ist jetzt vereint. Ein kurzes Extrakapitel über therapeutische Ansätze ergänzt die Ausführungen und gibt einen kleinen Einblick, soll jedoch die beiden Broschüren über Physiotherapie und Heilmittel nicht ersetzen.

Den Autorinnen und Autoren dieser neuen Broschüre, die sich sämtlich aus dem Medizinischen Beirat der DHAG rekrutieren, danke ich an dieser Stelle ganz herzlich für ihr ehrenamtliches Engagement.

Unter dem Strich versprechen wir uns mit dieser

Publikation eine aktuelle Version über Genetik, Klinik und Therapie der Ataxie-Krankheiten und wünschen dieser neuen Broschüre, dass sie genauso gut angenommen wird und Verbreitung findet wie ihre Vorgänger.

Übrigens: Für Ihre kritischen Hinweise sind wir dankbar; denn nichts ist so gut, als dass es nicht noch verbessert werden könnte.

In diesem Sinn wünsche ich den Leserinnen und Lesern einen neuen Erkenntnisgewinn.

Dresden, Dezember 2008

Dr. med. Friedmar R. Kreuz

Sprecher des
Medizinischen Beirates der DHAG





3. Genetische Grundlagen

3.1. Gene und Chromosomen

Friedmar Kreuz

Der menschliche Körper besteht aus einer großen Anzahl struktureller und funktioneller Einheiten, die meist mit dem bloßen Auge nicht mehr erkennbar sind: den Zellen. Die Zellen schließen sich, je nach ihrer Aufgabe, zu Zellverbänden zusammen und bilden ein Gewebe, z. B. das Bindegewebe oder das Nervengewebe. Verschiedene Gewebe sind am Aufbau eines Organs beteiligt, dem wiederum spezielle Aufgaben zukommen, z. B. ist es eine Aufgabe der Lunge, den Sauerstoff aufzunehmen, und eine Aufgabe des Kleinhirns, die Bewegungen zu koordinieren. Verschiedene Organe wirken gemeinsam in einem Organsystem, z. B. im Atmungssystem, Verdauungssystem oder Nervensystem. Die Gesamtheit der Organsysteme macht den vollständigen Organismus aus, der nur so gut funktionieren kann wie seine einzelnen Elemente.

Ein wichtiger Zellbestandteil sind die Eiweiße, die Proteine. Proteine bestehen aus Aminosäuren. Es gibt 20 Aminosäuren, die am Aufbau der Proteine beteiligt sind; ihre Reihenfolge im Proteinmolekül bestimmt dessen Funktion und Aktivität. Festgelegt ist diese Reihenfolge der Aminosäuren im Protein (Aminosäuresequenz) durch das Gen. Im Gen ist diese Sequenz verschlüsselt (codiert). Die Gene als „Rezepte für das Leben“ finden sich im „Rezeptbuch des Lebens“, der Desoxyribonukleinsäure, kurz DNS genannt. Nach dem englischen Sprachgebrauch steht für Säure = acid; daher wird auch häufig von der DNA gesprochen. Die DNS befindet sich in der Bibliothek der Zelle, dem Zellkern

(= Nucleus), und enthält den Bauplan für die Proteine.

Die DNS selbst besteht aus dem Zucker Desoxyribose, Phosphorsäureresten und den Kern- oder Nucleotidbasen. Die Nucleotidbasen sind die Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) und die Pyrimidinbasen Thymin (T) und Cytosin (C). Das eigentliche Rückgrat des sehr großen Moleküls DNS wird durch die Verbindung der Zuckermoleküle über die Phosphatreste miteinander gebildet; sie stellen den konstanten Teil der DNS dar. Variabel ist hingegen die Abfolge der vier Nucleotidbasen A, T, C und G, die jeweils an einem Desoxyribosemolekül binden. Die chemische Struktur der Nucleotidbasen bedingt ihre definierte räumliche Beziehung. Einer Purinbase (A oder G) liegt stets eine Pyrimidinbase (T oder C) gegenüber; dazwischen werden Wasserstoffbrücken derart ausgebildet, dass sich nur A und T bzw. G und C gegenüberliegen können (komplementäre Basenpaarungen A-T und G-C). Die DNS bildet so einen in sich gewundenen Doppelstrang, in dem die Nucleotidbasen mit ihren Wasserstoffbrückenbindungen innen liegen.

Schematisch erinnert der Aufbau der DNS an eine in sich gewundene Strickleiter; man spricht von der Doppelhelix (Abb. 1 und 2).

Anhand nur eines Stranges dieses sich ergänzenden DNS-Doppelstranges, der als Kopiervorlage verwendet wird, ist es möglich, die DNS identisch zu kopieren. Die vorgegebene Reihenfolge der Nucleotidbasen bleibt dabei erhalten.

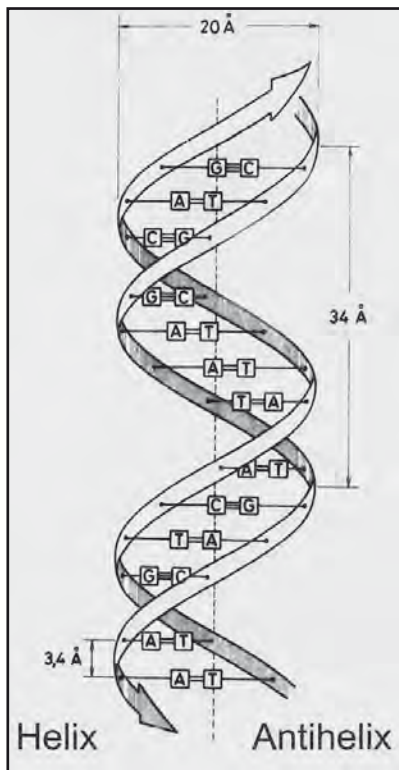


Abb. 1: DNS-Doppelhelix („Strickleiter“)
Zwischen den Purinbasen (A = Adenin, G = Guanin) und den Pyrimidinbasen (T = Thymin, C = Cytosin) bestehen Wasserstoffdoppelbindungen (A - T) bzw. Wasserstoffdreifachbindungen (G - C).

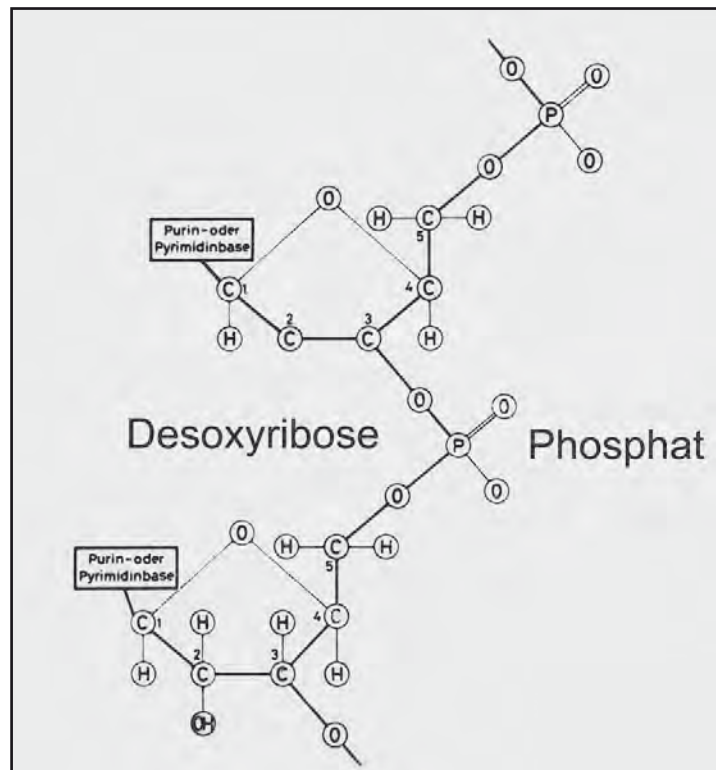


Abb. 2: Molekulare Struktur der DNS mit dem „Rückgrat“, das aus Bindungen zwischen einem Phosphorsäurerest und einem Molekül des Zuckers Desoxyribose besteht

Die genetische Information zum Aufbau eines Proteins ist in der Reihenfolge der Nucleotidbasen verschlüsselt; dabei enthält ein Gen die Information für ein Protein. Diese Information wird an der DNS abgeschrieben in ein Boten-Molekül, die sogenannte Boten-RNS. Diese wird außerhalb des Zellkerns entschlüsselt, und je nach der genetischen Information werden verschiedene Aminosäuren zu einem Protein zusammen gesetzt.

Ein Gen besteht also aus der Abfolge der Nucleotidbasen; dabei bilden immer drei Nucleotide eine Kodierungseinheit (Codon) für eine Aminosäure und werden als Triplett bezeichnet. So stellt z. B. das Triplett CAG das Codon für die Aminosäure Glutamin und das Triplett GAA das Codon für die Aminosäure Glutaminsäure dar. Es gibt auch Start- und Stopp-Codons, die Beginn

und Ende einer codierenden Region anzeigen. Die Länge eines Gen ist sehr unterschiedlich und kann bis zu 230.000 Basen [= 230 Kilo-Basen (kb); z. B. CFTR-Gen bei der Cystischen Fibrose] oder sogar 2.400.000 Basen [= 2.400 kb = 2,4 Mega-Basen; Dystrophin-Gen bei der progressiven Muskeldystrophie] betragen.

Nicht alle Triplets eines Gens werden zum Aufbau eines Proteins verwendet. Es gibt Bereiche im Gen, die zwar abgelesen, aber nicht in die Aminosäurebausteine der Proteine übersetzt sondern herausgeschnitten werden. Diese Bereiche werden als Introns bezeichnet. Exons hingegen sind die Bereiche des Gens, die den eigentlichen Bauplan für die Proteine enthalten. So kommt es, dass ein Protein nicht so viele Aminosäuren enthält, wie es Codons im Gen gibt.

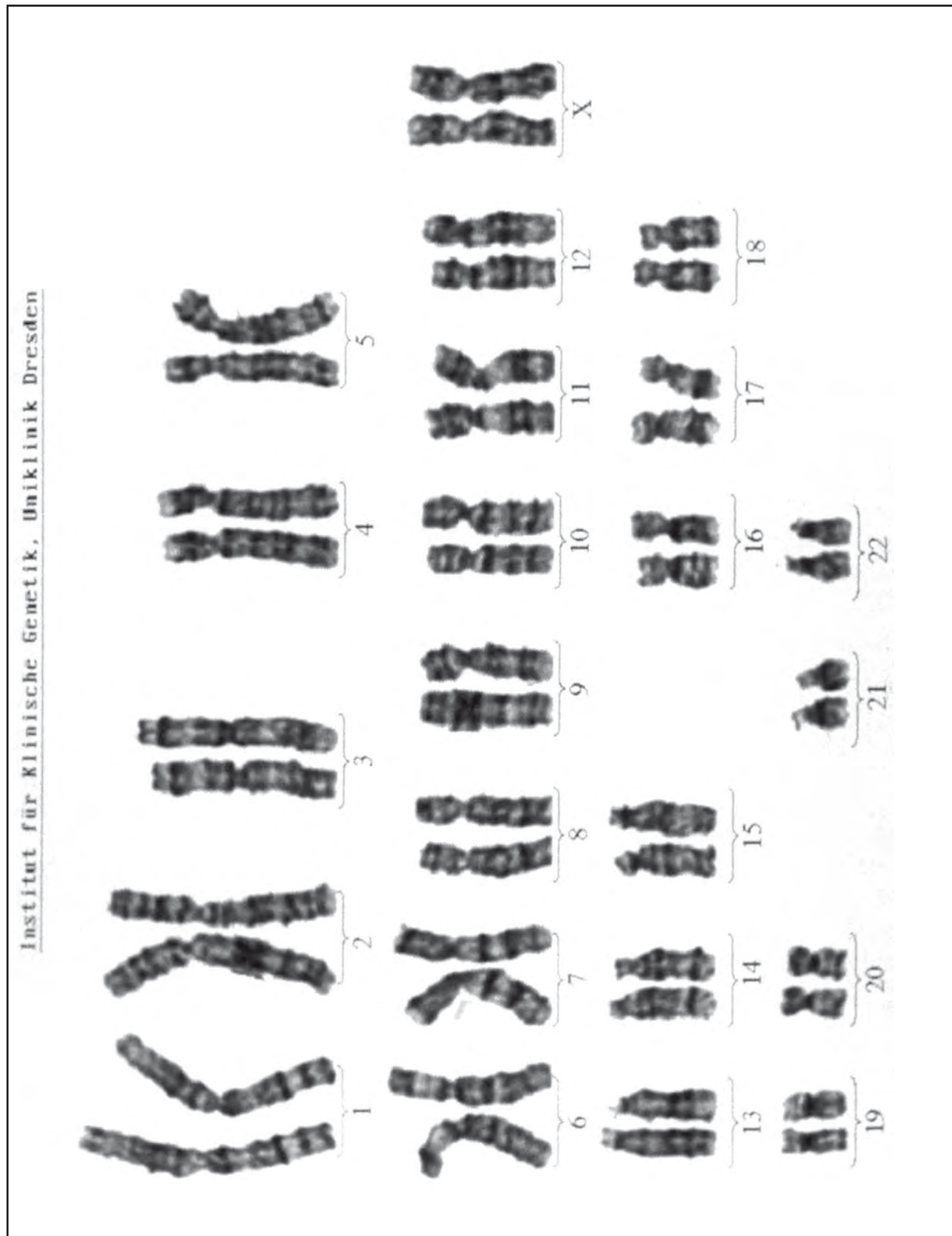


Abb. 3: Normaler weiblicher Chromosomensatz. Karyotyp 46,XX

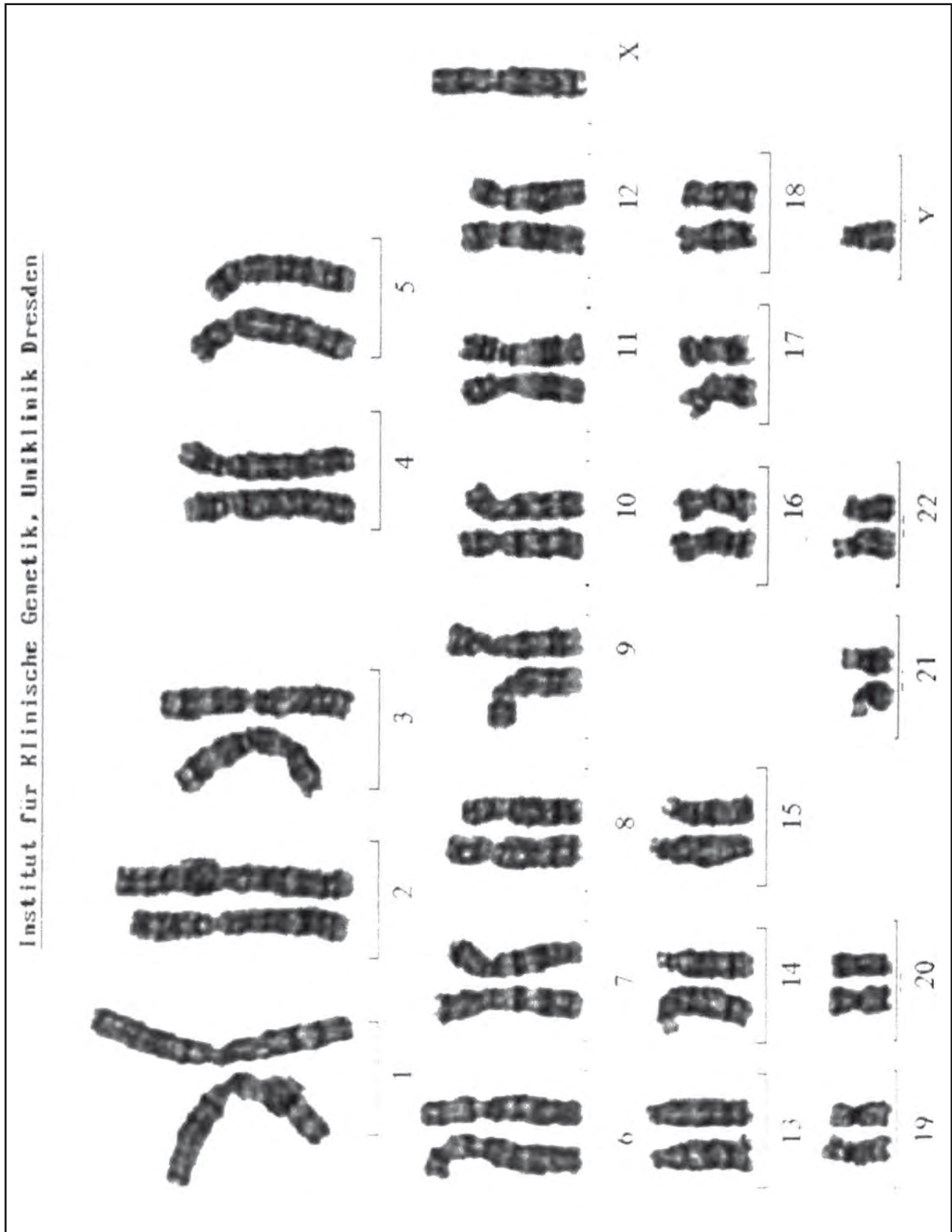


Abb. 4: Normaler männlicher Chromosomensatz. Karyotyp 46,XY



Noch im Zellkern werden nämlich aus der Boten-Ribonukleinsäure (mRNS oder messenger RNA), die nicht benötigten Introns herausgeschnitten (sogenanntes „Splicing“). Jedes Gen besitzt seine eigene, charakteristische Exon/Intron-Struktur.

Die DNS eines Zellkerns von Säugetieren enthält ca. drei Milliarden (3×10^9) Basenpaare und ist etwa 1 m lang. In der stoffwechselaktiven Phase einer Zelle wird die in den Genen verschlüsselte Information zum Aufbau der Proteine gebraucht. Die DNS liegt größtenteils als langer Faden vor, an dem die Ablesung der Erbinformation erfolgt. Man muss sie sich wie einen Faden denken und kann sich vorstellen, dass es schwierig wird, wenn dieser lange Faden noch verdoppelt werden soll und zu gleichen Teilen aufgeteilt werden muss. Ähnliches passiert jedoch im Zellkern, wenn sich eine Zelle für die Teilung bereit macht. Vor einer Zellteilung wird die DNS verdoppelt und anschließend gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilt. Damit es dabei keinen „Knoten“ im „Faden“ gibt, wird dieser zu einem „Knäuel“ aufgerollt. Es ist einsehbar, dass sich ein Knäuel besser verteilen lässt, zumindest ohne sich zu verheddern, als der Faden selbst. Auch die DNS „knäuel“ sich in der Teilungsphase der Zelle auf, sie spiralisiert sich immer mehr, wird immer kompakter und es entstehen im Mikroskop sichtbare „Knäuel“: sichtbare und anfärbbare Körperchen, die Chromosomen (to chróma: griech. = die Farbe; to sóma: griech. = der Körper). Vergleichen kann man diesen Vorgang auch mit dem Zusammenrollen der Schnur des Telefonhörers: sie spiralisiert; bzw. dem Auseinanderziehen dieser Schnur: sie wird entspiralisiert.

Mittels der Methoden der Zellzüchtung und besonderer Färbemethoden lassen sich Chromosomen darstellen und werden routinemäßig

im Lichtmikroskop bei 1000-facher Vergrößerung analysiert. Wurde in den Anfangsjahren ein Chromosomenbild noch photographiert, die Chromosomen ausgeschnitten und zu einem sogenannten Karyogramm entsprechend ihrer Größe und Struktur zusammengeklebt, so ist dieser manuelle Vorgang heute größtenteils automatisiert.

Durch spezielle Färbetechniken kann jedes Chromosom charakterisiert und identifiziert werden. Es finden sich beim Menschen insgesamt 46 Chromosomen, jeweils paarweise angeordnet. Ein Chromosomenpaar ist sowohl von der Struktur her als auch von der DNS und den Genen, die es enthält, identisch: Ein Chromosom stammt vom Vater, das andere von der Mutter. Damit sind auch alle Gene doppelt vorhanden. Eine Ausnahme machen lediglich die beiden Geschlechtschromosomen. Bei einer Frau finden sich zwei gleich große Chromosomen, als X-Chromosomen bezeichnet, beim Mann ebenfalls ein X- und ein kleineres, das Y-Chromosom. Während auch die X-Chromosomen identisch sind, sind X- und Y-Chromosom nicht identisch: Auf dem Y-Chromosom befinden sich hauptsächlich die Gene, die für die Ausprägung des männlichen Geschlechtes verantwortlich sind. X- und Y-Chromosomen werden auch als Gonosomen, die übrigen 22 Chromosomenpaare als Autosomen bezeichnet. Die Chromosomenformel, der Karyotyp, einer weiblichen Person lautet 46,XX, die einer männlichen 46,XY. (Abb. 3 und 4).

Bei der Beschreibung der Struktur der Chromosomen ist man zuerst von den Chromosomenarmen ausgegangen. So wird der kurze Arm als p-Arm (von petit, franz. = klein), der lange Arm als q-Arm bezeichnet (nach P folgt im Alphabet der Buchstabe Q). Durch ein immer besseres Darstellungsvermögen der Chromosomen konnten p- und q-Arm weiter unterteilt werden. Die Wis-

senschaftler finden sich auf den Chromosomen wie auf einer Landkarte zurecht. Diese Einteilung war jedoch auch notwendig, um bestimmte Gene auf ihnen lokalisieren zu können.

So ist es für die Forscher schon wichtig zu wissen, dass z. B. das Allel für die Friedreichsche Ataxie auf dem langen Arm des Chromosoms 9 zu suchen ist, im Bereich 9q13 (Abb. 5). Als Allel wird eine von mehreren Zustandsformen eines Gens bezeichnet.

Die Kenntnisse von den Genen und Chromosomen bilden die Grundlage für das Verständnis der Erbgänge, nach denen die Genverteilung und damit auch die Ausprägung der Krankheitsbilder der Heredo-Ataxien erfolgt.

Weitere Infos:

menschliche Genom-Datenbank

www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/

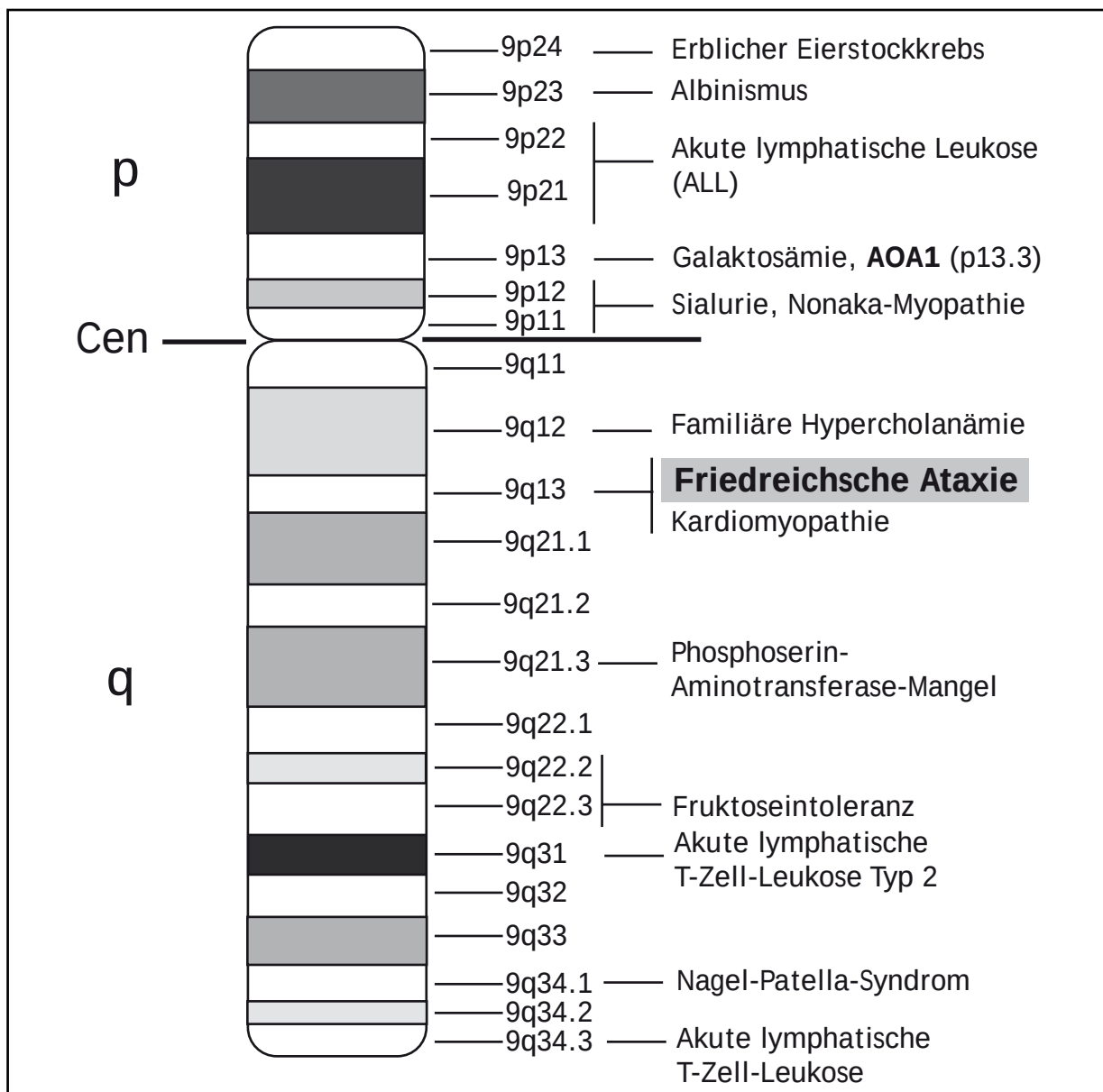


Abb. 5: Schematische Darstellung des Chromosoms Nr. 9 mit der Lokalisation einiger ausgewählter Krankheitsallele, u. a. auch der Lokalisation des Allels für die Friedreichsche Ataxie im Bereich des langen Chromosomenarmes 9q13 (Cen = Zentromer, primäre Einschnürung des Chromosoms, die den p- vom q-Arm trennt)



3.2. Die Mendelschen Erbgänge

Friedmar Kreuz

Wie im vorhergehenden Kapitel dargestellt, besitzt jeder Mensch normalerweise 46 Chromosomen, die paarweise angeordnet sind; damit ist auch jedes Gen doppelt vorhanden: eines vom Vater und eines von der Mutter. Eine Ausnahme bilden lediglich die Gene auf den Geschlechtschromosomen oder Gonosomen: Bei einer Frau (Karyotyp 46,XX) sind auch diese Gene doppelt vorhanden, beim Mann (Karyotyp 46,XY) jeweils nur einmal auf dem X- oder dem Y-Chromosom.

Im Normalfall sind die beiden Gene auf einem Paar von Autosomen gleich und führen zum Aufbau eines gleichen Proteins; in diesem Fall liegen die Gene im homozygoten Zustand vor (homós: griech. = gleich); man spricht von Homozygotie.

In einem anderen Fall kommt es vor, dass ein Gen auf dem einen Chromosom eine Veränderung erfahren hat, es ist mutiert, es liegt eine Mutation vor (mutare: lat. = sich verändern).

Die Gene sind nicht mehr gleich: Das nicht mutierte, normale Gen führt unverändert zum Aufbau eines wirksamen Proteins. Das andere Gen kann, je nach der Art der Mutation, zwar auch noch zum Aufbau eines Proteins führen; dieses Protein ist jedoch meist in seiner Funktion eingeschränkt. In anderen Fällen wird gar kein Protein mehr gebildet, da die Mutation vorzeitig zum Abbruch des Proteinaufbaus geführt hat.

Es liegen jetzt zwei verschiedene Zustandsformen der Gene vor: das normale, unveränderte Gen und das mutierte Gen. In diesem Fall spricht man auch von „Allelen“ und meint damit zwei unterschiedliche Gene an demselben Ort eines Chromosomenpaares. Hierbei liegen die Gene (besser: Allele) im heterozygoten Zustand vor (héteros: griech. = anders); man spricht von Heterozygotie.

3.2.1. Der autosomal-dominante Erbgang

Hierbei handelt es sich um einen Erbgang, der aufgrund der Lokalisation der Gene auf einem Paar Autosomen unabhängig vom Geschlecht auftritt; es spielt also keine Rolle, ob es sich um eine weibliche oder männliche Person handelt. Nichts anderes besagt das Wort „autosomal“.

Von den beiden Genen auf einem Paar von Autosomen spielt, sofern sie durch eine genetische Veränderung (Mutation) nicht mehr identisch sind (man spricht jetzt von Allelen), meist das eine die entscheidende Rolle: es dominiert (dominare: lat. = herrschen über, gebieten, befehlen); das andere Allel hingegen wird überspielt, überdeckt von dem dominierenden Allel: es ist rezessiv (recedere: lat. = zurückweichen, entschwinden).

Liegt Heterozygotie der Gene vor und ist das mutierte Allel dominant gegenüber dem Normalallel (dieses ist dann rezessiv), wird sich das dominante Allel in seiner Wirkung ausprägen: Es kommt zum (gestörten) Aufbau eines Proteins, das in seiner Funktion eingeschränkt ist. Das rezessiv wirkende Allel kann diesen Ausfall des Proteins nicht kompensieren; als Folge kommt es zu einer Störung z. B. des Stoffwechsels der Nervenzelle und zur Ausprägung einer Krankheit, wie wir es von den dominanten Ataxieformen her kennen.

Bei dem autosomal-dominanten Erbgang reicht es also aus, dass lediglich eines der beiden Allele eines Chromosomenpaares eine Mutation erfahren hat (Krankheitsallel), damit eine Krankheit auftritt. Heterozygote Träger eines dominanten Krankheitsallels, z. B. für die SCA1, werden also, eine entsprechende Lebensspanne voraus-

gesetzt, irgendwann im Laufe ihres Lebens eine Ataxie bekommen.

Da bei der Reifung der Geschlechtszellen (Ei- und Samenzellen) jeweils die Hälfte der Chromosomen in eine Geschlechtszelle gelangt (also nur 23 einzelne Chromosomen), können Ei- oder Samenzelle mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % wiederum das Krankheitsallel erhalten.

Wenn die krankheitsallel-tragende Geschlechtszelle zur Befruchtung gelangt, kommt vom Partner meist ein Normalallel hinzu. Aufgrund der Dominanz des Krankheitsalles führt es wieder zur Entstehung der Krankheit bei den Kindern. Nach dem Mendelschen Spaltungsverhältnis beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Kinder eines Ataxie-Betroffenen, bei dem eine dominante Ataxie vorliegt, 50 %, wiederum Träger des Krankheitsallels zu sein. Diese Kinder werden als „Risikopersonen“ bezeichnet (aus dem Englischen: person at risk) und geben das Krankheitsallel, wiederum mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 %, an ihre Kinder weiter, die ebenfalls wieder als Risikopersonen, diesmal jedoch mit einer 25 %-igen Erkrankungswahrscheinlichkeit, bezeichnet werden.

Erkrankt ihr Elternteil an der dominanten Ataxie, steigt ihre eigene Erkrankungswahrscheinlichkeit auf 50 %; ist bei ihrem Elternteil mittels molekulargenetischer Methoden das Krankheitsallel nicht nachgewiesen worden, sinkt ihr eigenes Risiko für diese Ataxie auf 0 %. Sie können also nicht von ihren Eltern erben, was diese nicht besitzen: in diesem Fall das Allel für eine dominante Ataxie (Abb. 6).

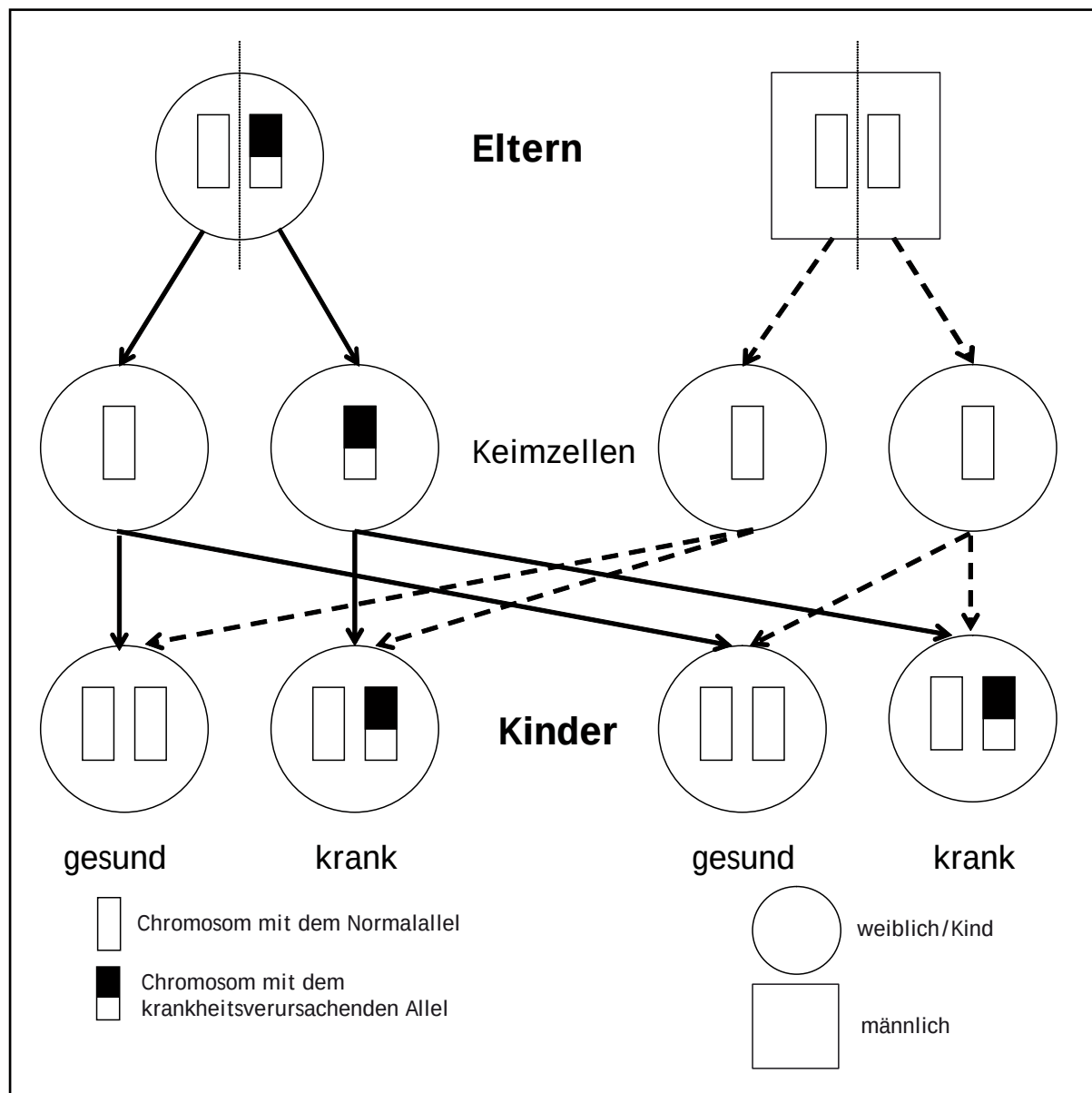


Abb. 6: Schematische Darstellung des autosomal-dominanten Erbganges

Da der Begriff „Risikoperson“ mehrdeutig ist und diskriminierend wirken kann, sollte besser von „ataxie-gefährdeten Personen“ gesprochen werden.

Bei der Analyse eines Familienstammbaumes lässt sich im Idealfall nachweisen, dass in jeder Generation Ataxie-Betroffene auftreten und dass eine Ataxie nur dann wieder bei einem Nachkommen auftritt, wenn auch ein Elternteil erkrankt war oder ist (Abb. 7).

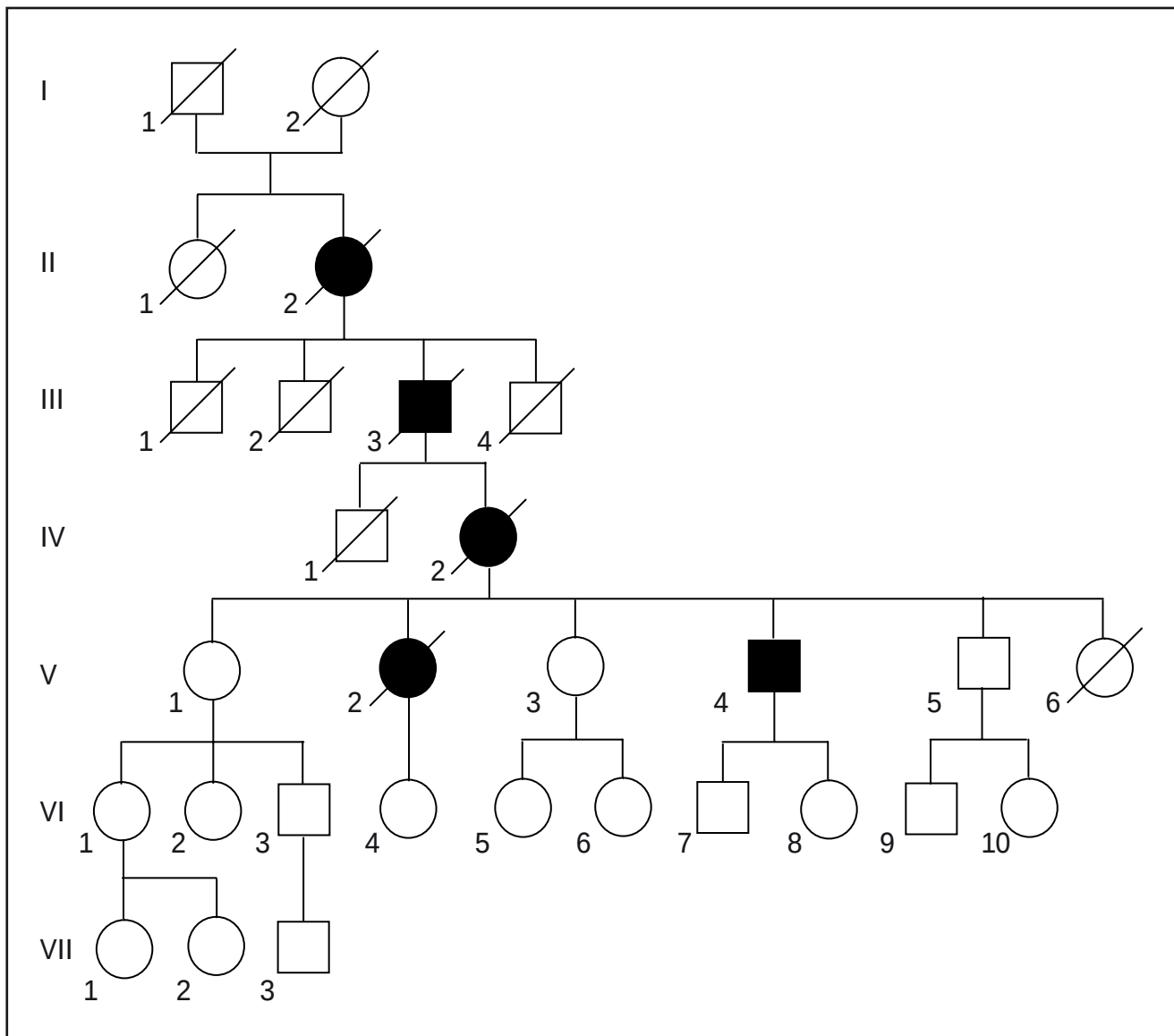


Abb. 7: Stammbaum einer Familie mit einer autosomal-dominanten Heredoataxie (SCA1).
Legende zu den Stammbäumen siehe Seite 26

3.2.2. Der autosomal-rezessive Erbgang

Hier sind die Verhältnisse genau anders herum als beim autosomal-dominanten Erbgang. Liegt Heterozygotie (Mischerbigkeit) der Gene vor und ist das mutierte Allel (Krankheitsallel) rezessiv gegenüber dem Normalallel (dieses ist dann dominant), wird sich das rezessive Allel in seiner Wirkung nicht ausprägen: Es kommt zum hinreichenden Aufbau eines Proteins, das in seiner Funktion nicht eingeschränkt ist.

Dieses Protein ist in seiner (meist reduzierten) Menge ausreichend für die normalen Funktionen. Es tritt z. B. keine krankhafte Störung des Stoffwechsels der Nervenzelle auf. Nur in einigen Fällen lassen sich mit feineren Untersuchungsmethoden diese Störungen bei den gesunden Personen nachweisen, die als heterozygote Anlageträger bezeichnet werden.

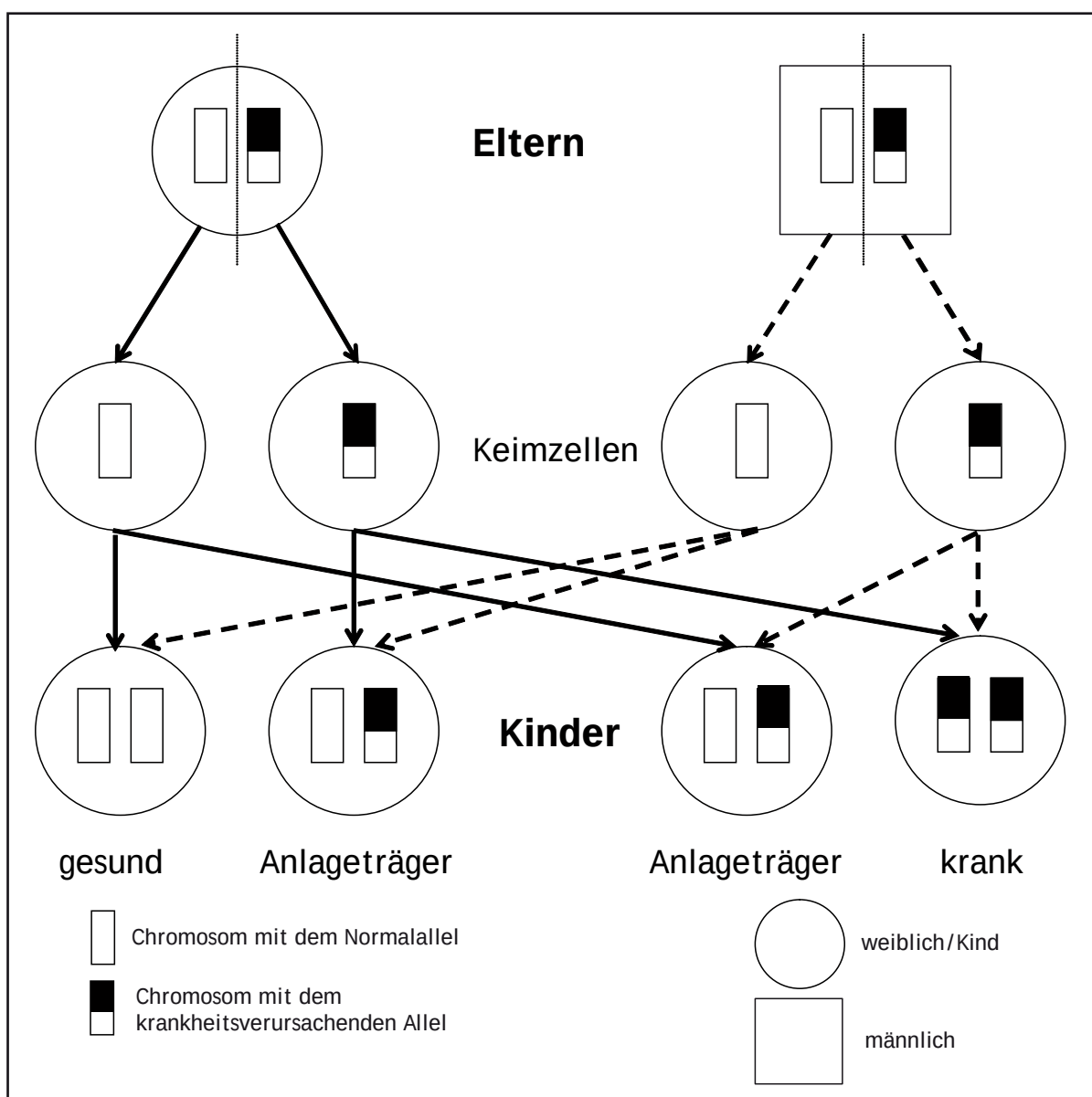


Abb. 8: Schematische Darstellung des autosomal-rezessiven Erbganges

Eine autosomal-rezessive Ataxie, wie z. B. die Friedreichsche Ataxie, kann nach den Regeln der Vererbung daher nur dann bei einem Kind auftreten, wenn die Eltern gesunde, heterozygote Anlageträger sind. Da auch hier bei der Reifung der Geschlechtszellen in jede von ihnen genau die Hälfte der Chromosomen gelangt, erhalten Ei- und Samenzelle mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % wiederum das Krankheitsallel. Wenn diese krankheitsallel-tragende Geschlechtszelle zur Befruchtung gelangt, kann vom Partner mit derselben Wahrscheinlichkeit von 50 % wiederum eine Geschlechtszelle mit einem Krankheitsallel beigesteuert werden. Nur in dem Fall, dass zwei krankheitsallel-tragende Geschlechtszellen aufeinandertreffen, wird das Kind erkranken: Es ist dann homozygot (reinerbig) für das Krankheitsallel und weist kein Normalallel mehr auf. Nach dem Mendelschen Spaltungsverhältnis beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Kinder zweier gesunder, heterozygoter Anlageträger, homozygot krank zu sein, 25 %. Das heißt auch, dass 75 % der Kinder klinisch gesund sind; jedoch beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Kinder, wiederum heterozygote Anlageträger zu sein (wie die Eltern), 50 %. Auch die Geschwister eines z. B. an Friedreichscher Ataxie erkrankten Kindes haben demzufolge eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 25 %; auch sie können als ataxie-gefährdete Personen bezeichnet werden (Abb. 8).

Die an einer rezessiven Ataxie Erkrankten geben ein Krankheitsallel an alle ihre Kinder weiter. Alle Kinder dieses Betroffenen sind damit gesunde, heterozygote Genträger für dieses Krankheitsallel und haben eine der Normalbevölkerung gegenüber erhöhte Wahrscheinlichkeit, wiederum Kinder mit der rezessiven Ataxie zu bekommen.

Besonders hoch ist diese Wahrscheinlichkeit, wenn Blutsverwandtschaft mit dem Partner besteht. Aufgrund der gemeinsamen Abstammung haben die Partner, je nach Verwandtschaftsgrad, auch einen gewissen Anteil gemeinsamer (rezessiver Krankheits-) Gene. Krankheiten mit autosomal-rezessiver Genwirkung treten erfahrungs- und erwartungsgemäß häufiger bei blutsverwandtschaftlichen Beziehungen auf.

Kinder von gesunden, heterozygoten Anlageträgern haben eine Wahrscheinlichkeit von erneut 50 %, ebenfalls wieder (gesunde) Genträger zu sein.

Bei der Analyse des Familienstammbaumes, selbst über mehrere Generationen, fällt im Regelfall kein Betroffener mit einer rezessiven Ataxie auf. Obwohl die rezessive Ataxie gesetzmäßig auftritt, erweckt hier die Stammbaumanalyse den Eindruck, dass ein sporadisches Ereignis vorliegt, und es ist für Eltern eines Kindes z. B. mit Ataxia teleangiectatica oder Friedreichscher Ataxie nicht immer leicht einsehbar, dass es sich hierbei um eine erblich bedingte Krankheit handelt (Abb. 9).

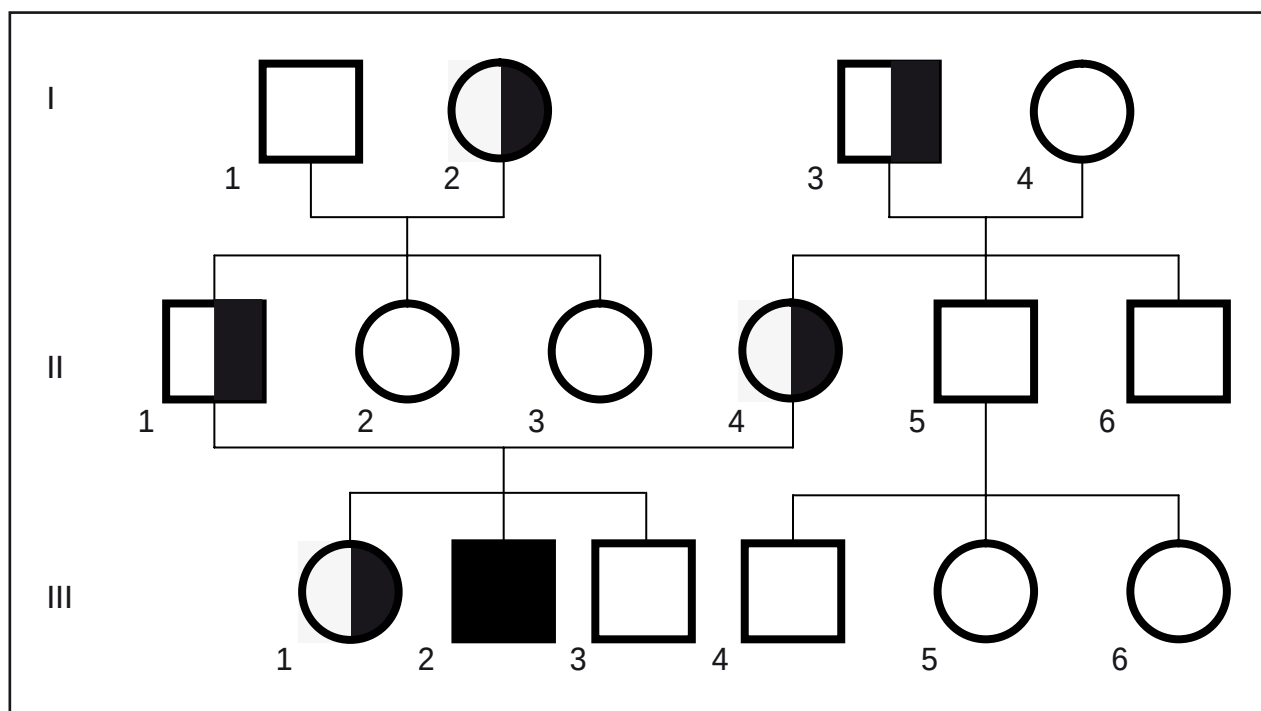


Abb. 9: Stammbaum einer Familie mit einer autosomal-rezessiven Ataxie
Legende siehe Seite 26

3.2.3. Der geschlechtsgebundene Erbgang

Etwas anders verhält es sich mit der Vererbung der Gene, die nicht auf einem Autosom, sondern auf einem Geschlechtschromosom (Gonosom) liegen. Die uns hier interessierenden Gene, die seltene Ataxieformen (z. B. die geschlechtsabhängige, rezessive, spinocerebelläre Ataxie oder das Fragile X-Tremor-Ataxie-Syndrom) verursachen können, liegen auf dem X-Chromosom und zeigen eine rezessive Wirkung. Das heißt, dass

bei einer weiblichen Person mit zwei X-Chromosomen das Krankheitsallel gewöhnlich nicht wirksam wird. Während der Reifung der Eizellen werden auch die beiden X-Chromosomen getrennt und die gereifte, zur Befruchtung verfügbare Eizelle enthält damit nur ein X-Chromosom. Die Samenzelle des Partners, die entweder ein X- oder ein Y-Chromosom enthalten kann, bestimmt über das Geschlecht des gezeugten

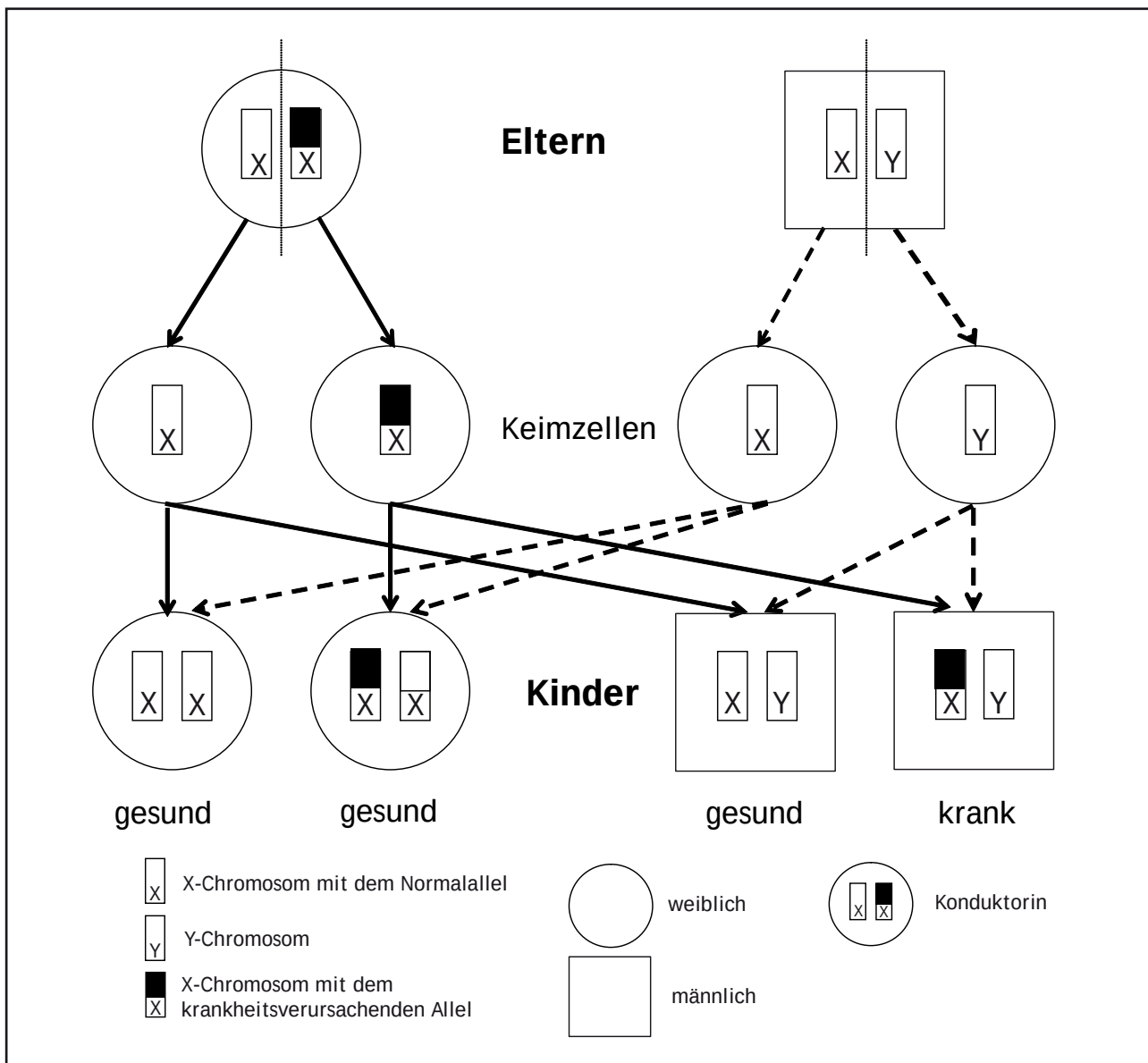


Abb. 10: Schematische Darstellung des X-chromosomal-rezessiven Erbganges I
Mutter gesund, aber Überträgerin (= Kondutorin), Vater gesund

Kindes und somit auch darüber, ob es ggf. wiederum erkranken wird.

Enthält die Samenzelle ein X-Chromosom, wird ein Mädchen entstehen. Dieses Mädchen wird gesund sein, hat jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von je 50 % entweder das X-Chromosom mit dem Krankheitsallel oder das mit dem Normalallel von seiner Mutter geerbt. Jede Tochter einer Frau, die ein rezessives Krankheitsallel auf einem X-Chromosom trägt, hat also eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, ebenfalls wieder (Über-) Trägerin des Krankheitsallels zu sein. Diese Frauen werden als Konduktorinnen bezeichnet

(conductor: lat. = Mieter, Pächter; conducere: lat. = übernehmen, beitragen).

Enthält die Samenzelle ein Y-Chromosom, wird ein Knabe entstehen. Dieser Knabe hat (wie ein Mädchen auch) eine Wahrscheinlichkeit von je 50 %, entweder das Krankheitsallel oder das Normalallel auf dem X-Chromosom von seiner Mutter zu erben. Enthielt die befruchtete Eizelle das Krankheitsallel, wird der Knabe an der Ataxie erkranken: Er hat nur ein X-Chromosom; das andere Geschlechtschromosom ist ja ein Y-Chromosom (sonst wäre er nicht männlich!). Bekommt er von der Mutter das Normal-

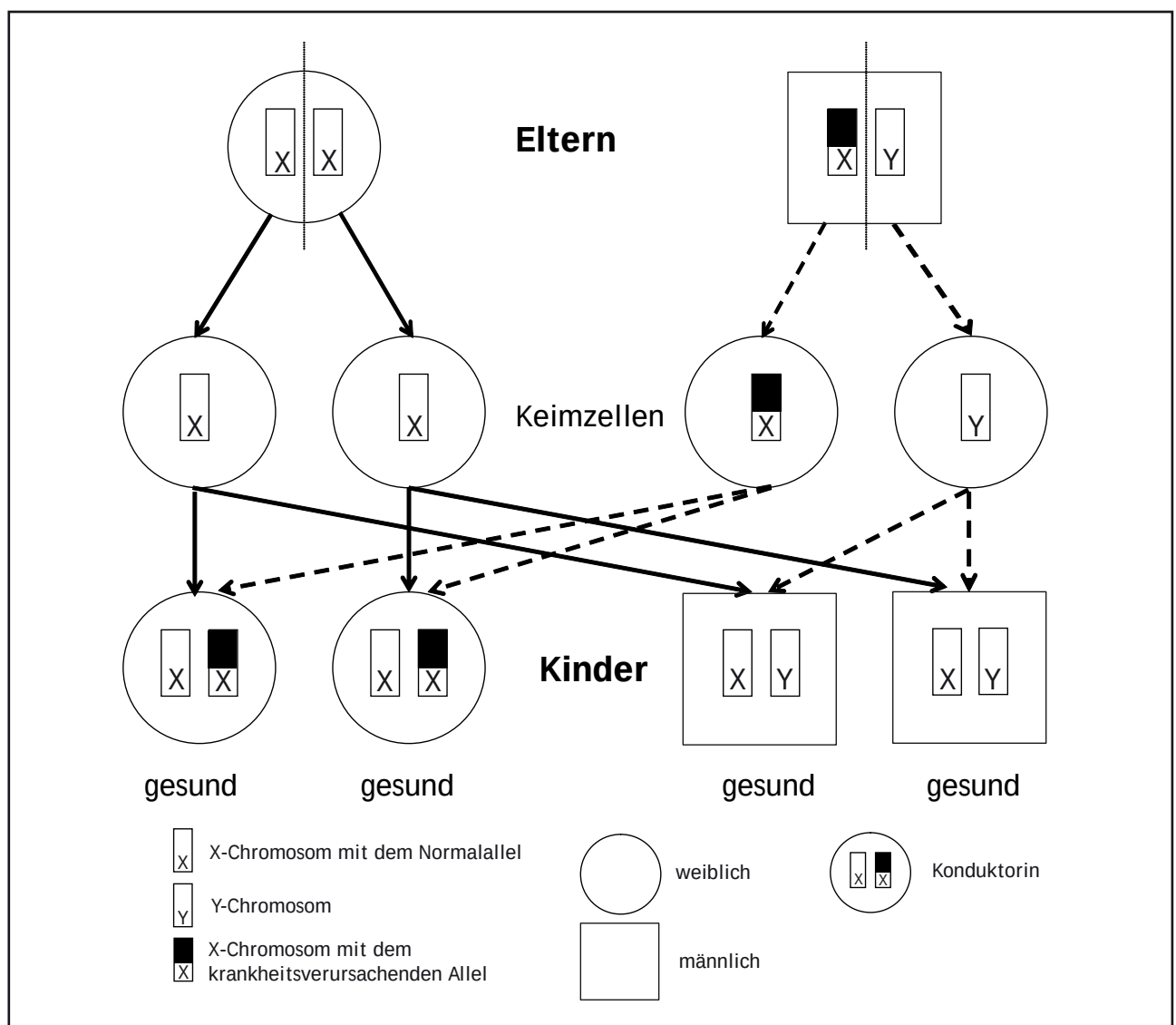


Abb. 11: Schematische Darstellung des X-chromosomal-rezessiven Erbganges II
 Mutter gesund, keine Konduktorin, Vater krank

allel, bleibt er gesund. Söhne von Konduktorinnen haben also eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, Genträger zu sein und damit zu erkranken, und von 50 %, Nicht-Genträger zu sein und gesund zu bleiben (Abb. 10).

Alle Töchter eines Mannes, bei dem eine X-chromosomale Ataxie vorliegt, müssen gesunde Konduktorinnen sein, da sie vom Vater nur das X-Chromosom mit dem Krankheitsallel bekommen können. Alle Söhne dieses Mannes sind gesund und Nicht-Genträger für das Krankheitsallel, da sie von ihrem Vater ja das Y-Chromosom bekommen (Abb. 11).

Bei der Stammbaumanalyse sieht es manchmal so aus, als ob die Ataxie vom kranken Großvater über dessen gesunde Töchter auf die wiederum erkrankten Enkelsöhne „springt“, also in jeder zweiten Generation auftritt. In Wirklichkeit ist

das Krankheitsallel in jeder Generation vorhanden, führt jedoch bei den weiblichen Familienmitgliedern, da sie zwei X-Chromosomen haben, wegen der rezessiven Wirkung nicht zu der Ataxie. In der Abbildung 12, die den Stammbaum einer Familie mit Fragilem X-Syndrom darstellt, stehen die schwarz ausgefüllten Symbole für geistig behinderte Knaben mit dem Fragilen X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom). Die Symbole mit dem Punkt stellen sowohl weibliche als auch männliche Konduktoren (Überträger) dar, die im höheren Lebensalter am Fragilen X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) erkranken können bzw. schon erkrankt sind.

Auf die Darstellung des seltenen X-chromosomal-dominanten und Y-chromosomal-erbanges soll hier verzichtet werden, da diese bei den bekannten Ataxie-Formen keine Rolle spielen.

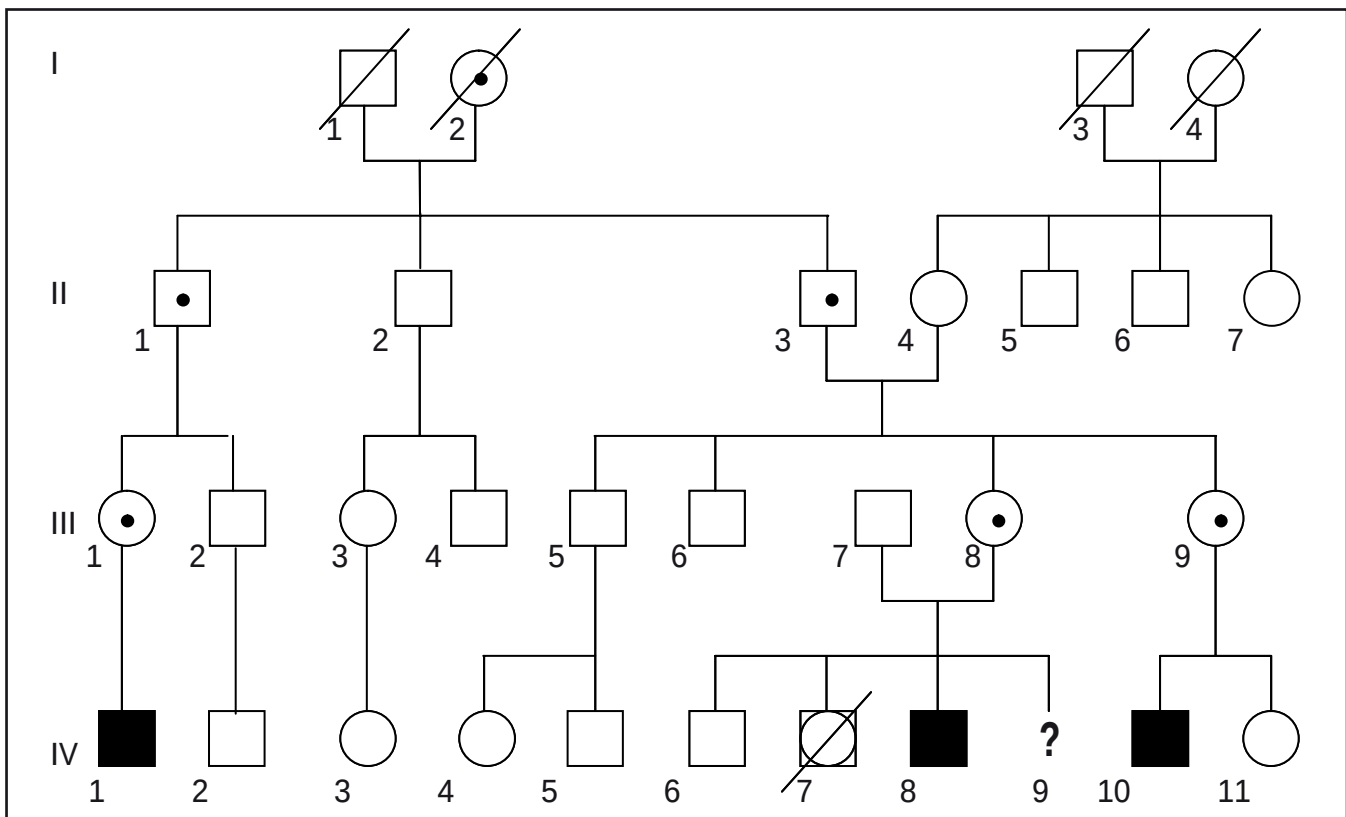


Abb. 12: Stammbaum einer Familie mit einer X-chromosomal-rezessiven Ataxie (FXTAS)
Legende siehe Seite 26

3.2.4. Mitochondriale Vererbung

Die mitochondriale Vererbung stellt einen Sonderfall dar und unterliegt nicht den Mendelschen Erbgregeln. Als Mitochondrien werden Zellorganellen bezeichnet, die besonders für die Bereitstellung der Energie verantwortlich und an den Atmungsprozessen der Zelle beteiligt sind. Auch die Mitochondrien enthalten DNS; diese wird jedoch nach anderen Gesetzmäßigkeiten vererbt. Mitochondrien können sich, je nach dem Energiebedarf der Zelle, unabhängig von dieser vermehren und garantieren so eine optimale Energiebereitstellung, je nach den Anforderungen. So enthalten die Muskelzellen bedeutend mehr Mitochondrien als Zellen des Fettgewebes.

Auch in der DNS eines Mitochondriums kann es zu Mutationen kommen, die zu einem gestörten Aufbau eines Proteins, das z. B. an der Zellatmung beteiligt ist, führt. Eine Mutation in einem einzelnen Mitochondrium unter vielen in einer Zelle wird sich nicht als Krankheit auswirken; jedoch kann sich dieses Mitochondrium in der Zelle vermehren und auch bei der Zellteilung in die Tochterzelle gelangen und somit ein ganzes Zellgewebe beeinflussen. Dies kann schon Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Organs haben. Das Nebeneinandervorkommen von normalen und „mutierten“ Mitochondrien wird als Heteroplasmie bezeichnet.

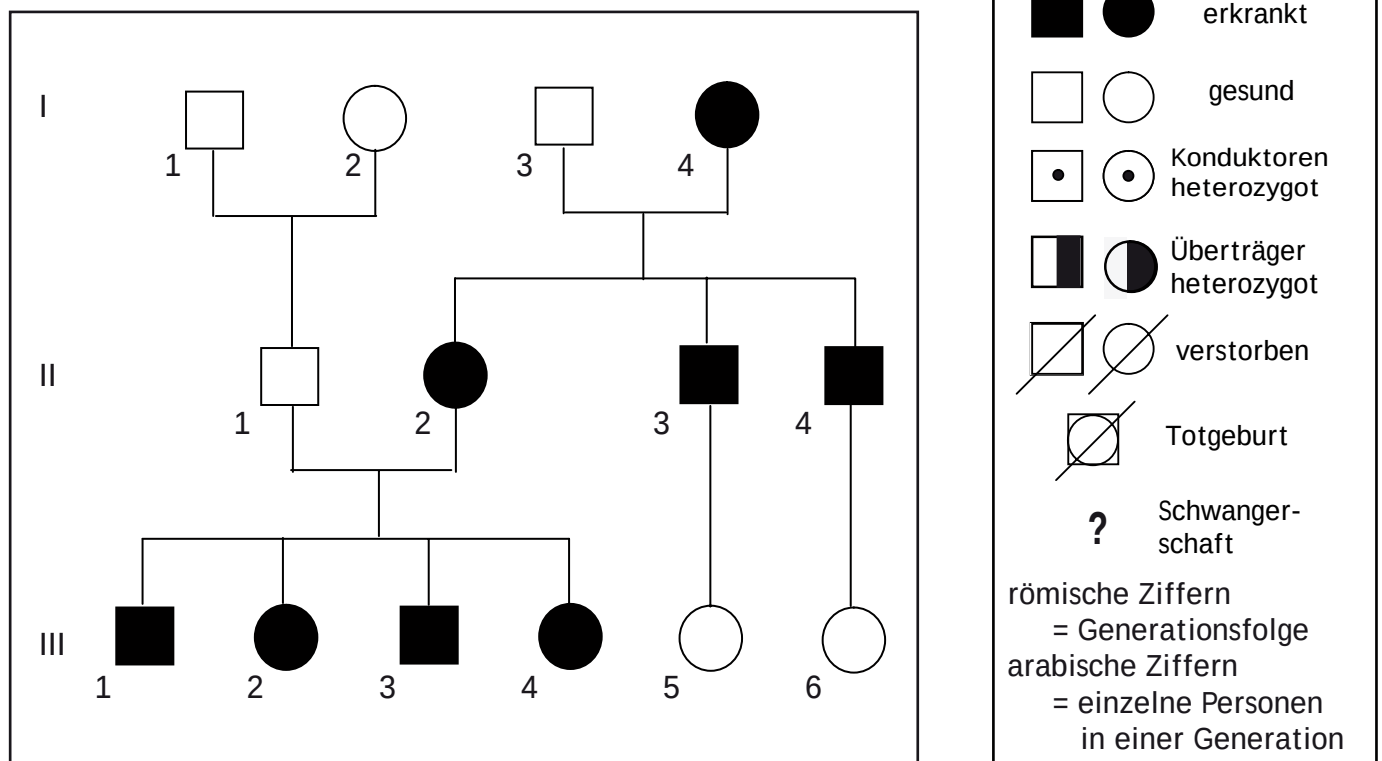


Abb. 13: Stammbaum einer Familie bei mitochondrialer Vererbung
Legende siehe rechts

Legende für alle gezeigten
Stammbäume

Mitochondrien werden nur über die mütterliche Linie vererbt. Die zur Befruchtung gelangende Eizelle stellt allein die Mitochondrien und damit die Energie für den sich entwickelnden Embryo bereit. Die Samenzelle stellt lediglich den Zellkern mit der dort enthaltenen DNS für den Embryo bereit. Das hat für die Vererbung die Bedeutung, dass ein an einer mitochondrialen Ataxie erkrankter Mann seine mitochondriale Mutation nicht an seine Kinder weitergeben kann, diese also gesund bleiben. Lediglich bei den Kindern einer an einer mitochondrialen

Ataxie erkrankten Frau kann es zum Wiederauftreten der Ataxie-Krankheit kommen (Abb. 13).

Da die Anzahl der mutierten Mitochondrien in den Zellen den Schweregrad der Krankheit bestimmt, ist nicht vorauszusagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Ataxie-Erkrankung wieder auftreten wird. Theoretisch liegt diese Wahrscheinlichkeit zwischen 0 % (das Kind bekommt kein mutiertes Mitochondrium von der Mutter) und 100 % (alle vererbten Mitochondrien tragen eine DNS-Mutation) (Abb. 14).

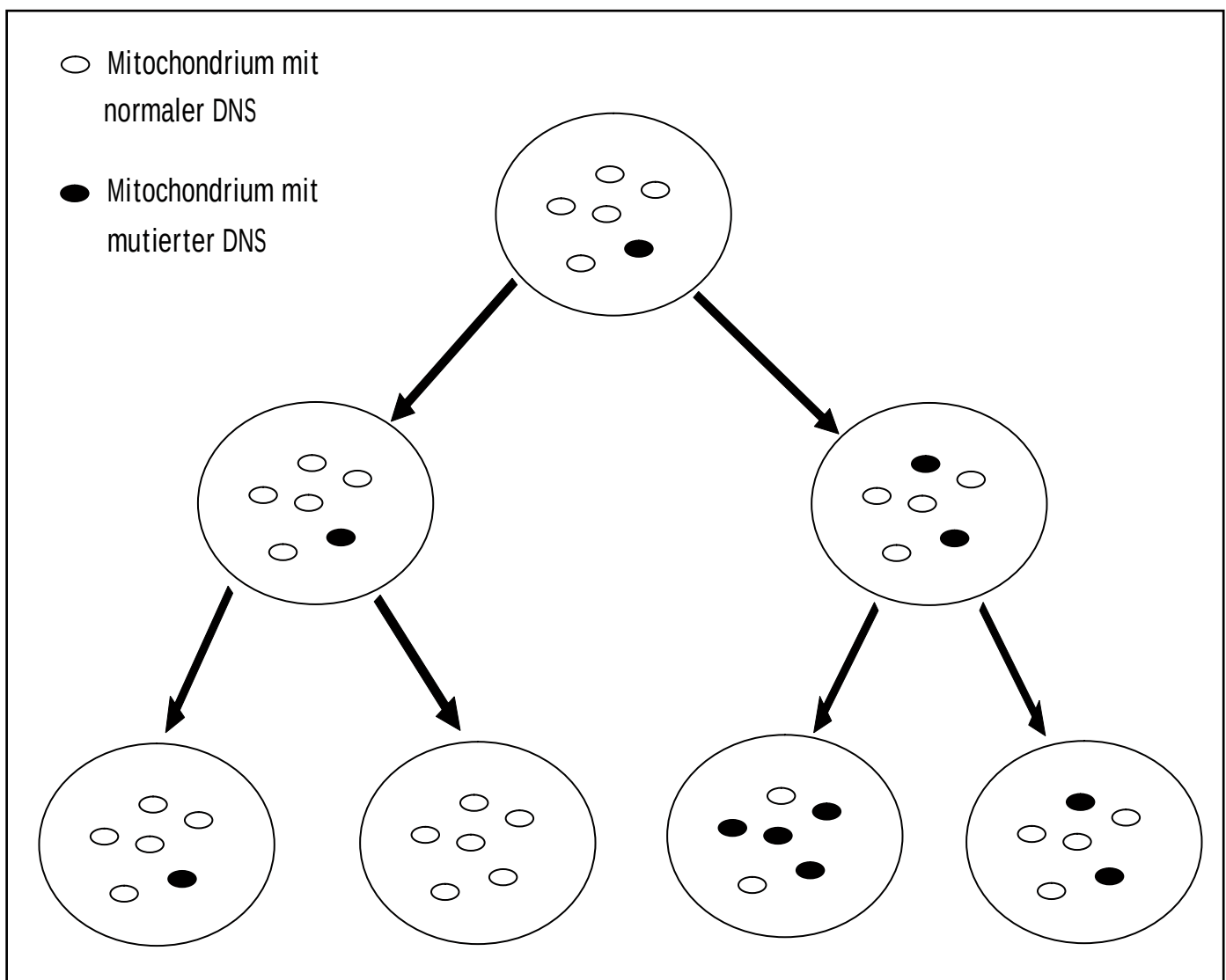


Abb. 14: Heteroplasmie für mitochondriale Mutationen



3.3. Molekulargenetische Untersuchungen

Christine Zühlke

Molekulargenetische Untersuchungen (DNS- bzw. DNA-Diagnostik) haben das Ziel, mit ausgewählten Methoden Veränderungen in Genen (Mutationen) nachzuweisen oder auszuschließen. In der Regel werden diese Analysen je nach Fragestellung nur für einzelne Erbanlagen durchgeführt, d. h. sie dienen nicht der allgemeinen Identifizierung zahlreicher genetischer Varianten oder Risikofaktoren.

Die Diagnostik wird an Erbmaterial [DNS = DNA (engl.)] durchgeführt, das in den meisten Fällen aus weißen Blutzellen gewonnen wird. Die Untersuchung wird nach einem Gespräch mit einem fachkundigen Arzt (Neurologen, Humangenetiker, Neuropädiater) eingeleitet.

In diesem Gespräch werden die Erkrankten bzw. ihre Angehörigen über die Möglichkeiten und Konsequenzen einer molekulargenetischen Diagnostik informiert. In der Regel wird eine direkte DNS-Analyse durchgeführt; das bedeutet, die Mutation in einem Gen wird direkt nachgewiesen oder ausgeschlossen. Dies setzt die Kenntnis des betroffenen Gens voraus. Im Gespräch mit dem betreuenden Arzt wird geklärt, welche Gene entsprechend dem Erbgang, dem Erkrankungsalter und der Symptomatik untersucht werden sollen.

Bei der direkten DNS-Diagnostik werden zahlreiche Verfahren angewendet, von denen zwei, die sehr häufig durchgeführt werden, im Folgenden dargestellt werden sollen: Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und die Sequenzanalyse.

3.3.1. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Durch die PCR (engl.: polymerase chain reaction) wird eine selektive Vervielfältigung (Amplifikation) eines beliebigen Abschnitts in einem DNS-Molekül erreicht (Abb. 16). Unter der Voraussetzung, dass die entsprechenden Sequenzen bekannt sind, kann nahezu jeder beliebige DNS-Bereich amplifiziert werden.

Die DNS ist ein doppelsträngiges Molekül (Doppelhelix).

Im ersten Reaktionsschritt wird der Doppelstrang in zwei Einzelstränge aufgetrennt (Denaturierung).

Im zweiten Schritt binden so genannte Starterfragmente (Primer) an die einzelsträngige DNS. Diese Starterfragmente sind hochspezifisch für das Gen, das untersucht werden soll.

Im dritten Schritt wird der Einzelstrang durch ein geeignetes Enzym (DNS-Polymerase) zum Doppelstrang ergänzt (DNS-Synthese).

Dieser Kreislauf aus Denaturieren, Primerbindung und DNS-Synthese wird in der Regel 25–30mal wiederholt. Danach liegt das gewünschte DNS-Fragment in mehreren 100 Millionen Kopien vor. Die gebildeten PCR-Produkte können entsprechend ihrer Länge aufgetrennt werden. Unterschiede in der Fragmentlänge erlauben Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer bestimmten Mutation bei einer betroffenen Person. Ein Beispiel hierfür ist in Abbildung 15 dargestellt.

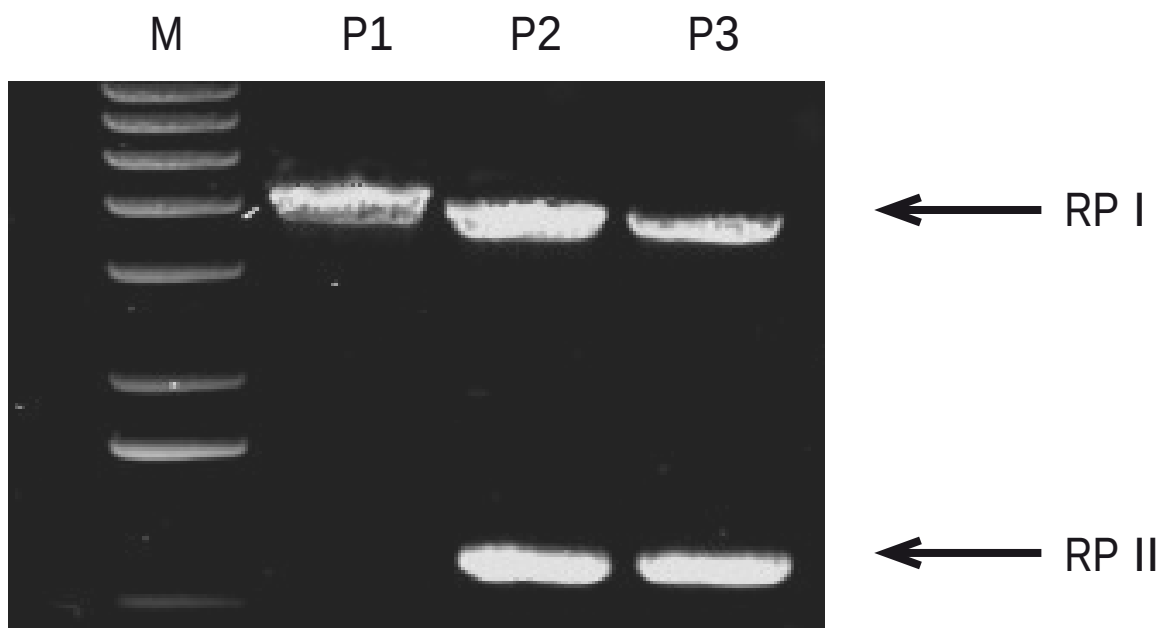


Abb. 15: Reaktionsprodukte RPI und RPII einer PCR die sich in ihrer Länge unterscheiden. Die Länge der Produkte für die Personen P1, P2 und P3 wird durch Vergleich mit dem Marker M bestimmt (einem Gemisch bekannter Fragmente).

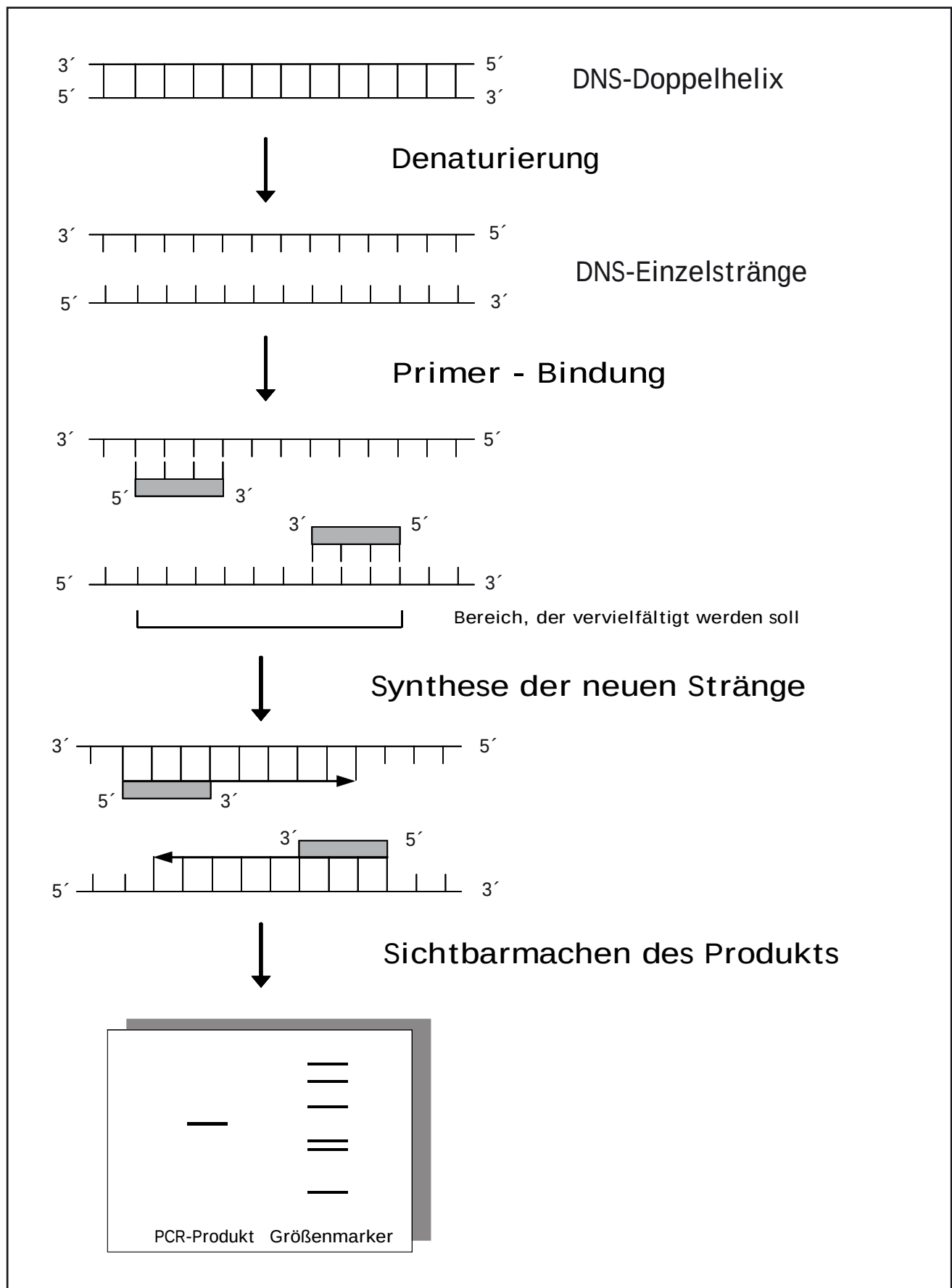


Abb. 16: Schematische Darstellung der PCR

3.3.2. Sequenzanalyse

Nicht in allen Fällen tritt die Mutation als Verlängerung einer DNS-Sequenz in Erscheinung. Auch der Austausch einzelner Nukleotide innerhalb eines Gens (Punktmutation) kann ursächlich für eine Erkrankung sein. Um solche Austausche zu finden, wird die Sequenz der PCR-Produkte analysiert.

Das Verfahren der so genannten direkten Sequenzierung erfordert ebenfalls einzelsträngige DNS als Ausgangsmaterial.

Im Gegensatz zur PCR wird bei der Sequenzierung nur ein Primer zugesetzt, so dass der für die PCR charakteristische Vervielfältigungsvorgang nicht ablaufen kann. Stattdessen wird nur ein Strang des DNS-Moleküls synthetisiert. Auch dieser Kopiervorgang wird viele Male wiederholt.

Durch den Einbau modifizierter DNS-Bausteine kommt es zum zufälligen Kettenabbruch. Die Produkte dieses Verfahrens unterscheiden sich in ihrer Länge um jeweils ein Nukleotid. Nach Auftrennung der Produkte in geeigneten Medien kann die Sequenz des untersuchten Fragments abgelesen und mit der von nicht betroffenen Personen verglichen werden. Veränderungen in der Sequenz eines spezifischen Gens bei einer betroffenen Person im Vergleich zu einem nicht betroffenen Verwandten werden als Mutationsnachweis gewertet. Die Erkrankungsursache ist dadurch geklärt.

In Abbildung 17 ist ein Ausschnitt aus einem sogenannten Sequenzgel gezeigt.

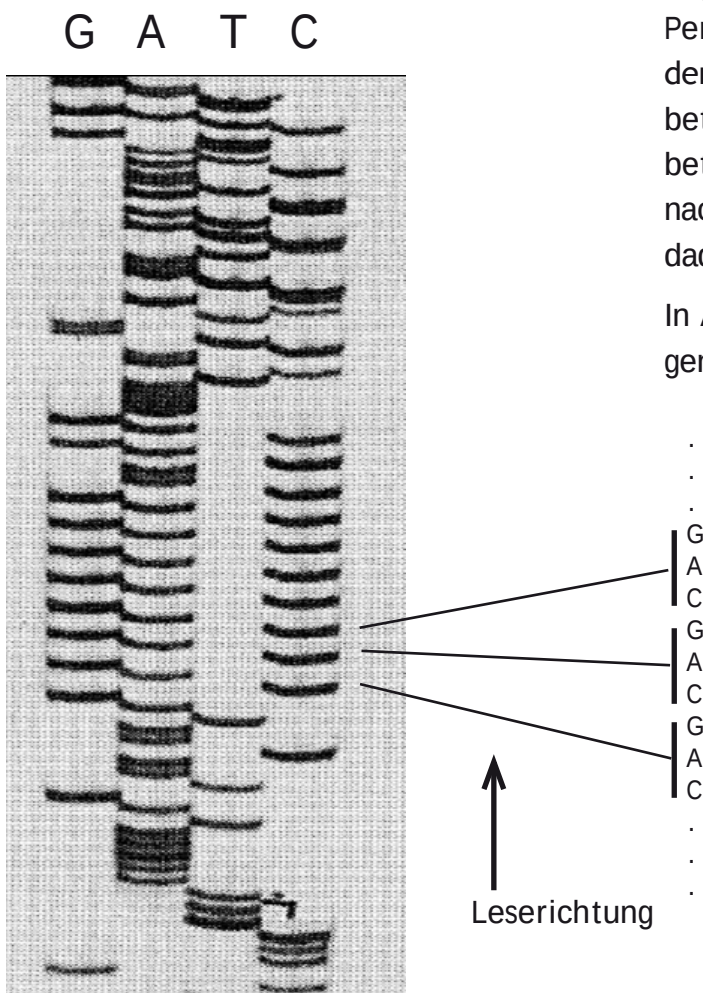


Abb. 17: Ausschnitt einer Sequenzanalyse für eine repetitive CAG-Sequenz
Die Banden werden von unten nach oben „gelesen“. In jeder Spur ist nur eines der 4 Nukleotide G, A, T oder C vertreten.



3.4. Anwendungen molekulargenetischer Untersuchungen

Friedmar Kreuz

3.4.1. Humangenetische Beratung

Im Jahre 1947 führte der amerikanische Humangenetiker S. C. Reed den Begriff des „genetic counseling“ (engl. = genetische Beratung) ein. Nach der Definition des „Ad hoc-Komitees Genetische Beratung“ von 1975 wird Humangenetische Beratung als ein Kommunikationsprozess verstanden, der sich mit den Problemen beschäftigt, die mit dem Auftreten oder dem Risiko des Auftretens einer genetisch bedingten Erkrankung in einer Familie verknüpft sind. Dieser Prozess beinhaltet den Versuch, durch eine in der Beratung erfahrene Person einem einzelnen Ratsuchenden, einem Paar oder einer Familie Entscheidungshilfen zu geben. Diese Hilfen beziehen sich

- auf das Verständnis der medizinischen Fakten einschließlich der Diagnose und des mutmaßlichen Verlaufs der Erkrankung und auf die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie;
- auf das Verständnis um den genetischen Anteil an der Erkrankung und auf die Einschätzung der Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Verwandten;
- auf Alternativen, mit der Krankheit oder der Krankheitswahrscheinlichkeit umzugehen;
- auf die weiteren Entscheidungen bezüglich der Wahrscheinlichkeit und der Erkrankung, im Einklang mit der individuellen Situation, den familiären Absichten, den ethischen und religiösen Einstellungen und
- auf das Handeln der Person/des Paares/der Familie in Übereinstimmung mit diesen Entscheidungen.

Humangenetische Beratung ist also in erster Linie ein Informationsangebot über die jeweilige Krankheit, über diagnostische und therapeutische Möglichkeiten und Hilfen. Das Beratungsgespräch baut auf die Diagnose oder die Verdachtsdiagnose, bei Ataxien meist des Neurologen oder Kinderneurologen, auf und kann diese nicht ersetzen. Es leistet eine Hilfestellung bei der Diagnosefindung.

Zur Einschätzung der jeweiligen Situation wird im Beratungsgespräch nach der Krankengeschichte gefragt und es wird ein Stammbaum der Familie erstellt. Gerade in Bezug auf die neuen Möglichkeiten der molekularen Diagnostik sind sowohl im Zusammenhang mit der diagnostischen Klärung eines Krankheitsbildes als auch mit der vorgeburtlichen (pränatalen) und Vorhersage-(Prädiktiv-)Diagnostik alle möglichen Auswirkungen dieser Diagnostik zu besprechen (psychisch, sozial, ethisch, juristisch, versicherungsrechtlich etc.). Auf entsprechende (Vorsorge-) Maßnahmen vor der molekulargenetischen Diagnostik sollte hingewiesen werden (z. B. Abschluss einer Lebens-/Berufsunfähigkeitsversicherung); Adressen von Ansprechpartnern der Selbsthilfeorganisation sind zu vermitteln.

Es ist nicht Ziel der genetischen Beratung, die Meinungs- und Willensbildung der Ratsuchenden zu unterlaufen und sie zu Handlungen zu treiben, mit denen sie sich nicht identifizieren können. Die Beratung selbst ist daher nicht-direktiv zu führen; auch eine aktive Beratung, in der Form, dass vom Berater direkt weitere Familienmitglieder angesprochen werden, ist abzulehnen. Die Humangenetische Beratung dient nicht den Interessen Dritter, sondern versteht sich als Hilfe zur Entscheidungsfindung für die ratsuchende Person, das Paar oder die Familie in ihrer individuellen Situation.

Diese Prinzipien folgen den Leitlinien zur Genetischen Beratung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V.: Die Inanspruchnahme der Humangenetischen Beratung ist freiwillig; sie soll personenzentriert erfolgen und darf nur unter Einhaltung der für ärztliche Maßnahmen geforderten Rahmenbedingungen (Aufklärungspflicht, Schweigepflicht, Datenschutz etc.) geführt werden.

Jede genetische Untersuchung, besonders die von gesunden ataxie-gefährdeten Personen, soll im Rahmen einer Humangenetischen Beratung erfolgen. Die Humangenetische Beratung schafft den Rahmen für ein umfassendes Informationsangebot und bietet personenbezogene Hilfen an. Das Recht auf Wissen und das Recht auf Nicht-Wissen um genetische Sachverhalte können nur auf der Basis umfassender Informiertheit der jeweiligen Person, des Paares oder der Familie verwirklicht werden.



3.4.2. Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen

3.4.2.1. Differentialdiagnostik

Nachdem die Struktur einzelner Gene entschlüsselt worden ist, ermöglichen es die Verfahren der Molekulargenetik, Veränderungen in diesen Genen nachzuweisen, die für bestimmte Krankheitsbilder, wie z. B. auch die Heredo-Ataxien, verantwortlich sind.

Für den Arzt ist es oft sehr schwierig, gerade im Anfangsstadium eine Erkrankung genau zu diagnostizieren. Viele neurologische Erkrankungen äußern sich zu Beginn mit sehr ähnlichen Symptomen und es war oft und ist z. T. nur mit großem diagnostischem Aufwand und mit Hilfe invasiver Maßnahmen (u. a. Muskelbiopsie, Entnahme von Nervenwasser) möglich, zu einer befriedigenden Diagnose zu kommen.

Bei den ständig wachsenden Möglichkeiten der DNS-Diagnostik kann mittels einer einfachen Blutentnahme in der DNS der weißen Blutkörperchen die jeweilige Genveränderung nachgewiesen und so die Diagnose sichergestellt bzw.

eine Verdachtsdiagnose verworfen werden. Für die Betroffenen bedeutet dies eine erhebliche Verkürzung von diagnostischen Irrwegen, eine Reduzierung sinnloser und manchmal nicht ganz ungefährlicher diagnostischer Maßnahmen und die Möglichkeit für eine frühzeitig einsetzende Therapie.

Die Abgrenzung oder Differenzierung ähnlicher Krankheitsbilder (= Differentialdiagnostik) bedeutet aber auch für weitere Familienmitglieder die Möglichkeit, sich einer DNS-Untersuchung zu unterziehen. Die Diagnostik einer genetisch bedingten Krankheit zieht meist einen „Rattenschwanz“ von Problemen, auch für andere Familienmitglieder, nach sich, die anfangs oft nicht bedacht werden. Hier kann das Angebot einer Humangenetischen Beratung, die in enger Zusammenarbeit mit dem betreuenden Neurologen und/oder Hausarzt durchgeführt werden sollte, hilfreich sein.

3.4.2.2. Prädiktivdiagnostik

Die Genmutationen können durch die molekularen Untersuchungsmethoden nicht nur bei Personen, bei denen eine Heredo-Ataxie vorliegt, nachgewiesen werden, sondern es kann auch bei bisher nicht erkrankten Personen festgestellt werden, ob sie Träger einer Mutation sind, die eine Ataxie auslöst, oder nicht. Bedeutung hat diese Untersuchung vor allem bei erstgradig Verwandten (Kindern, Geschwistern) einer Person mit einer Heredo-Ataxie. Sowohl bei den gesunden Kindern eines Elternteiles, bei dem eine dominante Form der Heredo-Ataxien vorliegt, als auch bei den gesunden Geschwistern

von Personen, bei denen eine rezessive Form der Heredo-Ataxien vorliegt (ataxie-gefährdete Personen), kann vor dem möglichen Auftreten erster Symptome diese Genmutation gesucht werden. Diese Humangenetische Untersuchung von gesunden ataxie-gefährdeten Personen wird als präsymptomatische oder prädiktive Diagnostik bezeichnet (symptomos: griech. = Krankheitszeichen; prae: lat. = voran, voraus; dicere: lat. = zeigen, weisen; predict: engl. = vorher-sagen, weissagen). Diese Art der Vorhersageuntersuchung birgt große Probleme in sich, kann doch jetzt etwas über den weiteren Lebensver-

lauf vorhergesagt werden. Da zahlreiche psychische, aber auch datenschutzrechtliche Fragen mit einer Prädiktivdiagnostik verbunden sein können, darf diese Diagnostik nicht Bestandteil eines Routineverfahrens werden, sondern muss in eine Humangenetische Beratung eingebunden sein. In jedem Fall ist das Recht auf Wissen, aber auch das Recht auf Nicht-Wissen der ataxie-gefährdeten Person zu wahren.

Die Gründe für die Inanspruchnahme der Prädiktivdiagnostik sind vielseitig und meist psychischer Natur (nicht mit der Ungewissheit leben können) oder mehr praktischer Art (Berufsausbildung, Familienplanung etc.). Ein Hauptgrund, der ataxie-gefährdete Personen von der Prädiktivdiagnostik abhält, ist die Sorge, mit dem schlechten oder guten Ergebnis nicht zurechtzukommen.

3.4.2.3. Pränataldiagnostik

Auch vor der Geburt eines Kindes kann die DNS-Diagnostik durchgeführt werden (natus: lat. = Geburt). Um Zellen des ungeborenen Kindes zu gewinnen, müssen invasive Methoden der Pränataldiagnostik angewendet werden. Zur Auswahl stehen hier die frühe Gewebsentnahme vom Mutterkuchen (Chorionzottenbiopsie im ersten Schwangerschaftsdrittel = CVS I) in der 10.-12. Schwangerschaftswoche, die Fruchtwasserentnahme (transabdominale Amniocentese = TAC) ab der 15. Schwangerschaftswoche und die CVS II im zweiten Schwangerschaftsdrittel, meist kombiniert mit einer TAC. Das hauptsächliche Risiko bei diesen invasiven Verfahren besteht in der gelegentlichen Auslösung von Fehlgeburten (Abort); das Abortrisiko wird bei

der CVS I mit 3–5 %, bei der TAC mit 0,5–1 % und bei der kombinierten Methode CVS II + TAC mit 1–2 % angegeben.

Durch die DNS-Diagnostik aus Zellen des ungeborenen Kindes kann festgestellt werden, ob es Genträger für eine Heredo-Ataxie ist. Im Falle des vorgeburtlichen Nachweises der Mutation kann bei bestehender medizinischen Indikation ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.

Ein Schwangerschaftsabbruch ist jedoch nicht immer das Mittel der Wahl, zumal, wie z. B. im Fall der dominanten Heredo-Ataxien, der Krankheitsbeginn in der Mitte des Lebens liegt. Das heißt auch, dass ein völlig gesundes Kind geboren wird, das vielleicht erst nach 40 bis 50 Jahren erkranken wird. Die Beweggründe der Eltern für oder gegen eine Pränataldiagnostik sind recht unterschiedlich. Gerade die letztgenannten Überlegungen rechtfertigen für manche Eltern keine Pränataldiagnostik. Andere Eltern z. B. möchten ihrem Kind ersparen, was sie selbst mit ihrem betroffenen Elternteil erlebt haben, oder fühlen sich schuldig, eine krankheitsverursachende Erbanlage weitergegeben zu haben, und neigen zum Abbruch der Schwangerschaft.

Auch die Pränataldiagnostik soll im Rahmen einer Humangenetischen Beratung erfolgen, die Zeit und Raum bietet, alle Aspekte, das Für und Wider, abzuwägen. Ebenso wie die Prädiktivdiagnostik darf die Pränataldiagnostik der Heredo-Ataxien nicht im Rahmen von Routineuntersuchungen durchgeführt werden.



3.4.2.4. Präimplantationsdiagnostik

Die Präimplantationsdiagnostik stellt eine spezielle Form der Pränataldiagnostik dar. Hierbei erfolgt die Befruchtung der Eizelle außerhalb des Mutterleibes („im Reagenzglas“, lat. *in vitro*). Durch die hormonelle Stimulation des Regelzyklus der Frau kann eine Eizellentnahme aus den Eierstöcken mittels Bauchspiegelung (Laparoskopie) erfolgen. Die Spermien des Mannes werden *in vitro* hinzugefügt und im ersten Entwicklungsstadium des Embryos (4- bis 8-Zellstadium) wird eine embryonale Zelle für die genetische Untersuchung entnommen. Der Embryo wird je nach dem Ergebnis der Untersuchung (Nachweis oder Ausschluss der verantwortlichen Mutation) in die Gebärmutter eingepflanzt oder verworfen.

Dieses Verfahren ist zwar mit einer hohen Belastung durch die Voruntersuchungen bei der Frau und die nicht immer erfolgreiche Einpflanzung des Embryos in die Gebärmutter gekennzeichnet, stellt jedoch keine „Schwangerschaft auf Probe“ dar und erspart somit den auch psychisch nicht immer leicht zu verarbeitenden Schwangerschaftsabbruch. Rechtlich ist die Präimplantationsdiagnostik in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz verboten.

3.4.2.5. Polkörperdiagnostik

Die Polkörperdiagnostik greift früher als das Embryonenschutzgesetz und bezieht sich auf die Untersuchung von Teilen der befruchteten Eizelle, nicht des Embryos. Wie bei der Präimplantationsdiagnostik erfolgt die Befruchtung *in vitro*. Vor der Verschmelzung der Zellkerne von Ei- und Samenzelle vollendet die Eizelle ihre Reifeteilung und stößt dabei ihr überschüssiges genetisches Material als sog. Polkörper aus. Diese Polkörper können genetisch untersucht werden.

Daraus erhält man durch Rückschluss die Information, ob die DNS, die die Mutter dem Embryo mitgegeben hat, die krankheitsverursachende Mutation trägt oder nicht, und kann entscheiden, ob die befruchtete Eizelle in die Gebärmutter eingepflanzt werden soll. Die Einschränkung dieser Untersuchung liegt in der Begrenzung der Aussagefähigkeit nur für das mütterliche Erbmaterial, da die Polkörper lediglich aus der Eizelle stammen. Die Frage, ob der Vater die Mutation weitergetragen hat, kann damit nicht beantwortet werden.

3.4.2.6. Bevölkerungsscreening

Im Rahmen von Routineuntersuchungen bestimmter Bevölkerungsgruppen, z. B. bei betriebsärztlichen Untersuchungen, könnten die neuen Methoden der DNS-Diagnostik Anwendung finden und sowohl zur Stigmatisierung gesunder ataxie-gefährdeter Personen als auch zu deren Diskriminierung beitragen. So könnte ihnen der Arbeitsplatz oder eine Lebensversicherung mit dem Hinweis verweigert werden, dass sie in ein paar Jahren an einer Heredo-Ataxie erkranken werden und dann dem Arbeitgeber nicht mehr zur Verfügung stehen oder aber dass sie ein nicht-versicherbares Risiko darstellen.

Ein genetisches Bevölkerungsscreening [to screen: engl. = (durch-)sieben] darf es nicht geben. Die Entscheidung zur Inanspruchnahme genetischer Untersuchungen muss die individuelle Entscheidung der umfassend informierten Person selbst sein, unabhängig von der Meinung und den Wünschen Dritter.

3.4.3. Stellung der DHAG zur molekulargenetischen Diagnostik

3.4.3.1. Richtlinien der DHAG

Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft hat die Probleme und Gefahren, die mit der DNS-Diagnostik in Bezug auf Prädiktiv- und Pränataldiagnostik verbunden sind, frühzeitig erkannt und auf der Mitgliederversammlung am 8.4.1995 „Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von dominanten Heredo-Ataxien“ verabschiedet.

Die Kerngedanken dieser Richtlinien sind folgende:

- Einbindung der DNS-Diagnostik in eine Humangenetische Beratung.
- Eigene Entscheidung der umfassend informierten, volljährigen ataxie-gefährdeten Person zur Prädiktivdiagnostik nach einem angemessenen Zeitraum.
- Psychische Unterstützung der ataxie-gefährdeten Person, möglichst durch einen Psychotherapeuten, zumindest aber durch den genetischen Berater und eine selbst zu wählende Vertrauensperson.
- Jederzeit Rücktrittsrecht von der Untersuchung.
- Angebot von Hilfen und Unterstützung, auch über den Zeitpunkt der Ergebnismitteilung hinaus.
- Klärung des Genträgerstatus des ataxie-gefährdeten Elternteiles vor einer Pränataldiagnostik.
- Angebot einer Humangenetischen Beratung auch bei der Differentialdiagnostik bereits erkrankter Personen.

- Bei Entscheidung zur Pränataldiagnostik sinnvollerweise Abbruch der Schwangerschaft im Fall des Nachweises der Mutation bei einem ungeborenen Kind (im Falle des Austragens der Schwangerschaft hätte das Kind nicht mehr die Möglichkeit, selbst zu entscheiden, ob es eine DNS-Untersuchung wünscht). Die Untersuchung eines Fötus stellt ein zusätzliches Risiko einer Fehlgeburt oder möglicherweise einer Fehlbildung dar. Die werdende Mutter darf jedoch, falls sie nach erfolgter pränataler Diagnostik eine andere Entscheidung trifft, nicht zum Schwangerschaftsabbruch gezwungen werden.

Auf Initiative der DHAG wurden auf europäischer Ebene, unter Schirmherrschaft der Euro-Ataxia, analoge Richtlinien erarbeitet. Auch diesen gemeinsam erarbeiteten Richtlinien in Bezug auf rezessive Ataxie-Formen schließt sich die DHAG an:

Gesunde Kinder sollen nicht genetisch untersucht werden. Dies sollte erst in einem Alter erfolgen, in dem die Kinder die Bedeutung dieser Untersuchung verstehen und selbst eine Entscheidung treffen können. Wenn die genetische Untersuchung z. B. im Teenageralter für die weitere Lebens- und Berufsplanung Bedeutung erlangt, kann unter Beachtung der o. g. Richtlinien für dominante Ataxien die DNS-Diagnostik erfolgen.



3.4.3.2. Standpunkte der DHAG

Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft begrüßt die Fortschritte der Humangenetik auf molekularem Gebiet. Zum Einen werden hierdurch neue diagnostische Möglichkeiten geschaffen, die als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zu einer definitiven Diagnose führen. Zum Anderen werden durch die Kenntnisse über die Struktur der Gene und die von ihnen kodierten Proteine sowie die damit verbundenen Kenntnisse über Vorgänge des Lebens neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Entstehung von Heredo-Ataxien gewonnen, die eines Tages zu einer Heilung oder der Verhinderung des Auftretens der Heredo-Ataxien führen werden.

Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft sieht aber auch die Gefahren, die durch die Molekulargenetik entstehen können, die den genetisch „gläsernen Menschen“ möglich macht. Die DHAG setzt sich mit ihren „Richtlinien“ und durch ihre Mitarbeit in den entsprechenden Gremien, wie dem „Arbeitskreis Selbsthilfegruppen und Humangenetiker“, mit den Problemen der Gendiagnostik auseinander und tritt für den Schutz des menschlichen Lebens – behindert oder nicht-behindert – ein.

Die DHAG achtet die einzelne Persönlichkeit und ihre Rechte auf individuelle Meinungsäußerung und Handlungsweisen, solange diese nicht die Interessen Dritter berühren. Die DHAG tritt für die individuelle Entscheidungsfreiheit jeder Person in Bezug auf Prädiktiv- und Pränataldiagnostik ein, die jedoch nur bei umfassendem Informiertsein eine freie Entscheidung sein kann. Sie begrüßt daher die „Leitlinien Genetischer Beratung“ des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e. V.

Die DHAG wendet sich entschieden gegen jede Art von Missbrauch der Gentechnik und gegen jede Bevormundung durch Dritte, die genetische Untersuchungen verlangen. Sie tritt energisch gegen ein Screening von Bevölkerungsgruppen auf und verurteilt die Stigmatisierung und Diskriminierung sowohl gesunder Träger eines krankheits verursachenden Gens als auch bereits Erkrankter.

Im Zusammenhang mit der Aufdeckung der Mechanismen, die zur Entstehung von Ataxien führen, dürfen nach Meinung der DHAG nur solche Versuche am Menschen durchgeführt werden, die für die Person ungefährlich sind und in die diese Person nach einem vorangegangenen ausführlichen Informationsgespräch eingewilligt hat. Versuche an nicht einwilligungsfähigen Personen werden von der DHAG verurteilt und abgelehnt. Im Zusammenhang mit der Ataxie-Forschung werden Tierversuche gegenwärtig noch als unabdingbar gesehen; diese sind jedoch nach den Regeln des Tierschutzes für die Versuchstiere so wenig belastend wie möglich durchzuführen.

In der Hoffnung auf eine kausale Therapie der Heredo-Ataxien unterstützt die DHAG ethisch vertretbare Forschungen auf diesem Gebiet finanziell und logistisch, was auch in der Verleihung des Heredo-Ataxie-Preises seinen Niederschlag findet.

4. Das zentrale und periphere Nervensystem

4.1. Anatomie

Udo Rüb, Thomas Deller

Bei den Ataxie-Erkrankungen kommt es in ausgewählten und nicht selten in mehreren Bereichen des Zentralen (ZNS) und Peripheren Nervensystems (PNS) zu einem Untergang von Nervenzellen und zu einer Beschädigung ihrer Fortsätze (= Neurodegeneration).

Zum besseren Verständnis der funktionellen Konsequenzen und klinischen Symptome, die sich aus diesen neurodegenerativen Veränderungen ergeben, ist es daher sinnvoll, den Bau und die Funktion des menschlichen ZNS und PNS zu betrachten.

4.1.1. Zentrales Nervensystem (ZNS)

Im menschlichen Nervensystem werden zwei Typen von Zellen unterschieden: Nervenzellen und Gliazellen. Die Nervenzellen sind die eigentlichen Funktionseinheiten des menschlichen Nervensystems. Sie erhalten über ihre Fortsätze (= Dendriten) Informationen von anderen Nervenzellen, verarbeiten diese und leiten sie über ihren Hauptfortsatz (= Axon) und die Endknöpfchen (= Synapsen) (Abbildung 18) an andere Nervenzellen weiter. Gliazellen hingegen können Stützfunktionen übernehmen, dem Stoffaustausch oder dem Abbau von krankhaftem Material dienen oder die Axone von Nervenzellen mit einer Umhüllung versehen, die aus Fetten und Proteinen besteht (= Myelinscheide oder Markscheide) (Abbildung 19). Diese Myelinscheiden ermöglichen den Nervenzellen eine schnelle Weiterleitung von Informationen.

Das menschliche ZNS gliedert sich in das Gehirn und das Rückenmark. Bei der Betrachtung mit bloßem Auge kann man am menschlichen Gehirn und Rückenmark grau (= Graue Substanz) und weiß (= Weiße Substanz) erscheinende Bereiche erkennen (Abbildungen 21, 24, 26).

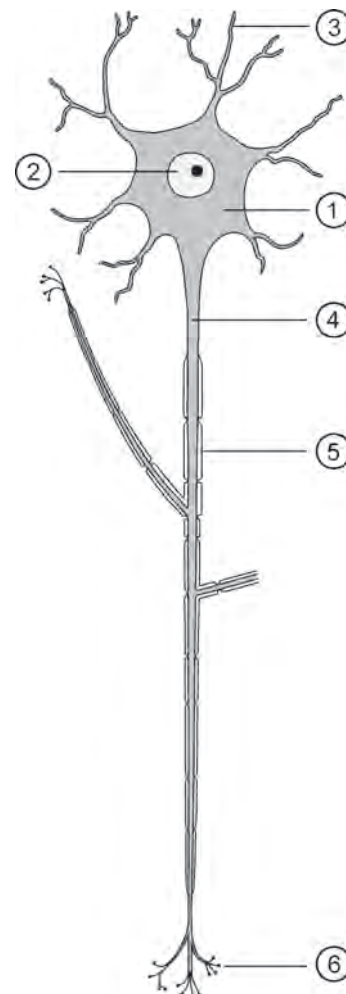


Abb. 18: Schematisierte Darstellung einer Nervenzelle des Menschen

(1 – Zellkörper; 2 – Zellkern; 3 – Fortsatz: Dendrit; 4 – Hauptfortsatz: Axon; 5 – Markscheide: Myelinscheide; 6 – Endknöpfchen: Synapse)

Die Graue Substanz besteht hauptsächlich aus den Nervenzellen und bildet die Rindenabschnitte des Gehirnes, die darunter befindlichen Kerne (= Nuclei) und die Vorder-, Hinter- und Seitenhörner des Rückenmarks.

Die Weiße Substanz wird von Faserbahnen aufgebaut. Ihr weißliches Erscheinungsbild ist auf den hohen Fettgehalt der Markscheiden der Axone zurückzuführen, die in diesen Faserbahnen verlaufen (Abbildungen 21, 24, 26).

Am Gehirn wird zwischen dem Vorderhirn (= Endhirn + Zwischenhirn) und dem Kleinhirn unterschieden (Abbildungen 20-23). Das Endhirn besteht aus einer linken und rechten Endhirnhemisphäre, zwischen denen das Zwischenhirn liegt. An das Zwischenhirn schließt sich unten der Hirnstamm an (= Mittelhirn + Brücke + verlängertes Mark).

Die Endhirnhemisphären werden von den Stirn-, Schläfen-, Scheitel- und Hinterhauptslappen aufgebaut (Abbildungen 20-22). In den Rindengebieten des Endhirnes befinden sich unter anderem die Sprachzentren, die sensorischen Rindenfelder, die für das Körpergefühl, das Hören und das Sehen zuständig sind, die motorischen Rindenfelder der "Willkürmotorik" oder "Pyramidalmotorik", die an der willkürlichen Steuerung von Körper- und Augenbewegungen beteiligt sind, sowie Zentren, die für Lernen, Gedächtnisbildung, Erinnern und höhere geistige Leistungen zuständig sind (Abbildungen 20-22, 28, 29).

In der Tiefe der vorderen Abschnitte des Endhirnes (Abbildung 21) liegen die Kerne des basalen Vorderhirns (z. B. Meynertscher Basalkern), die zum sogenannten „limbischen System“ gehören und entscheidend zum Lernen, zur Gedächtnisbildung und zum Erinnern beitragen. An die Kerne des basalen Vorderhirns schließen sich dann die Basal- oder Stamm-

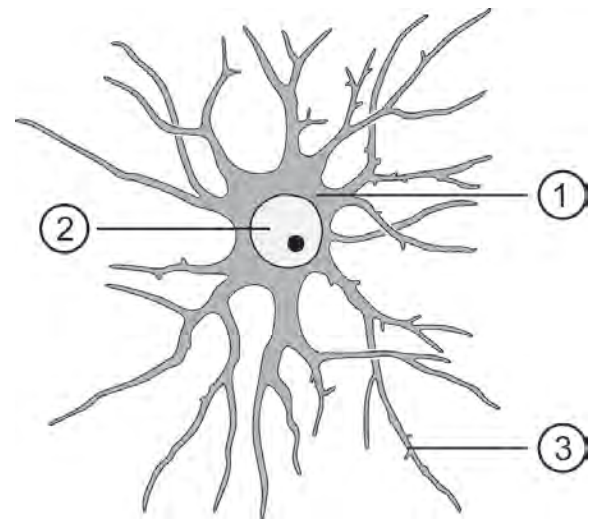


Abb. 19: Schematisierte Darstellung einer Gliazelle des Menschen: Astrozyt
(1 – Zellkörper; 2 – Zellkern; 3 – Fortsatz)

ganglien mit dem voluminösen Streifenkörper (= Striatum) und dem Pallidum an, die beide sehr wichtige Komponenten in den Regelkreisen der unwillkürlichen Motorik (= Extrapyramidalmotorik) darstellen. Auf die Basalganglien folgt schließlich der Thalamus. Dieser sorgt zusammen mit den motorischen Feldern der Endhirnrinde, spezifischen Kernen des Hirnstammes (= präzerebellären Kernen) und dem Kleinhirn für die Feinabstimmung geplanter Körperbewegungen und bestimmter Augenbewegungen. Zudem ist der Thalamus an der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Schlafablaufes, der Wachheit und der Aufmerksamkeit beteiligt. Da der Thalamus zudem alle aus dem Körperinneren und der Umwelt eintreffenden sensorischen Informationen an die sensorischen Felder der Endhirnrinde weiterleitet, wird er auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet (Abbildung 29).

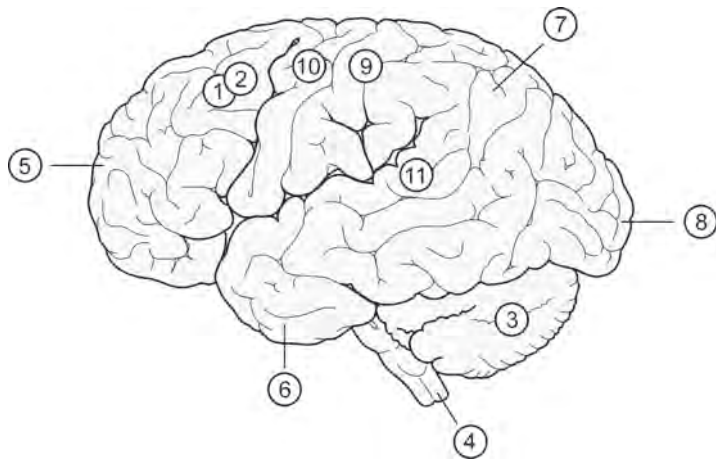


Abb. 20: Seitliche Ansicht des Gehirnes eines Menschen

mit der Endhirnhemisphäre (1), der Endhirnrinde (2), dem Kleinhirn (3) und dem Hirnstamm (4) (5 - Stirnlappen; 6 - Schläfenlappen; 7 - Scheitellappen; 8 - Hinterhauptslappen; 9 - Endhirnrindenfeld für das Körpergefühl; 10 - Endhirnrindenfeld für die Willkürmotorik; 11 - Endhirnrindenfeld für das Hören)

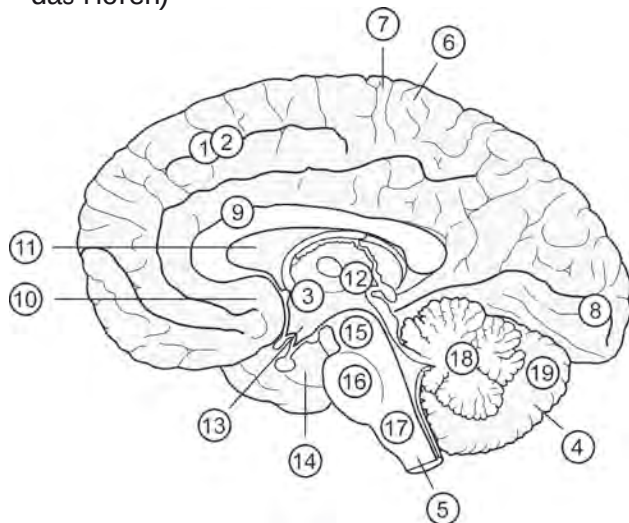


Abb. 21: Mediale Ansicht des Endhirnes eines Menschen

mit der Endhirnhemisphäre (1), der Endhirnrinde (2), dem Zwischenhirn (3), dem Kleinhirn (4) und dem Hirnstamm (5) (6 - Endhirnrindenfeld für das Körpergefühl; 7 - Endhirnrindenfeld für die Willkürmotorik; 8 - Endhirnrindenfeld für das Sehen; 9 - weiße Substanz: Balken; 10 - Kerne des basalen Vorderhirns; 11 - Stammganglien: Striatum + Pallidum; 12 - Thalamus; 13 - Hypothalamus; 14 - Ammonshorn und Mandelkern; 15 - Mittelhirn; 16 - Brücke; 17 - Verlängertes Mark; 18 - Kleinhirn: Wurm; 19 - Kleinhirn: Hemisphäre). Die mit 10 bis 14 bezeichneten Komponenten sind in den tiefen Regionen des Gehirns gelegen.

Unterhalb des Thalamus ist der Hypothalamus gelegen (Abbildung 21). Der Hypothalamus ist an der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus und des Schlafablaufes mitbeteiligt und stellt ein wichtiges übergeordnetes Steuerzentrum für den Hormonhaushalt und das autonome System dar, das die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und die Eingeweidefunktionen (Atmung, Verdauung, Herzkreislaufaktivität, Körpertemperatur) reguliert.

In der Tiefe des Schläfenlappens finden sich weitere wichtige Komponenten des limbischen Systems (= Mandelkern + Ammonshorn) (Abbildungen 21, 22). Der Mandelkern ist in entscheidendem Maße an der Steuerung emotionaler und affektiver Prozesse, des Antriebs und der Motivation beteiligt, während dem Ammonshorn eine sehr wichtige Rolle beim Lernen, bei der Gedächtnisbildung und beim Erinnern zukommt.

Im Mittelhirn finden sich drei wichtige Kerngebiete im Dienste der Extrapiramidalmotorik: Roter Kern (= Nucleus ruber), Subthalamischer Kern (= Nucleus subthalamicus), Schwarze Substanz (= Substantia nigra) (Abbildung 21).

An der unteren Oberfläche des Stirnlappens und an der Vorderseite des Hirnstammes sind die Hirnnerven zu erkennen. Diese treten, mit Ausnahme derjenigen Hirnnerven, die aus der Netzhaut des Auges und dem Riechorgan der Nase kommen und die für das Sehen bzw. Riechen zuständig sind, im Bereich des Hirnstammes aus dem ZNS aus bzw. in dieses ein (Abbildung 22).

Die im Bereich des Hirnstammes austretenden bzw. eintretenden Hirnnerven stehen mit den sogenannten „Hirnnervenkernen“ in Verbindung. Diese sind über die ganze Länge des Mittelhirns, der Brücke und des verlängerten Marks verstreut (Abbildungen 21, 22) und

dienen zusammen mit ihren Hirnnerven folgenden Funktionen: Augenbewegungen, Mimik, Kauen und Schlucken, Übermittlung von Informationen bezüglich Berührung, Druck, Temperatur und Schmerz am Kopf und im Gesicht, Geschmack, Speichelsekretion, Hören, Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes, Halte- und Stützmechanismen, Verdauung, Atmung, Herzkreislaufaktivität, Zungenbewegungen. Die Aktivität der Hirnnervenkerne wird von den Zentren der sogenannten „retikulären Formation“ koordiniert. Diese liegen zwischen den Hirnnervenkernen und sind ebenfalls an der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Schlafablaufes, der Wachheit und der Aufmerksamkeit beteiligt.

Die präzerebellären Kerne erstrecken sich über die gesamte Länge des Mittelhirnes, der Brücke und des verlängerten Marks. Diese Kerne des Hirnstammes leiten die Informationen an das Kleinhirn weiter, die aus der Endhirnrinde und dem Rückenmark kommen und die das Kleinhirn für die Feinabstimmung von Körper- und Augenbewegungen benötigt.

Die Graue Substanz des Rückenmarks gliedert sich in das Vorder-, Hinter- und Seitenhorn (Abbildung 26). Im Vorderhorn finden sich motorische, im Hinterhorn sensorische und im Seitenhorn autonome Nervenzellen. Die motorischen Nervenzellen des Rückenmarks stehen unter der Kontrolle übergeordneter Zentren der willkürlichen und unwillkürlichen Motorik und die autonomen Nervenzellen unter der Kontrolle übergeordneter Zentren des autonomen Systems. Diese Kontrolle wird über lange absteigende Faserbahnen vermittelt. Über die Axone, die von den motorischen und autonomen Nervenzellen des Rückenmarks ausgehen, wird die Aktivität der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur, der Eingeweide, Gefäße und Drüsen gesteuert. Die sen-

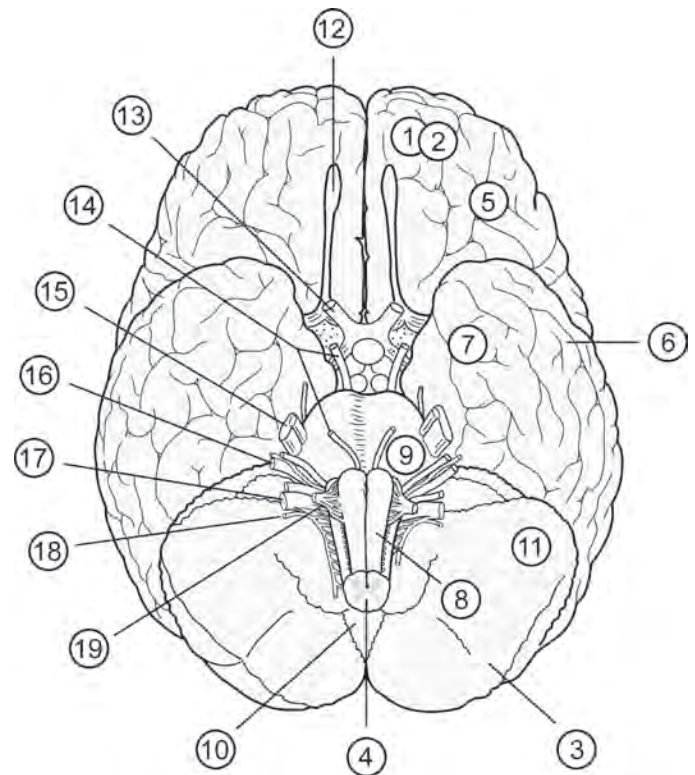


Abb. 22: Ansicht des Gehirnes eines Menschen von unten

mit den Endhirnhemisphären (1), der Endhirnrinde (2), dem Kleinhirn (3) und dem Hirnstamm (4) (5 – Stirnlappen; 6 – Schläfenlappen; 7 – Ammonshorn und Mandelkern; 8 – Brücke; 9 – Verlängertes Mark; 10 – Kleinhirn: Wurm; 11 – Kleinhirn: Hemisphäre; 12 – Riechnerv; 13 – Sehnerv; 14 – Hirnnerven für Augenbewegungen; 15 – Hirnnerv für das Kauen und die Übermittlung von Berührungs-, Temperatur- und Schmerzreizen an Kopf und Gesicht; 16 – Hirnnerv für die Mimik, Speichelsekretion und den Geschmack; 17 – Hirnnerv für das Hören, das Gleichgewicht, Halte- und Stützmechanismen; 18 – Hirnnerven für den Geschmack, die Steuerung des Schluckaktes, der Verdauung, der Atmung und der Herzkreislaufaktivität; 19 – Hirnnerv für die Steuerung von Zungenbewegungen). Die mit 7 bezeichnete Komponente ist in den tiefen Regionen des Gehirnes gelegen.

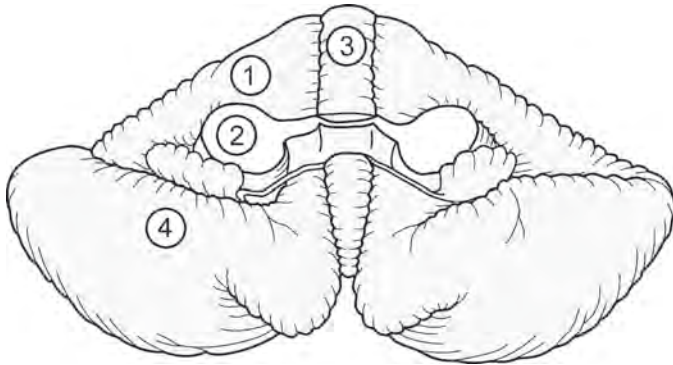


Abb. 23: Ansicht des Kleinhirns von vorne
(1 – Kleinhirnrinde; 2 – Kleinhirnstiele; 3 – Kleinhirnwurm; 4 – Kleinhirnhemisphäre)

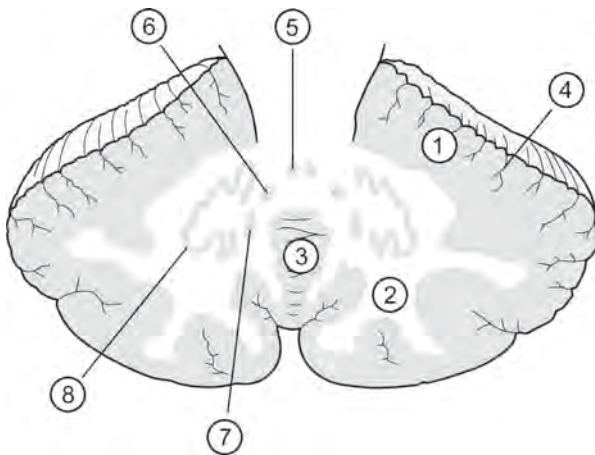


Abb. 24: Ansicht des aufgeschnittenen Kleinhirns von vorne
(1 – Kleinhirnrinde; 2 – weiße Substanz; 3 – Kleinhirnwurm; 4 – Kleinhirnhemisphäre; 5 – Dachkern; 6 – Kugelkern; 7 – Propfkern; 8 – Zahnkern)

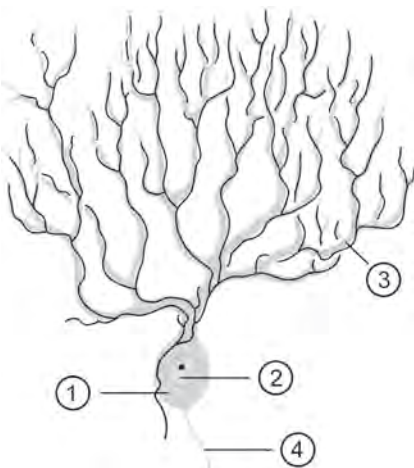


Abb. 25: Schematisierte Darstellung einer typischen Purkinjezelle des Kleinhirns
(1 – Zellkörper; 2 – Zellkern; 3 – Fortsätze: Dendritenbaum; 4 – Hauptfortsatz: Axon)

sensorischen Informationen aus der Umwelt und dem Körperinneren erreichen das ZNS über die Axone, die an den sensorischen Nervenzellen des Rückenmarks enden. Die Axone der sensorischen Nervenzellen des Rückenmarks, die in langen aufsteigenden Bahnen verlaufen, sorgen dafür, dass die sensorischen Informationen an die übergeordneten sensorischen Zentren des Hirnstamms, des Thalamus und der Endhirnrinde weitergeleitet werden. Die genannten langen absteigenden und aufsteigenden Faserbahnen verlaufen in der Weißen Substanz des Rückenmarks, welche die Graue Substanz des Rückenmarks umgibt (Abbildungen 27-29).

Das Kleinhirn (= Zerebellum) ist über die Kleinhirnstiele mit dem Hirnstamm verbunden und gliedert sich in einen mittleren Abschnitt (= Wurm) und zwei seitliche Abschnitte (= Hemisphären). Das Kleinhirn wird ebenfalls von einer Rinde überzogen (Abbildungen 21-24), die die für das Kleinhirn charakteristischen „Purkinjezellen“ beherbergt (Abbildung 25). In der Tiefe des Kleinhirns finden sich, umgeben von Faserbahnen der Weißen Substanz, die vier Kleinhirnkern (= Dachkern – Nucleus fastigii; Kugelkern – Nucleus globosus; Propfkern – Nucleus emboliformis; Zahnkern – Nucleus dentatus) (Abbildung 24).

4.1.2. Peripheres Nervensystem (PNS)

Zu den wichtigsten Bestandteilen des PNS gehören die peripheren Nerven.

In ihnen verlaufen die Axone, die von den motorischen und autonomen Nervenzellen des Rückenmarks ausgehen, und die Axone, die an den sensorischen Nervenzellen des Rückenmarks enden (Abbildungen 27, 29).

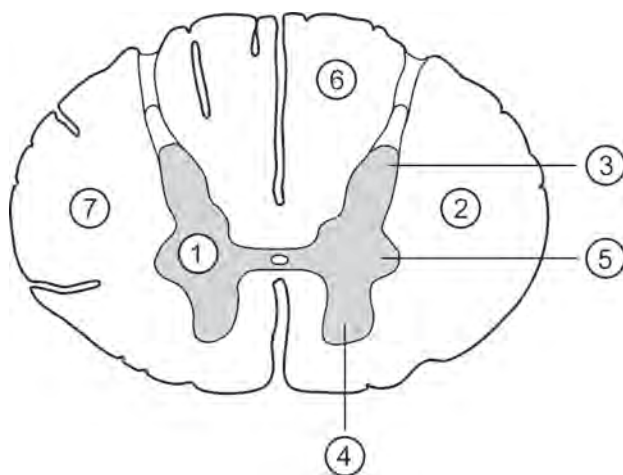


Abb. 26: Schematisierte Darstellung eines Querschnitts durch das Rückenmark

(1 - Graue Substanz; 2 - Weiße Substanz; 3 - Vorderhorn; 4 - Hinterhorn; 5 - Seitenhorn; 6 - Lange aufsteigende sensorische Bahnen; 7 - Lange absteigende motorische Bahnen)

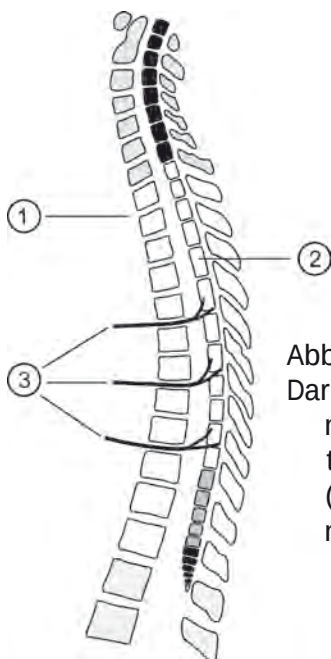


Abb. 27: Schematisierte Darstellung des Rückenmarks mit den austretenden und eintretenden peripheren Nerven

(1 - Wirbelsäule; 2 - Rückenmark; 3 - Periphere Nerven)



Abb. 28: Schematisierte Darstellung der langen absteigenden Leitungsbahn

für die Willkürmotorik: Pyramidenbahn (1 - Endhirnrindenfeld für die Willkürmotorik; 2 - Hirnstamm; 3 - Lange absteigende Bahnen des Rückenmarks)

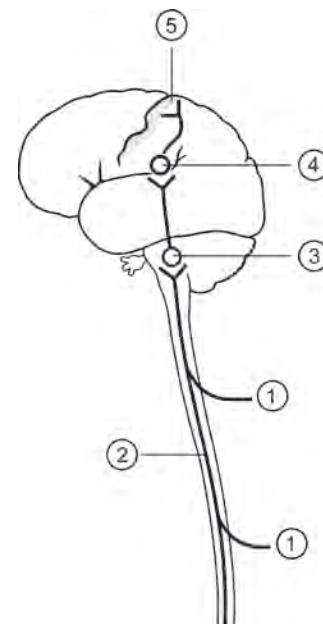


Abb. 29: Schematisierte Darstellung der langen aufsteigenden Leitungsbahn

für die Berührungsempfindung: (1 - Periphere Nerven; 2 - Lange aufsteigende Bahnen des Rückenmarks; 3 - Hirnstamm; 4 - Thalamus; 5 - Endhirnrindenfeld für das Körpergefühl)

4.2. Physiologie

Udo Rüb, Thomas Deller

Die Informationsverarbeitung geschieht beim Menschen in spezialisierten und strukturell getrennten Systemen (z. B.: motorische Systeme, Riechsystem, Systeme für das Körpergefühl, Sehsystem, Hörsystem, Gleichgewichtssystem, System zur Steuerung der Augenbewegungen, autonomes System, limbisches System). Diese Systeme erstrecken sich über weite Bereiche des ZNS und PNS und bestehen aus langen auf- oder absteigenden Leitungsbahnen oder komplexen Regelkreisen, in denen funktionell zusammengehörige Komponenten der Grauen und Weißen Substanz miteinander verschaltet sind (Abbildungen 28, 29).

Neben der klinischen Untersuchung und umschriebenen Gewebeentnahmen (z. B. Nervenbiopsie) stehen vielfältige radiologische Methoden (z. B. Computertomographie, Kernspintomographie) und funktionelle Verfahren (z. B. evozierte Potenziale, Audiometrie, Elektrookulographie, Elektroneurographie, Elektroretinographie, Perimetrie, Posturographie, Videofluoroskopie, testpsychologische Untersuchungsverfahren) zur Verfügung, die eine routinemäßige Überprüfung der strukturellen bzw. funktionellen Unversehrtheit dieser Systeme und einzelner ihrer Komponenten gestatten.

Durch zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen ist es gelungen, einen besseren Einblick in den klinischen Verlauf der Ataxie-Erkrankungen und die degenerativen Veränderungen zu gewinnen, die sich bei diesen neurologischen Erkrankungen entwickeln können. Daher können viele der resultierenden Krankheitszeichen mit degenerativen Veränderungen in bestimmten

Bereichen des ZNS und/oder PNS erklärt werden:

- Unkoordiniertheit von Gang, Stand und Extremitätenbewegungen = Ataxie: Kleinhirn (Rinde und Kerne) und Kleinhirnstiele – Thalamus – präzerebelläre Kerne des Hirnstammes – aufsteigende sensorische Bahnen des Rückenmarks – periphere Nerven
- Ungenaue Zielbewegungen und Zittern bei aktiven Bewegungen: Kleinhirn (Rinde und Kerne) und Kleinhirnstiele – Thalamus – präzerebelläre Kerne des Hirnstammes
- Stürze: Thalamus – präzerebelläre Kerne des Hirnstammes – Hirnnervenkerne und Hirnnerv, die der Gleichgewichtssteuerung dienen
- Störungen der Augenbewegungen: Kleinhirn (Rinde und Kerne) und Kleinhirnstiele – Thalamus – Hirnnervenkerne und Hirnnerven, die den Augenbewegungen und der Gleichgewichtssteuerung dienen – präzerebelläre Kerne des Hirnstammes
- Sprechstörungen = Dysarthrie: Kleinhirn (Rinde und Kerne) und Kleinhirnstiele – Thalamus – präzerebelläre Kerne des Hirnstammes
- Schluckstörungen = Dysphagie: Hirnnervenkerne und Hirnnerven, die dem Kauen und dem Schluckakt dienen
- Pyramidalmotorische Störungen (gesteigerte Reflexe; Spastik = Muskelsteifigkeit; Muskelschwäche; Zeichen von Babinski): Motorische Felder der Endhirnrinde



- Extrapyramidalmotorische Störungen (Dystonie = anhaltende Muskelverkrampfungen; Parkinsonismuszeichen: Ruhetremor = Zittern in Ruhe, Akinesie = Bewegungsunfähigkeit, Rigidity = Starre der Muskulatur): Pallidum – Nucleus subthalamicus – Substantia nigra
- Gestörtes Sehvermögen (Farbsehstörungen, verminderte Sehschärfe, Gesichtsfeldausfälle): Auge – Thalamus
- Störungen des Berührungs-, Temperatur- und Schmerzempfindens: Thalamus Hirnnervenkerne und Hirnnerven, die dem Körpergefühl dienen – aufsteigende, sensorische Bahnen des Rückenmarks – periphere Nerven
- Missempfindungen = Dysästhesien: periphere Nerven
- Gleichgewichtsstörungen: Kleinhirn (Rinde und Kerne) und Kleinhirnstiele – Hirnnerv und Hirnnervenkerne, die der Gleichgewichtssteuerung dienen
- Störungen des Hörvermögens: Hirnnervenkerne, die dem Gehör dienen
- Verlust von Reflexen an den Extremitäten: Motorische Nervenzellen des Rückenmarks – periphere Nerven
- Schwäche und Rückbildung der Muskeln von Rumpf und Extremitäten: Motorische Nervenzellen des Rückenmarks – periphere Nerven
- Gestörte Mimik: Hirnnervenkern und Hirnnerv, der die mimische Muskulatur steuert
- Schwäche und Rückbildung der Zungenmuskulatur: Hirnnervenkern und Hirnnerv, der die Zunge steuert
- Gedächtnisstörungen: Ammonshorn
- Aufmerksamkeitsstörungen: Thalamus – retikuläre Formation des Hirnstammes
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und des Schlafablaufes: Thalamus – retikuläre Formation des Hirnstammes

Danksagung:

Wir danken dem Georg Thieme Verlag, Stuttgart, für die Genehmigung, die Abbildungen 18 bis 29 übernehmen zu dürfen.

(aus: Kahle/Frotscher: Taschenatlas der Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane, 9. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005)

4.3. Diagnostische Möglichkeiten

Hans-Peter Vogel

4.3.1. Klinische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung beginnt wie jede ärztliche Untersuchung zunächst mit dem Gespräch über den Verlauf der Erkrankung und die derzeitigen Beschwerden (Anamnese). Dieses Gespräch dient neben der Kontaktaufnahme dem Sammeln wesentlicher Informationen über das Krankheitsbild. Beschwerdebild und Verlaufsdynamik (langsam progredient oder schubweise verlaufend) sowie der Erbgang grenzen die weiter abzuklärenden Erkrankungen bereits wesentlich ein. Die Erhebung der Vorgeschichte klingt zunächst einfach, ist aber doch ein wesentlicher Teil ärztlicher Kunst, da die richtigen Fragen nur der stellen kann, der die zur Diskussion stehenden Krankheitsbilder gut kennt.

Die eigentliche körperliche Untersuchung schließt sich dann an, wobei der Schwerpunkt auf der neurologischen Untersuchung liegt. Daneben ist aber auch auf Zeichen der Erkrankung anderer Systeme zu achten (Hautveränderungen, Gefäßveränderungen an Augen und Ohren, Hinweise auf eine Herzerkrankung).

Aufgabe der eigentlichen neurologischen Untersuchung ist eine Überprüfung der Funktionstüchtigkeit des Nervensystems, beginnend mit einfachen Mitteln. Man beginnt üblicherweise zunächst mit der Testung der Funktionsfähigkeit der Hirnnerven, d. h. Funktionstüchtigkeit des Riechvermögens, des Sehens, der Augenbeweglichkeit, des Gefühls im Gesicht und der Mundhöhle sowie der Kraftverhältnisse der Muskulatur im Schädelbereich (im wesentlichen mimische

Muskulatur und Kaumuskulatur). Es folgt die Überprüfung von Gleichgewichtssinn, Hörorgan sowie Sprech- und Schluckfunktion. Dem schließt sich eine Überprüfung der motorischen Funktionen der Extremitäten und des Rumpfes an, insbesondere die Überprüfung der Kraftverhältnisse und der Muskeleigenreflexe. Diese Untersuchung erfolgt mittels eines Schlages mit dem Reflexhammer auf die Sehnen verschiedener Muskeln, sodass es zu einem Dehnungsreiz der Muskulatur kommt, welcher reflektorisch dann zu einer Kontraktion desselben Muskels führt. Dieser Reflexbogen wird im Rückenmark verschaltet.

Die Nichtauslösbarkeit spricht für eine Schädigung in diesem Bereich. Seine Enthemmung (abnorm lebhafte Reflexe) weist auf eine Schädigung der von höheren Zentren kommenden Regulation dieses Reflexbogens hin. Die Reflexe geben zusammen mit der Kenntnis der Kraftverhältnisse und evtl. zusätzlich bestehenden Gefühlsstörungen wesentliche Informationen über die Art der nervalen Funktionsstörung. Es folgt eine Überprüfung der Sensibilität und der Koordination.

Die Koordinationsprüfung ist bei den Ataxie-Erkrankungen von besonderer Bedeutung. Es ist zu überprüfen, inwieweit Stand- und Gehfähigkeit beeinträchtigt sind und wie es sich mit der Geschicklichkeit der Extremitäten verhält. Zu diesem Zweck wird der Patient aufgefordert, zunächst die Arme auszustrecken, dann mit dem Finger auf die Nase zu zeigen. Die korrespondierende Prüfung an den Beinen besteht darin, mit



4.3.2. Elektrophysiologie

der Ferse vom Knie am Schienbein herunterzufahren. Aus diesen Prüfungen lässt sich, insbesondere im Zusammenhang mit evtl. zusätzlich bestehenden Gefühlsstörungen, klären, ob die Koordinationsstörung im wesentlichen auf einer Erkrankung des Kleinhirns beruht, oder darauf, dass das Kleinhirn wegen einer zusätzlichen Störung nicht die nötigen Informationen aus der Peripherie bekommt.

Bei den Heredoataxien liegt der Schwerpunkt der Untersuchung zunächst auf der Überprüfung der Kleinhirnfunktionen (Koordination der Motorik, insbesondere im Bereich von Blickmotorik, Sprechmotorik und Extremitätenmotorik). Darüber hinaus ist zu klären, ob über das Kleinhirn hinaus zusätzliche nervale Systeme betroffen sind, wie z. B. das sensible System und das eigentliche motorische System in seinen zentralen (Gehirn- und Rückenmark) und peripheren (außerhalb des Rückenmarks gelegenen Nerven-kabel mit ihren Verzweigungen bis in die Muskulatur und die Haut) Anteilen.

Die elektrophysiologischen oder auch neurophysiologischen Untersuchungsverfahren sind die Fortsetzung der klinisch-neurologischen Untersuchung mit technischen Möglichkeiten. Auch hier geht es um die Überprüfung der Funktionsfähigkeit nervaler Strukturen.

Das EEG (Elektro-Enzephalo-Gramm) misst Potenzialdifferenzen an der Schädeloberfläche in ihrer zeitlichen und räumlichen Verteilung. Die Untersuchung ergibt Hinweise auf die Funktionstüchtigkeit des Großhirns, die Regulation des Wach-Schlaf-Wach-Rhythmus und Hinweise auf eine mögliche Epilepsie.

Elektroneurographie (ENG) und Elektromyographie (EMG) untersuchen im wesentlichen das periphere Nervensystem. Es wird durch elektrische Reizung einzelner Nerven und Ableitung von korrespondierenden Haut- oder Muskelarealen bestimmt, wie schnell sich ein Reiz innerhalb der Nerven fortpflanzt (im Allgemeinen ca. 50 m/s). Darüber hinaus bekommt man Informationen darüber, ob bei den untersuchten Nerven eher die Nerven-kabel oder die Hüllsubstanz der Nerven-kabel betroffen ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen geben Hinweise darauf, welche Form der Heredoataxie vorliegen kann, da einzelne Erkrankungen in unterschiedlichem Maße das periphere Nervensystem mitbetreffen.

Bei der Elektromyographie (EMG) wird eine dünne Nadel in einzelne Muskeln gestochen, sodass man aus den abgeleiteten elektrischen Phänomenen im Muskel Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Muskulatur und der diese Muskulatur versorgenden Nerven ziehen kann.

4.3.3. Bildgebende Verfahren

Die evozierten Potenziale (EP) untersuchen in verschiedenen Systemen (optisches, akustisches, somatosensibles und motorisches System) die Funktionstüchtigkeit der entsprechenden Bahnsysteme vom Sinnesorgan bzw. stimulierten peripheren Nerven zum Gehirn. Da die durch einen entsprechenden Reiz ausgelösten Veränderungen im Gehirn nur sehr klein sind, kann man sie nach Setzen eines Einzelreizes nicht erkennen, sondern muss den Reiz zum Teil mehrere hundert Mal wiederholen, um so aus dem Rauschen durch Mittelung die entsprechende Veränderung herauszubekommen. Dieses Verfahren führt beim Gesunden zu typischen Potenzialveränderungen. Aus Abweichungen lassen sich wiederum gewisse Rückschlüsse auf die Schwere und die Art der Funktionsstörung in dem entsprechenden System ziehen.

Bei den visuell evozierten Potenzialen (VEP) schaut der Proband auf ein sich rhythmisch veränderndes Schachbrettmuster. Bei den akustisch evozierten Potenzialen (AEP) besteht die Reizung in klickenden Tönen. Bei den sensibel evozierten Potenzialen (SEP) erfolgt die Reizung durch wiederholte elektrische Stimulation peripherer Nerven. Bei den motorisch evozierten Potenzialen (MEP) wird mittels einer Magnetspule über dem Großhirn das motorische Areal der Großhirnrinde gereizt, was zu einer kurzen Zuckung der entsprechenden Muskulatur führt.

Die Möglichkeit der Darstellung von Gehirn und Rückenmark hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert. Das Verfahren mit der derzeit besten Darstellung von Hirn- und Rückenmarkstrukturen ist die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt. Neben Veränderungen der Größe einzelner Hirnanteile (z. B. des Kleinhirns oder der Brücke) erkennt man Tumore oder auch Entzündungen. Gerade die Abgrenzung einer häufigen entzündlichen Hirnerkrankung (Multiple Sklerose, MS) gegenüber degenerativen Erkrankungen des Gehirns ist von großer Bedeutung.

Mittels nuklearmedizinischer Verfahren lassen sich einige Stoffwechselstörungen des Gehirns in ihrer Intensität und lokalen Verteilung darstellen. Hierzu werden verschiedene radioaktive Substanzen intravenös verabreicht. Sie reagieren dann im Gehirn mit Transportsystemen oder Rezeptoren, sodass mittels einer Szintigraphie die Funktionsstörung in einzelnen Hirnarealen sichtbar gemacht werden kann.

Auf der nächsten Seite sind einige Beispielfotografien abgedruckt, welche durch MRT gewonnen wurden.

Rückenmark

Kleinhirn

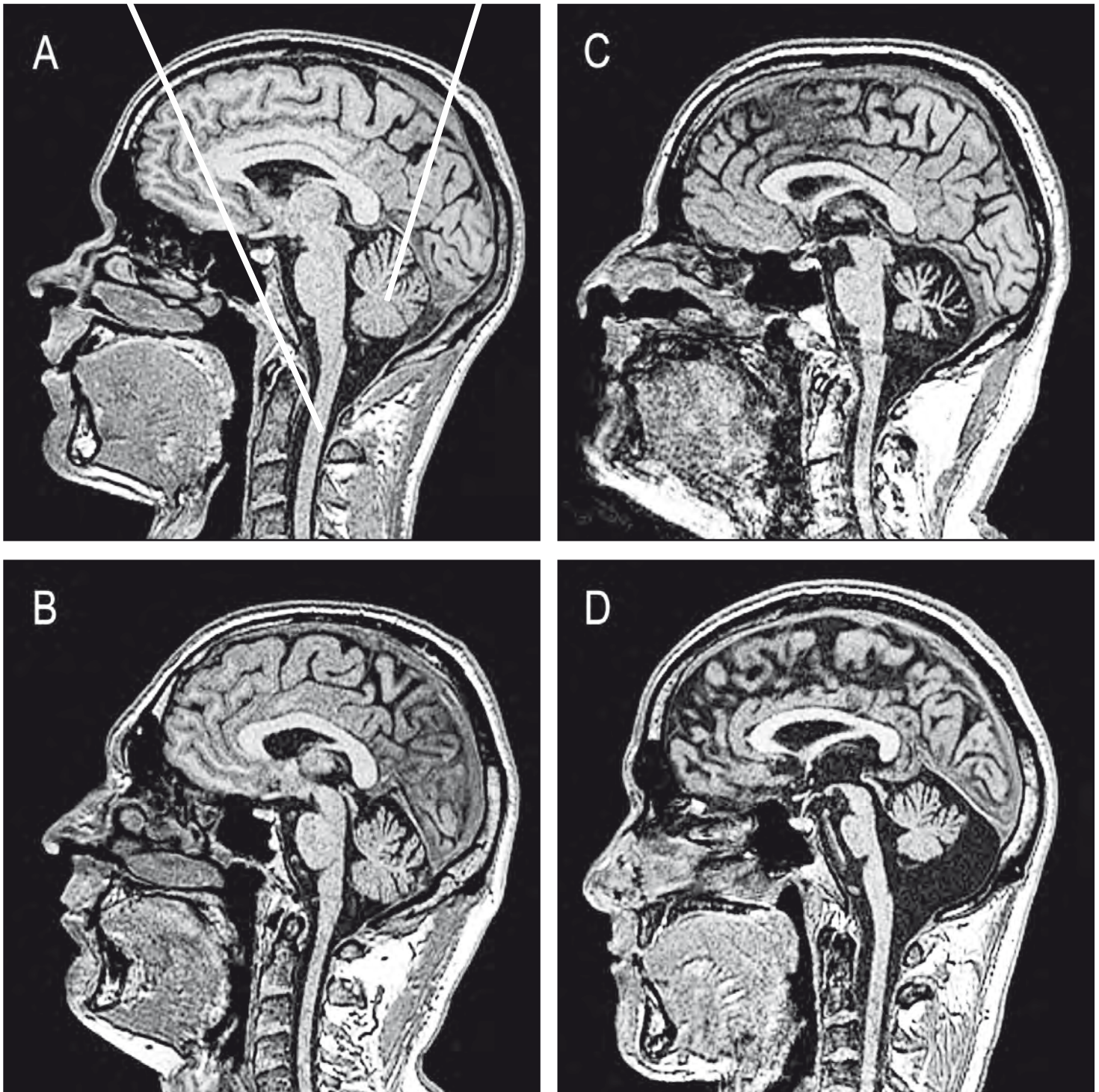


Abb. 30: MRT des Gehirns – ein Vergleich eines Gesunden mit Heredo-Ataxie-Erkrankten
 Die Abbildungen zeigen die vergleichende Anatomie des Gehirns von Gesunden und an einer hereditären Ataxie erkrankter Personen mittels T1 gewichteter MR-Bildgebung (MRT) des Schädels.
 A) Sagittaler Schnitt durch das Gehirn eines Gesunden.
 B) Friedreichsche Ataxie mit geringer Kleinhirnatrophie und atrophem Rückenmark.
 C) Spinozerebelläre Ataxie vom Typ SCA6 mit ausgeprägter Atrophie des Kleinhirns.
 D) Spinozerebelläre Ataxie vom Typ SCA2 mit pontocerebellärer Atrophie.
 – Tobias Lindig, Ludger Schöls, Neurologische Universitätsklinik Tübingen –

5. Ataxie-Krankheiten

5.1. Einteilung der Ataxie-Krankheiten

Thomas Klockgether

5.1.1. Was bedeutet Ataxie?

Ataxie ist der medizinische Fachbegriff für gestörte Bewegungskoordination. Ataxie tritt in erster Linie als Folge von Krankheiten des Kleinhirns auf (zerebelläre Ataxie). Ataxie kann aber auch dadurch entstehen, dass das Gehirn nicht die richtigen Informationen über die Lage von Armen und Beinen im Raum erhält (sensible oder afferente Ataxie). Dazu kann es bei Krankheiten des Rückenmarkes und der peripheren Nerven kommen. Es gibt zahlreiche neurologische Krankheiten, bei denen Ataxie als Krankheitssymptom auftreten kann, z. B. Kleinhirninfrakte, Kleinhirntumoren oder Multiple Sklerose.

Unter dem Begriff der Ataxie-Krankheiten oder Ataxien werden erbliche und nicht erbliche Degenerationserkrankungen zusammengefasst, bei denen Ataxie das Hauptsymptom ist.

Degenerationskrankheiten des Nervensystems sind Krankheiten, bei denen es zu einem allmählich fortschreitenden Funktionsverlust von bestimmten Teilen des Nervensystems kommt. Häufig geht mit dem Funktionsverlust auch das Absterben von Nervenzellen einher. Bei den Ataxien sind von der Degeneration vor allem das Kleinhirn und das Rückenmark betroffen. Häufig sind zusätzlich auch Veränderungen im peripheren Nervensystem, im Hirnstamm, in den Basalganglien und in der Hirnrinde vorhanden.

5.1.2. Was für verschiedene Arten von Ataxien gibt es?

Die Ataxien werden in genetisch bedingte („erbliche“) und nicht erbliche Ataxien unterteilt. Nach dem Erbgang wird bei den erblichen Ataxien zwischen den dominanten und den rezessiven Ataxien unterschieden. Die dominanten Ataxien werden heutzutage als spinocerebelläre Ataxien (SCA) bezeichnet. Die häufigsten Formen der rezessiven Ataxien sind die Friedreich-Ataxie (Friedreich-Krankheit, FRDA), die Ataxie-Telangiectasie (AT), die Ataxien mit okulomotorischer Apraxie (AOA1 und 2) und Ataxien bei Mutation im Gen der Polymerase Gamma (POLG). Daneben gibt es aber eine Reihe seltener rezessiver Ataxien. Bei den nicht erblichen Ataxien wird zwischen den nicht erblichen degenerativen Ataxien und den erworbenen bzw. symptomatischen Ataxien unterschieden, die als Symptom bei anderen Krankheiten auftreten.

Die Ursache der nicht erblichen degenerativen Ataxien ist unbekannt; es gibt zwei verschiedene Arten, die Multisystematrophie (MSA) und die sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA), die oft auch als idiopathische zerebelläre Ataxie (IDCA) bezeichnet wird. Den erworbenen Ataxien liegt eine nicht genetische, erworbene oder andere Krankheitsursache zugrunde. Die häufigsten Formen sind die alkoholische Kleinhirndegeneration und die bei bösartigen Tumorkrankheiten auftretende paraneoplastische Kleinhirndegeneration.



5.1.3. Wie häufig sind Ataxien?

Unser Wissen über die Häufigkeit von Ataxien ist sehr beschränkt. Die wenigen Untersuchungen dazu beziehen sich auf einzelne Ataxien, wie z. B. die Friedreich-Ataxie (FRDA).

Addiert man die Häufigkeit der einzelnen Ataxie-Krankheiten, kommt man auf eine Häufigkeit (Prävalenz) von mindestens 20:100.000 Einwohner. Das bedeutet, dass es in Deutschland mehr als 15.000 Ataxie-Kranke gibt.

5.1.4. Wie werden Ataxien diagnostiziert?

Das diagnostische Vorgehen und die Auswahl diagnostischer Untersuchungsverfahren sollte sich nach der jeweiligen klinischen Konstellation richten. Bei Betroffenen mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr und einer ausschließlich in einer Generation auftretenden Krankheit kommen vor allem autosomal-rezessive Ataxien in Betracht. Es sollte daher eine molekulargenetische Untersuchung des FRDA-Gens erfolgen und es sollten, falls dies zu keinem Ergebnis führt, weitere biochemische und molekulargenetische Untersuchungen für andere rezessive Ataxien veranlasst werden. Hatte einer der Eltern eine ähnliche Erkrankung, ist eine autosomal-dominant vererbte SCA wahrscheinlich. In diesem Fall sind Untersuchungen der bekannten SCA-Gene sinnvoll.

Bei Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter ohne weitere Krankheitsfälle in der Familie (sporadisches Auftreten) kommen sowohl erworbene Ataxien, z. B. eine alkoholische Kleinhirndegeneration oder eine paraneoplastische Kleinhirndegeneration, als auch sporadische degenerative Ataxien, z. B. eine MSA oder SAOA, in Frage.

Bei der Suche nach erworbenen Krankheitsursachen für eine sporadische Ataxie sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich, die in der Regel einen stationären Krankenhausaufenthalt erfordern. Um eine MSA zu diagnostizieren, müssen autonome Nervenfunktionen, z. B. die Blutdruckregulation, untersucht werden. Da sich bei etwa 20 % der Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie trotz negativer Familienanamnese eine Genmutation nachweisen lässt, sollten auch die FRDA- und SCA-Mutationen untersucht werden.

Tabelle 1: Genetische Klassifikation der Ataxien

Erbliche Ataxien = Heredo-Ataxien*Autosomal-rezessive Ataxien*

mit bekannter Genmutation

- Friedreichsche Ataxie (FRDA, FA, Friedreich-Krankheit)
- Ataxie-Teleangiectasie (AT)
- Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)
- Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)
- A-Beta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)
- Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Defizit (AVED)
- Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)
- Refsum-Krankheit
- Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS)
- Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
- Ataxie bei Mutation im Gen der Polymerase Gamma (POLG)

ohne bekannten Genlokus oder Genmutation

- Früh beginnende spinozerebelläre Ataxie (IOSCA)
- Früh beginnende zerebelläre Ataxie (EOCA)

Autosomal-dominante Ataxien

- Spinozerebelläre Ataxien (SCA)
- Episodische Ataxien (EA)

Geschlechtsgebundene (gonosomale) Ataxien

- Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)

Nicht erbliche Ataxien*Sporadische degenerative Ataxien*

- Multisystematrophie, zerebellärer Typ (MSA-C)
- Sporadische Ataxie unklarer Genese (SAOA)

Erworbene und symptomatische Ataxien

- Alkoholische Kleinhirndegeneration (AKD)
- Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)
- Ataxie bei Gluten-Sensitivität
- Ataxie bei genetisch definierten Syndromen
- Ataxie bei Muskelkrankheiten und Erkrankungen des peripheren Nervensystems
- Ataxie bei mitochondrialen Krankheiten
- Ataxie bei Schwermetallintoxikation



5.2. Heredo-Ataxien

5.2.1. Autosomal-rezessive Ataxien

5.2.1.1. Friedreichsche Ataxie (FA, Friedreich-Krankheit, FRDA)

Thomas Klockgether

Was ist FRDA?

Die FRDA wurde erstmals 1863 von Prof. Nikolaus Friedreich in Heidelberg beschrieben. Die FRDA ist die häufigste Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang und beginnt meist in der Pubertät. Neben neurologischen Symptomen können eine Beteiligung des Herzmuskels (Kardiomyopathie) und eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) auftreten. Ursache der FRDA ist bei fast allen Patienten eine homozygote intronische GAA-Repeat-Expansion, die zu einem Mangel des in den Mitochondrien lokalisierten Proteins Frataxin führt.

Wie häufig ist FRDA?

Unsere Informationen zur Häufigkeit der FRDA beruhen auf Studien, die in Südeuropa durchgeführt wurden. Diesen Studien zufolge liegt die Prävalenz zwischen 1,7 und 4,7 : 100.000 Einwohner. Sie ist die häufigste Ataxie-Krankheit im Kindes- und Jugendalter.

Wie entsteht FRDA?

Die der Erkrankung zugrundeliegende Mutation ist bei etwa 96 % aller FRDA-Patienten eine homozygote Verlängerung (Expansion) einer in einem Intron gelegenen GAA-Wiederholungssequenz (GAA-Repeat) in einem Gen auf Chro-

mosom 9q, das für ein mitochondriales Protein namens Frataxin kodiert. Die normale Repeatlänge variiert zwischen 8 und 70 Trinukleotiden. Bei Erkrankten liegt die Anzahl zwischen 70 und mehr als 1000, am häufigsten zwischen 600 und 900. Weniger als 4 % der FRDA-Erkrankten sind sogenannte Compound-Heterozygote, bei denen ein Allel die GAA-Repeat-Expansion und das andere eine Punktmutation trägt.

Da die GAA-Repeat-Expansion in einem Intron liegt, führt sie nicht zur Bildung eines verlängerten Proteins. Vielmehr ist der Ablesevorgang (Transkription) des Gens gestört, sodass weniger Frataxin gebildet wird und der Frataxin-Gehalt in Körpergeweben auf weniger als 10 % des Normalen reduziert ist. Frataxin ist in Mitochondrien, den Zellorganellen, die für die Energieproduktion zuständig sind, lokalisiert und besitzt dort eine Rolle im Eisenstoffwechsel. Als Folge des Eisenmangels ist die Aktivität wichtiger, eisen-enthaltender Enzyme der mitochondrialen Atmungskette vermindert.

Bei der FRDA kommt es zu einer Degeneration von Fasertrakten des Rückenmarks und von sensiblen peripheren Nerven. Anders als bei den meisten anderen Ataxien ist das Kleinhirn nur gering betroffen.

Was sind die Symptome der FRDA?

Hauptsymptom der FRDA ist die allmählich fortschreitende Ataxie, die zunächst Gang und Stand betrifft, im Krankheitsverlauf jedoch auch auf die Arme übergreift. Bei mehr als 80 % der Erkrankten fehlen die Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten. Das Babinski-Zeichen ist bei mehr als 70 % der Erkrankten positiv. Häufig kommt es zu Schwäche und Muskelschwund, zunächst an den Beinen, später an den Armen. Die bei etwa 60 % der Erkrankten auftretenden Skelettdeformitäten (Skoliose, Hohlfußbildung) sind Folge der Muskelschwäche. Es findet sich fast immer eine wechselnd stark ausgeprägte Beeinträchtigung des Lagesinns. Alle Betroffenen entwickeln in der Regel innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn eine ataktische Sprechstörung. Die Augenbewegungen sind fast immer gestört: Mit Fortschreiten der Krankheit kommt es zu einer Einschränkung der Sehkraft und des Hörvermögens. Etwa 60 % aller Erkrankten haben Zeichen einer Herzbeteiligung (hypertrophe Kardiomyopathie). Dabei kommt es zu einer Vergrößerung des Herzens und einer Abnahme der Herzleistung. Eine Zuckerkrankheit ist bei 10 bis 30 % aller FRDA-Betroffenen vorhanden.

Wie verläuft die FRDA?

Das Erkrankungsalter liegt zwischen 2 und über 50, im Mittel bei 15 Jahren. Durchschnittlich 11 Jahre nach Beginn der Ataxie benötigen FRDA-Patienten einen Rollstuhl. Die Lebenserwartung nach Beginn der Erkrankung wird auf 35 bis 40 Jahre geschätzt. Je länger die GAA-Repeat-Expansion ist, desto früher beginnt die Krankheit und desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Herzbeteiligung.

Wie wird die Diagnose einer FRDA gestellt?

Bei klinischem Verdacht auf eine FRDA lässt sich die Diagnose mit einer molekulargenetischen Untersuchung einfach und eindeutig stellen.

Wie kann man die FRDA behandeln?

FRDA-Erkrankte sollten regelmäßig krankengymnastisch, logopädisch und ergotherapeutisch behandelt werden.

Idebenone, das dem in Mitochondrien vorkommenden Coenzym Q10 ähnlich ist, hat möglicherweise eine positive Wirkung bei FRDA. Einige kleinere Studien zeigten, dass Idebenone die krankhafte Herzvergrößerung reduziert. Ob damit eine verbesserte Herzfunktion und ein langsames Fortschreiten der Ataxie verbunden sind, ist bisher unbekannt. Im Jahr 2006 begann in Europa eine große Studie, die diese Fragen klären soll.

Weitere Infos:

www.fataxie.net deutschsprachiges FA-Forum

www.ataxie.de DHAG-Forum



5.2.1.2. Ataxie-Telangiektasie (AT, Louis-Bar-Syndrom)

Thomas Klockgether

Was ist AT?

Die AT ist eine im frühen Kindesalter beginnende Krankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang, bei der neurologische Störungen (progressive Ataxie, unwillkürliche Bewegungen, Augenbewegungsstörungen), Hautveränderungen (Teleangiektasien) und eine vermehrte Neigung zu Infekten und bösartigen Tumoren auftreten.

Wie häufig ist AT?

Es gibt nur wenige verlässliche Angaben über die Häufigkeit der AT in der Gesamtbevölkerung. Nach allgemeiner Einschätzung handelt es sich um die nach der FRDA zweithäufigste rezessive Ataxie. In einer italienischen Studie wurde eine Prävalenz von 1,2 : 100.000 gefunden.

Wie entsteht AT?

Die AT entsteht durch Mutationen im ATM-Gen. Das vom ATM-Gen kodierte Protein spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Zellzyklus und bei der Reparatur von DNS-Schäden. Es wurden bisher mehr als 200 über das gesamte ATM-Gen verteilte Mutationen beschrieben.

Wegen der gestörten DNS-Reparatur sind Zellen von AT-Patienten gegenüber Röntgenstrahlung und DNS-schädigenden chemischen Substanzen sehr empfindlich. Zusätzlich haben AT-Betroffene erniedrigte Spiegel von Antikörpern (Immunglobulinen) und eine reduzierte Zahl von Abwehrzellen (T-Helfer-Zellen).

Bei der AT kommt es aufgrund eines zunehmenden Verlusts von Purkinjezellen der Kleinhirnrinde zu einer Kleinhirnschrumpfung (zerebelläre Atrophie). Weitere pathologische Veränderungen sind in anderen Teilen des Gehirns, im Rückenmark und im peripheren Nervensystem vorhanden.

Was sind die Symptome der AT?

Die Ataxie fällt in der Regel schon mit Beginn des Laufenlernens auf. Im Vordergrund stehen Gang- und Standataxie; eine Sprechstörung wird während des Spracherwerbs deutlich. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Erkrankten findet man außer der Ataxie unwillkürliche Bewegungen (Choreoathetose, Dystonie). AT-Patienten haben meist eine charakteristische Störung der Augenbewegungen, die als okulomotorische Apraxie bezeichnet wird. Da die Kinder nicht in normaler Weise die Augen zur Seite bewegen können, führen sie, wenn sie zur Seite blicken, eine abrupte Kopfbewegung in die gewünschte Richtung durch, der die Augen nur verzögert folgen. Die intellektuelle Entwicklung ist anfänglich normal. Ab dem 10. Lebensjahr ist die geistige Entwicklung aber häufig verlangsamt.

Bei den Hautveränderungen, den Teleangiektasien, handelt es sich um sichtbare Erweiterungen von Blutgefäßen. Die Teleangiektasien entwickeln sich erst Jahre nach den ersten neurologischen Symptomen. Meist findet man sie an der Bindehaut der Augen und den Ohrmuscheln. Hautstellen, die nicht dem Licht ausgesetzt sind, haben keine Teleangiektasien. Die sexuelle Entwicklung der Patienten ist verzögert; bei mehr als der Hälfte besteht ein Minderwuchs.

Typisch für die AT ist das gehäufte Auftreten bakterieller Infektionen, vor allem in den Nasennebenhöhlen und den Bronchien. AT-Erkrankte haben ein etwa 100-fach erhöhtes Risiko, eine bösartige Tumorkrankheit zu entwickeln. Dies bedeutet für den einzelnen Betroffenen, dass sein individuelles Risiko, an einem Tumor zu erkranken, vom 10. Lebensjahr an jährlich 1 % beträgt. Die häufigsten Tumoren sind Lymphome und bösartige Krankheiten des blutbildenden Systems.

Wie verläuft die AT?

Die AT beginnt im frühen Kindesalter. Viele AT-Kinder benötigen bereits ab dem 10. Lebensjahr einen Rollstuhl. Aufgrund der wiederkehrenden Infekte und der Neigung zu bösartigen Neubildungen ist die Lebenserwartung eingeschränkt.

Wie wird die Diagnose einer AT gestellt?

Die Verdachtsdiagnose einer AT lässt sich bei einem Kind mit progressiver Ataxie, okulomotorischer Apraxie, Infektanfälligkeit und/oder Teleangiektasien stellen. Bei den meisten AT-Erkrankten sind das Alpha-Fetoprotein (AFP) im Serum erhöht und der Immunglobulin-Spiegel erniedrigt. Die Verdachtsdiagnose lässt sich durch einen auffälligen Lymphozyten-Bestrahlungstest weiter erhärten. Eine endgültige Diagnose ist nur durch den Nachweis von Mutationen in beiden Allelen des ATM-Gens möglich. Aufgrund der vielen unterschiedlichen Mutationen wird eine genetische Untersuchung allerdings nicht routinemäßig durchgeführt und ist bei typischem Phänotyp und eindeutigen Befunden in der nicht molekulargenetischen Labor Diagnostik auch nicht erforderlich.

Röntgenuntersuchungen sollten bei AT-Patienten wegen der erhöhten Strahlenempfindlichkeit vermieden werden.

Wie kann man AT behandeln?

AT-Erkrankte sollten logopädisch, krankengymnastisch und ergotherapeutisch behandelt werden. Die Krankengymnastik ist dabei insbesondere auch zur Vorbeugung von Atemwegsinfekten notwendig. Mit Fortschreiten der Erkrankung sind die meisten Patienten auf Gehhilfen und einen Rollstuhl angewiesen.

Grundsätzlich sollten Kinder mit einer AT die üblichen Impfungen erhalten. Da jedoch Lebendimpfungen (v. a. Varizellen) bei diesen Kindern zu einem schweren Krankheitsbild führen können, sollten die Impfungen nur nach einer eingehenden Untersuchung des Immunsystems durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Infektionen müssen möglichst früh und lange behandelt werden. In der Regel ist dabei die Gabe von Breitbandantibiotika notwendig. Bei häufigen Infekten kann eine Therapie mit Immunglobulinen eingeleitet werden. AT-Betroffene können jedoch aufgrund von im Blut vorhandenen IgA-Antikörpern auf die Gabe von Immunglobulinen allergisch reagieren.

Die Behandlung von bösartigen Tumoren stellt ein besonderes Problem dar, da AT-Erkrankte besonders empfindlich gegenüber Bestrahlung und Chemotherapie sind. Eine konventionelle Bestrahlung sollte daher vermieden und eine Chemotherapie nur auf individueller Basis mit gegebenenfalls reduzierter Dosis durchgeführt werden.



5.2.1.3. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)

Ludger Schöls

Die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1) ist eine in Deutschland seltene Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Mutationen im Aprataxin-Gen verursacht wird. Aprataxin ist wichtig für die Reparatur von Einzelstrangbrüchen der DNS. Die AOA1 beginnt im Mittel mit 7 Jahren. Neben einer Ataxie und Sprechstörung kommt es zu einer charakteristischen okulomotorischen Apraxie, bei der Blickwendungen nicht durch Augenbewegungen, sondern durch Kopfbewegungen eingeleitet werden.

Weitere Symptome sind Chorea, Polyneuropathie und geistige Behinderung. Als Hinweis finden sich im Labor eine im Krankheitsverlauf zunehmende Hypalbuminämie (Verringerung des Proteins Albumin) und eine Hypercholesterinämie (Erhöhung des Cholesterins). Zu sichern ist die Erkrankung jedoch nur durch den direkten Mutationsnachweis in der molekulargenetischen Untersuchung.

5.2.1.4. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)

Ludger Schöls

Die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2) ist in Deutschland nicht so selten und wird durch Mutationen im Senataxin-Gen verursacht. Auch Senataxin hat eine Funktion bei der DNS-Reparatur. Bei der AOA2 liegt der Erkrankungsbeginn im Durchschnitt bei 15 Jahren. Das klinische Bild ist durch die Kombination einer Ataxie und Neuropathie gekennzeichnet. Eine okulomotorische Apraxie (Störung der Augenbewegung) ist nur bei der Hälfte der Fälle zu beobachten. Eine geistige Behinderung gehört nicht zum Krankheitsbild.

Ein wichtiger Laborhinweis auf die Erkrankung ist eine Erhöhung des Alpha-Fetoproteins. Die Diagnose ist jedoch nur durch einen direkten Mutationsnachweis in der molekulargenetischen Diagnostik zu sichern.

5.2.1.5. A-Beta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)

Ludger Schöls

Die A-Beta-Lipoproteinämie ist eine sehr seltene Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Mutationen in dem Gen für eine Unter-einheit des mikrosomalen Triglyceridtransferproteins verursacht wird. Hierdurch fehlen Betalipoproteine, die u. a. für die Aufnahme fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E, K) notwendig sind. Besonders durch den Vitamin-E-Mangel kommt es zu einer Schädigung peripherer Nerven und der langen Bahnen im Rückenmark sowie des Kleinhirns.

Erstsymptom sind meist fetthaltige Durchfälle in der Kindheit. In deren Folge entwickelt sich eine neurologische Symptomatik mit vorwiegend afferenter Ataxie durch Störung der Tiefensensibilität, Reflexverlust, Muskelatrophien und Pyramidenbahnzeichen.

Das Krankheitsbild ähnelt damit dem der Friedreichschen Krankheit. Ein Teil der Erkrankten ist aufgrund einer pigmentösen Retinadegeneration (nacht-)blind.

Die typische Laborkonstellation bei A-Beta-Lipoproteinämie besteht aus erniedrigten Cholesterin- und Triglyceridspiegeln, Akanthozyten (Stechapfelform der roten Blutkörperchen) im Blutausstrich, erniedrigten Spiegeln für Vitamin A und Vitamin E sowie fehlenden Beta-Lipoproteinen in der Lipoproteinelektrophorese.

Durch eine Substitution mit sehr hohen Dosen von Vitamin E und die Gabe von Vitamin A, D und K kann das Auftreten neurologischer Symptome bzw. das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden.

5.2.1.6. Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED)

Ludger Schöls

Die Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED) ist eine seltene Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, die in ihrem klinischen Krankheitsbild einer Friedreichschen Krankheit (-Ataxie) oder auch einer A-Beta-Lipoproteinämie sehr ähnelt.

Verursacht wird sie durch Mutationen im Alpha-tocopheroltransferprotein. Hierdurch wird der Transport von Vitamin E gestört, sodass dieses massiv erniedrigt ist.

Die Erkrankung beginnt vor dem 20. Lebensjahr und äußert sich in einer Kombination aus zunehmender afferenter Ataxie, gestörter Tiefensensibilität, fehlenden Reflexen, Pyramidenbahnzeichen und einer Sprechstörung (Dysarthrie). Auch Skelettdeformitäten und eine Kardiomyopathie können wie bei der Friedreichschen Krankheit vorkommen. Therapeutisch können sehr hohe Dosen von Vitamin E die Erkrankungsprogression bremsen.



5.2.1.7. Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)

Ludger Schöls

Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist eine Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Störungen in der Gallensäure-Synthese hervorgerufen wird. Durch Mutationen im Gen für die Sterol-27-Hydroxylase ist keine regelrechte Gallensäurebildung aus Cholesterin möglich. Kompensatorisch nimmt der Spiegel an Gallenalkoholen zu, die die Bluthirnschranke schädigen. Hierdurch kommt es zur Ablagerung von Fetten (Sterolen) im Gehirn und anderen Geweben, die zu Ataxie, kognitiven Störungen (Demenz), Epilepsie, Spastik und peripheren Neuropathien, aber auch zur Kataraktbildung (Grauem Star) und xanthomatösen Fettablagerungen in den Sehnen (gelben Hautknoten durch Lipideinlagerung), besonders der Achil-

lessehne, führen. Bereits in der Kindheit kommt es Jahre vor dem Auftreten der neurologischen Symptome durch die fehlenden Gallensäuren zu chronischen Durchfällen.

Die Diagnose einer zerebrotendinösen Xanthomatose lässt sich durch den Nachweis erhöhter Spiegel von Cholestanol im Blut stellen. In der Magnetresonanztomographie zeigen sich oft charakteristische Veränderungen im sog. Zahnkern (Nucleus dentatus) des Kleinhirns, die Verkalkungen und Hämorrhagien entsprechen. Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist durch die Gabe von Chenodioxicholsäure behandelbar, sodass einer frühen Diagnosestellung entscheidende Bedeutung zukommt.

5.2.1.8. Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS)

Ludger Schöls

Das Marinesco-Sjögren-Syndrom ist eine Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, für die das krankheitsverursachende Gen noch nicht bekannt ist.

Kennzeichen der Erkrankung sind eine zerebelläre Ataxie mit Kleinhirnatrophie, geistige Behinderung, früh auftretende Katarakte (Grauer Star), Kleinwuchs und eine verzögerte Sexualentwicklung durch hypergonadotropen Hypogonadismus.

Die meisten Betroffenen haben erhöhte Kreatininkinasespiegel im Blut und myopathische Veränderungen in der Muskelbiopsie.

5.2.1.9. Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis)

Ludger Schöls

Die Refsum-Krankheit ist eine sehr seltene Ataxie mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Mutationen im Gen für die Phytanoyl-CoA-Hydroxylase hervorgerufen wird. Hierdurch kann Phytansäure nicht abgebaut werden, sodass es zu einer Anhäufung dieser verzweigtkettigen C20-Fettsäure im Blut und in den Geweben kommt. Dies führt zu einer pigmentösen Retinopathie (pigmentierte Netzhautdegeneration) mit Nachtblindheit als frühem Symptom, einem Grauen Star, einer Herzbeteiligung mit Kardiomyopathie, Skelettdeformitäten und fischschuppenartigen Hautveränderungen (Ichthyosis). Von neurologischer Seite treten eine Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit sowie Feinmotorikstörungen und eine Polyneuropathie mit Einbeziehung der Hirnnerven in Form von Riechstörungen (Anosmie) und neurogener Schwerhörigkeit auf.

Da Phytansäure ausschließlich mit der Nahrung zugeführt wird, kann über eine phytol- und phytansäurearme Diät eine Stabilisierung des Krankheitsbildes erzielt werden. Darüber hinaus können über Blutwäschen (Lipapherese) die Lipoproteine, an die Phytansäure im Blut gebunden ist, aus der Zirkulation entfernt werden, was teilweise sogar zu Besserungen des Krankheitsbildes führt. Auf einen Ausgleich der durch die Diät verminderten Vitaminaufnahme ist zu achten.

Die Diagnose wird über den Nachweis eines erhöhten Phytansäurespiegels im Blut gestellt. Außerdem findet sich im Nervenwasser (Liquor) regelhaft eine ausgeprägte Erhöhung des Liquoreiweißes.

5.2.1.10. Früh beginnende spinozerebelläre Ataxie (IOSCA)

Ludger Schöls

Die IOSCA (infantile onset spinocerebellar ataxia) wird durch Mutationen in den mitochondrialen Genen Twinkle und Twinky verursacht.

Bei dieser Ataxieform treten neben den Kleinhirnzeichen eine vorwiegend sensible Polyneuropathie, Hörminderung, Sehschädigung durch Optikusatrophy, epileptische Anfälle, Augenbe-

wegungsstörungen (Ophthalmoplegie) und Hormonstörungen mit ausbleibender Menstruation durch Hypogonadismus auf.



5.2.1.11. Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Ludger Schöls

Die spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Ataxie, die vorwiegend in der Provinz Quebec in Kanada vorkommt.

Sie ist klinisch durch die Kombination einer zerebellären Ataxie und einer Spastik gekennzeichnet. Die gesteigerten Muskeleigenreflexe können im Verlauf der Erkrankung durch eine zunehmende Neuropathie ausfallen.

Ein sehr charakteristisches Zeichen der Erkrankung sind bei der Untersuchung des Augenhintergrundes sichtbare prominente myelinisierte Fasern, die radiär von der Papille (Eintritt des Sehnerven in die Netzhaut) wegziehen.

Der Krankheitsbeginn ist typischerweise in der frühen Kindheit. Die Diagnose ist durch einen Mutationsnachweis in dem Gen für das Protein Sacsin zu sichern. Therapeutisch profitieren Erkrankte mit deutlicher Spastik von Antispastika.

5.2.1.12. Früh beginnende zerebelläre Ataxie (EOCA)

Ludger Schöls

Unter der Bezeichnung „early onset cerebellar ataxia“ (EOCA) werden sporadisch auftretende Ataxien und solche mit autosomal-rezessivem Erbgang zusammengefasst, bei denen der Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr liegt und die derzeit genetisch und ursächlich nicht weiter eingeordnet werden können.

Sie werden daher beschreibend durch besondere Kennzeichen weiter klassifiziert in

- EOCA mit erhaltenen Muskeleigenreflexen,
- EOCA mit retinaler Degeneration (Hallgren-Syndrom),
- EOCA mit Hypogonadismus (Holms-Syndrom),
- EOCA mit Katarakt und mentaler Retardierung (Marinesco-Sjögren-Syndrom) und
- EOCA mit Muskelzuckungen (Myoklonus, Ramsay-Hunt-Syndrom).

Leitsymptom ist die vor dem 25. Lebensjahr einsetzende, progrediente Ataxie.

In der Magnetresonanztomographie zeigt sich meist eine Kleinhirn- oder auch eine olivo-ponto-zerebelläre Atrophie.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass es sich nicht um eine einheitliche Erkrankung, sondern um eine Gruppe verschiedener Ataxieformen handelt.

Da es keine genetischen oder laborchemischen Marker gibt, kann die Diagnose nur durch den Ausschluss anderer Ataxie-Ursachen gestellt werden.

Eine spezifische Behandlung ist nicht möglich. Die Therapie richtet sich auf die Linderung der Begleitsymptome. Ansonsten kommt der Physiotherapie entscheidende Bedeutung zu.



5.2.1.13. Wilson-Krankheit

Ludger Schöls

Der Wilson-Krankheit liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels zugrunde.

Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im ATP7B-Gen, das für eine Kupfer transportierende ATPase kodiert. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Kupferausscheidung über die Galle und einer schädigenden Ablagerung von Kupfer in der Leber, im Gehirn und in der Hornhaut des Auges. Letztere ist als sog. Kayser-Fleischer-Cornealring sichtbar.

Die Erkrankung beginnt in der Regel in der zweiten bis dritten Lebensdekade.

Die Wilson-Erkrankung ist keine eigentliche Ataxie-Erkrankung, eine Ataxie kann jedoch als Symptom im Vordergrund stehen. Weitere neurologische Symptome sind Tremor, parkinsonartige Bewegungsstörungen und psychische Veränderungen. Die Kupferablagerung in der Leber kann zu einer schweren Leberschädigung bis hin zur Zirrhose führen.

Die Diagnose wird über den Nachweis eines Kayser-Fleischer-Cornealrings, einer verminderten Serumkonzentration des Kupfertransportproteins Coeruloplasmin und einer erhöhten Kupferausscheidung im Urin sowie durch eine Leberbiopsie gestellt.

In der Magnetresonanztomographie des Kopfes zeigen sich häufig Signalabsenkungen in den sog. Stammganglien (Striatum, Nucleus ruber und Substantia nigra), gleichzeitig können sich aber auch Signalsteigerungen in den Stammganglien, dem Hirnstamm und dem Kleinhirn finden.

Die Therapie besteht in einer kupferarmen Diät, einer Verbesserung der Kupferausscheidung und einer Verminderung der Kupferaufnahme durch die Gabe von D-Penicillamin, Triethylentetramin-Dihydrochlorid, Tetrathiomolybdat, Zinksulfat und Zinkacetat. Eine lebenslange, kontinuierliche Behandlung unter regelmäßigen Kontrollen ist erforderlich.

5.2.1.14. Ataxie mit POLG-Mutation

Matthis Synofzik und Ludger Schöls

Mutationen im Gen für die Polymerase Gamma (POLG) können eine autosomal-rezessive oder autosomal-dominante Ataxie verursachen. Die Polymerase Gamma ist das Reparaturenzym bei der Vermehrung der mitochondrialen DNS und stellt damit den regelrechten Aufbau der DNS in den Mitochondrien sicher. Ist ihre Funktion durch eine Mutation beeinträchtigt, kommt es zu Fehlern im Aufbau des mitochondrialen Genoms (in der Regel Deletionen) und im Funktionsablauf der Mitochondrien.

Klinisch liegt häufig eine kombinierte sensible und zerebelläre Ataxie vor. Wird diese kombinierte Ataxie von einer Lähmung der äußeren Augenmuskeln (externe Ophthalmoplegie) und einer Dysarthrie begleitet, so kommt es zu dem charakteristischen SANDO-Phänotyp (sensibel-ataktische Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie). Insgesamt ist das klinische Erscheinungsbild einer POLG-Mutation jedoch sehr unterschiedlich und es treten in variablem Ausmaße auch Epilepsie, Myoklonien, kognitive Defizite und psychische Störungen (z. B. Depressionen) auf. Teilweise kann im Rahmen dieses heterogenen Erscheinungsbildes eine Ataxie auch fehlen. Auch der Krankheitsbeginn einer POLG-assoziierten Ataxie ist sehr variabel und kann von der frühen Kindheit bis zum späten Erwachsenenalter reichen.

Indirekte laborchemische Hinweise auf eine mitochondriale Erkrankung können Laktaterhöhungen im Serum und im Liquor sein. Aufgrund der Störung im Aufbau des mitochondrialen Genoms lassen sich häufig vermehrt mitochondriale Deletionen in Muskelzellen nachweisen.

Die letztliche Diagnosesicherung kann jedoch allein durch einen Mutationsnachweis im Gen der Polymerase Gamma im Rahmen einer molekulargenetischen Untersuchung erfolgen.

Die Behandlung sollte sich an den jeweils im Vordergrund stehenden Hauptsymptomen eines Erkrankten ausrichten.

Bei führender Ataxie kann eine regelmäßige, intensive Physiotherapie mit aktiven Übungen eine Verbesserung der Koordinationsfähigkeiten erreichen.

Bei Affektlabilität oder Depression kann eine unterstützende medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung hilfreich sein.

Bei der medikamentösen Einstellung der Epilepsie und insbesondere bei der Behandlung eines möglichen Status epilepticus sollte eine Valproat-Gabe aufgrund der leberschädigenden Wirkung vermieden werden.



5.2.1.15. Ataxie bei anderen neuropädiatrischen Krankheiten

Dirk Heinicke

Eine Ataxie als Symptom kann auch bei anderen sog. neuropädiatrischen (kinderneurologischen) Krankheiten auftreten. Dabei handelt es sich häufig um Stoffwechselerkrankungen, aber auch um andere, meist genetisch bedingte Erkrankungen, die neben der Ataxie durch andere Leitsymptome gekennzeichnet sind. Insgesamt sind diese Krankheiten eher selten.

Die Diagnostik erfolgt in der Regel anhand der klinischen Symptome, ergänzt durch spezielle laborchemische und bildgebende Untersuchungsmethoden (z. B. Magnetresonanztomografie des Kopfes).

Bedeutsam ist, dass die Ataxie nicht immer sofort als erkennbares Symptom bei diesen Erkrankungen auftritt, sondern sich vielmehr im Laufe der Krankheitsentwicklung einstellt, aber zeitweise auch von anderen Symptomen (z. B. Spastik) überdeckt werden kann.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über neuropädiatrische Krankheiten, bei denen eine Ataxie als Symptom auftreten kann, und die wesentlichen anderen Symptome, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können.

Tabelle 2: Überblick über neuropädiatrische Krankheitsbilder mit Ataxie

Krankheit	Leitsymptome
Hypo-Beta-Lipoproteinämie	evtl. Retinopathia pigmentosa, Akanthozytose, senso-motorische Polyneuropathie, autosomal-dominanter Erbgang
Hartnup-Krankheit	Pellagrahautveränderung
Ahornsirupkrankheit, intermittierende Form	Torsionsspasmus, Krämpfe, Koma, Opisthotonus, asphyktische Anfälle
Harnstoffzyklus-Störungen	Ammoniakерhöhung im Blut
Multipler Carboxylasemangel	rezidivierende Infektionen, Alopezie, organische Azidurie
Leigh-Syndrom und Pyruvatdehydrogenase-Defekt	Nystagmus, Tachy- und Apnoe, teilweise Laktatazidose, Erbrechen, Krämpfe, Seh- und Hörverlust

**Krankheit****Leitsymptome**

A-Alpha-Lipoproteinämie (Tangier-Erkrankung)	Tonsillenvergrößerung, Lymphknotenschwellung, evtl. Polyneuropathie und Hirnnervenausfälle (III, IV, V, VII), Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie
Xeroderma pigmentosum	UV-Lichtempfindlichkeit, multiple Hauttumore, geistige Behinderung, Athetose, Areflexie, Polyneuropathie
Behr-Krankheit	spastische Paraplegie, Optikusatrophie, Nystagmus, periphere Neuropathie
GM2-Gangliosidose, Variante B, juvenil	epileptische Anfälle, progressive Demenz, extrapyramidale Symptome
Zeroidlipofuszinosen	Mikrozephalus, Visusabnahme, Myoklonien
Leukodystrophien	je nach Form Steh- und Gehunfähigkeit vor dem Schulalter, Sprachverlust, Verhaltensstörungen, Visusabnahme, Demenz, Nebenniereninsuffizienz, segmentale Entmarkung
Sialidose Typ I	kirschroter Makulafleck, Myoklonus, dementieller Abbau
Chediak-Higashi-Syndrom	okulokutaner Albinismus, rezidivierende bakterielle Infekte, Riesengranula in Granulozyten, periphere Neuropathie
Gamma-Glutamylcystein-Synthetase-Mangel	hämolytische Anämie, periphere Neuropathie, Myopathie
Rett-Syndrom	Verhaltensstörung, autistische Zeichen, Myoklonien, stereotype Hand-Mund-Bewegungen, episodische Hyperventilation, Mikrozephalus, evtl. Neurofilamentanhäufung in der Suralisbiopsie, Epilepsie



5.2.2. Autosomal-dominante Ataxien

5.2.2.1. Einteilung der Spinozerebellären Ataxien (SCA)

Ludger Schöls

Bei den autosomal-dominanten Ataxien wird die krankheitsverursachende Erbanlage mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent an die Kinder vererbt. Daher lässt sich in der Familiengeschichte meist ermitteln, dass eine Ataxieerkrankung auch schon in früheren Generationen aufgetreten ist. Allerdings kann der Erkrankungsbeginn z. T. so stark variieren, dass ein Kind bereits erkrankt ist, während der vererbende Elternteil noch gesund ist. Auch kann das Krankheitsbild selbst innerhalb einer Familie so unterschiedlich sein, dass erst die genetische Untersuchung zeigt, dass es sich um dieselbe Erkrankung handelt.

Traditionell wurden die autosomal-dominanten Ataxien nach neuropathologischen Kriterien in eine Gruppe mit ausschließlicher Kleinhirnrindenatrophie (rein zerebelläre Ataxie, Typ Holms) und eine Gruppe mit olivo-ponto-zerebellärer Ataxie (Typ Menzel), bei der auch der Hirnstamm betroffen ist, unterteilt. In den 1980er Jahren teilte Anita Harding die autosomal-dominanten Ataxien (ADCA) nach den klinischen Symptomen in drei Unterformen ein:

Bei der ADCA Typ I können neben der Ataxie vielfältige zusätzliche Symptome, wie eine Degeneration der Sehnerven (Optikusatrophie), Schluckstörung (Dysphagie), Spastik mit Steifigkeit und gesteigerten Reflexen, parkinson-ähnliche Symptome (Akinese, Rigor), Blasen-funktionsstörungen, Gefühlsstörungen, Missempfindungen, Muskelkrämpfe oder Muskelschwund und in seltenen Fällen auch ein Nachlassen der geistigen Kräfte (Demenz) auftreten.

Die ADCA Typ II ist gekennzeichnet durch eine Kombination von Ataxie und Augenhintergrundveränderungen (Retinadegeneration), die zu einer Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung führen können.

Bei der ADCA Typ III treten nur Kleinhirnsymptome in Form von Gangunsicherheit, Ataxie von Armen und Beinen, Sprechstörung und für Kleinhirnerkrankungen typische Augenbewegungsstörungen auf.

Heutzutage werden die meisten dominanten Ataxien nach der genetischen Nomenklatur als spinozerebelläre Ataxien (SCA) bezeichnet. Bei den SCAs werden inzwischen über 30 genetische Unterformen unterschieden. Diese sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Für 12 Unterformen wurden das betroffene Gen und die ursächliche Mutation identifiziert.

Die Häufigkeit der spinozerebellären Ataxien beträgt in Mitteleuropa 2–3 : 100.000 Einwohner. Davon entfallen etwa 70 Prozent auf die Unterformen SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17. Die Häufigkeiten der einzelnen Unterformen wechseln je nach Land bzw. Region sehr stark.

Für diese häufigen SCA-Erkrankungen sind molekulargenetische Untersuchungen verfügbar, die die Diagnose eindeutig sichern oder ausschließen. Alle anderen SCA-Formen sind sehr selten und kommen nur in einzelnen Familien vor.



SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17 liegt der gleiche Mutationsmechanismus zugrunde. In allen diesen Genen findet sich ein Block, in dem die drei Basenpaare Cytosin, Adenin und Guanin (CAG) sich wiederholend hintereinander stehen (CAG-CAG-CAG-CAG-CAG...). Wenn diese CAG-Wiederholungen oder CAG-Repeats vermehrt sind, kommt es zur Erkrankung. Auf der Eiweißebene führt diese CAG-Repeatverlängerung zur Bildung von verlängerten Ketten der Aminosäure Glutamin (sog. Polyglutamin). Wie diese verlängerten Polyglutaminketten zur Schädigung der Nervenzellen und damit zur Ataxie führen, ist gegenwärtig Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Trotz großer Fortschritte im Verständnis der Genetik der spinocerebellären Ataxien gibt es bisher keine Therapie, die das Auftreten der Erkrankung verhindern kann. Wichtigste Maßnahme ist die regelmäßige Physiotherapie mit Krankengymnastik, Logopädie und Ergotherapie. Darüber hinaus lassen sich einzelne Symptome, wie ein Restless-legs-Syndrom (Missempfindungen und Unruhe in den Beinen, besonders in Ruhe und bei Müdigkeit), Spastik, rigide Muskelsteifigkeit, Muskelkrämpfe, Blasenentleerungsstörungen und Potenzstörungen symptomatisch behandeln. Die Wirkung „antiataktischer“ Medikamente ist fraglich.



5.2.2.2. Spinozerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)

Ludger Schöls

Die SCA1 ist insbesondere in den östlichen und nördlichen Bundesländern häufig.

Der Erkrankungsbeginn ist sehr variabel zwischen dem 5. und 65., meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

Hauptsymptome sind eine zerebelläre Gang-, Stand- und Extremitätenataxie mit Augenbewegungsstörungen und Sprechstörungen. Oft treten auch Schluckstörungen auf. Zusätzlich kann die zentrale motorische Bahn (Pyramidenbahn) mit betroffen sein, was sich als Steifigkeit (Spastik, hölzernes Gangbild) und Reflexsteigerung bemerkbar macht. Gefühlsstörungen sind meist leichter ausgeprägt und für die Erkrankung weniger belastend.

Die Kraft bleibt in der Regel ausreichend erhalten und gravierender Muskelschwund ist selten. Zu Blasenentleerungsstörungen (Inkontinenz) oder einem Nachlassen der geistigen Kräfte (Demenz) kommt es bei bis zu 20 Prozent der Betroffenen.

Weitere neurologische Zeichen sind eine Einschränkung der Augenbewegungen (externe Ophthalmoplegie), verlangsamte Blicksprünge (Sakkaden), eine Zungenatrophie oder eine Gesichtsnervenlähmung (Fazialisparese).

In der elektrophysiologischen Diagnostik sind verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeiten und verlängerte zentral-motorische Leitungszeiten ein recht charakteristischer Befund für SCA1.

In der Computer- oder Magnetresonanztomographie ist das Ausmaß der Veränderungen sehr unterschiedlich. Insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung findet sich häufig eine Atrophie von Kleinhirn und Hirnstamm. Neuropathologisch findet sich meist eine olivo-ponto-zerebelläre Atrophie (OPCA). Darüber hinaus sind oft auch die kaudalen Hirnnervenkerne, Hinterstränge und spinozerebellären Bahnen betroffen.

Transgene Zell- und Mausmodelle der SCA1 lassen vermuten, dass eine abnorme Faltung und Zusammenballung des mutierten Ataxin 1-Proteins die Krankheit wesentlich bestimmt. Je länger die CAG-Wiederholung ist, desto früher beginnt die Erkrankung und desto schwerer verläuft sie. Die Instabilität der CAG-Repeats mit der Tendenz zur weiteren Expansion erklärt das in diesen Familien zu beobachtende Phänomen der Antizipation, d. h. der Tendenz zum früheren Krankheitsbeginn in der nachfolgenden Generation.

5.2.2.3. Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)

Ludger Schöls

Wie bei der SCA1 ist das Manifestationsalter der SCA2 sehr variabel und schwankt zwischen einem und 65 Jahren; im Mittel liegt es bei 30 Jahren. In vielen Familien findet sich das Phänomen der Antizipation, d. h. der Tendenz zum früheren Erkrankungsbeginn in nachfolgenden Generationen.

Wie bei der SCA1 ist das Erstsymptom in der Regel eine Ataxie beim Gehen. Später treten auch Feinmotorikstörungen der Hände auf. Als recht typisch für die SCA2 gelten deutlich verlangsamte Blicksakkaden in Kombination mit abgeschwächten Muskeleigenreflexen an den Armen und einem posturalen Tremor beim Gehen.

Häufig finden sich eine Dysarthrie, eine Verminderung des Vibrationsempfindens (Pallhypästhesie) und blitzartige, regellose Kontraktionen von Muskelfaserbündeln (Faszikulationen).

Bildgebende Verfahren zeigen bereits in frühen Krankheitsstadien eine deutliche Atrophie des Kleinhirns, aber auch des Hirnstammes, der im neuropathologischen Befund einer olivo-ponto-zerebellären Atrophie (OPCA) entspricht. Recht typisch ist eine hochgradige Atrophie des mittleren Kleinhirnstiels.



5.2.2.4. Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3)

Ludger Schöls

Die SCA3 wird nach den zuerst beschriebenen großen Familien auf den Azoren auch Machado-Joseph-Erkrankung (MJD) genannt. Die SCA3 ist weltweit, so auch in Deutschland, die häufigste Unterform und macht etwa 40 % der spinozerebellären Ataxien aus.

Die SCA3 kann sich mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern manifestieren.

Bei spätem Erkrankungsbeginn, jenseits des 40. Lebensjahres, besteht häufig eine deutliche Polyneuropathie mit Muskelschwund, Muskelkrämpfen, Gefühlsstörungen und/oder Missempfindungen neben der zerebellären Ataxie.

Bei Erkrankungsbeginn zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr entwickelt sich neben der Ataxie häufig eine Spastik.

Bei frühem Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr ist oft auch eine Dystonie zu beobachten.

Ein Teil der Betroffenen entwickelt parkinson-ähnliche Symptome, die auf Parkinsonmedikamente oft gut ansprechen. Häufig treten bei der SCA3 aber auch Doppelbilder, Schluckstörungen, Schlafstörungen und ein sog. Restless-legs-Syndrom mit Missempfindungen und Unruhe in den Beinen, insbesondere bei Ruhe und in den Abendstunden, auf.

Dieses Problem ist oft medikamentös gut zu behandeln. Die Doppelbilder sind durch eine Prismenbrille zu lindern, die aufgrund der Dynamik der Erkrankung jedoch meist alle ein bis zwei Jahre angepasst werden muss.

In der Magnetresonanztomographie des Kopfes findet sich typischerweise eine Atrophie des Kleinhirns mit Erweiterung des 4. Ventrikels, aber auch eine Atrophie von Hirnstamm und Rückenmark. Neuropathologisch fallen insbesondere eine degenerative Veränderung des sog. Zahnkernes (Nucleus dentatus), aber auch vieler Hirnstammkerne und der sog. Schwarzen Substanz (Substantia nigra) auf, während die Kleinhirnrinde meist gut erhalten ist.

Die Instabilität des CAG-Repeats mit der Tendenz zur weiteren Expansion erklärt das in diesen Familien zu beobachtende Phänomen der Antizipation, d. h. der Tendenz zum früheren Krankheitsbeginn in der nachfolgenden Generation.

Bei Betroffenen mit kürzeren CAG-Repeats stehen Zeichen einer Polyneuropathie mit Muskelschwund, abgeschwächten Reflexen und gestörter Tiefensensibilität im Vordergrund.

Betroffene mit längeren CAG-Repeats haben in der Regel einen früheren Krankheitsbeginn und Hinweise auf Schädigungen der Basalganglien und der Pyramidenbahn.

5.2.2.5. Spinozerebelläre Ataxie Typ 4 (SCA4)

Christine Zühlke

Was ist die SCA4?

Die SCA4 ist eine autosomal-dominant vererbte Bewegungsstörung. Das Erkrankungsalter ist sehr variabel und kann zwischen dem 3. und dem 6. Lebensjahrzehnt liegen. Die Mutation, die auf dem langen Arm von Chromosom 16 (16q) lokalisiert wurde, ist bisher nicht bekannt.

Wie häufig ist die SCA4?

Über die Häufigkeit der SCA4 können zum aktuellen Zeitpunkt keine Aussagen gemacht werden. Die erste Familie, die allerdings skandinavischen Ursprungs ist, wurde 1996 aus Salt Lake City beschrieben. Im Jahr 2003 wurde eine große Familie aus Schleswig-Holstein untersucht. Weitere Fälle sind bisher nicht bekannt. Möglicherweise gibt es eine größere Anzahl von Betroffenen. Diese können aber erst der SCA4 zugeordnet werden, wenn ein direkter Mutationsnachweis verfügbar ist.

Wie entsteht die SCA4?

Entsprechend der geringen Datenlage ist zum Entstehungsmechanismus der SCA4 nichts bekannt. Die Symptome können aber als Folge des Nervenzellverlustes (Neurodegeneration) verstanden werden.

Was sind die Symptome der SCA4?

Bei der SCA4 findet sich neben einer kleinhirnbedingten Bewegungsstörung (= zerebelläre Ataxie) auch eine deutlich ausgeprägte Beeinträchtigung

der sensiblen Nervenfasern in den Armen und Beinen (= periphere axonale Neuropathie), die sowohl eine Gefühlsstörung, besonders an den Füßen und Unterschenkeln, verursacht als auch die bestehende Ataxie verschlimmert.

Wie verläuft die SCA4?

Zu dieser Frage gibt es noch keine befriedigende Antwort. In der Familie aus Schleswig-Holstein sind sowohl sehr frühe und schwere Verläufe aber auch erste Symptome nach dem 60. Lebensjahr bekannt. Relevante Vorhersagen werden sich erst nach Entdeckung der Mutation, Aufklärung der Funktion des betroffenen Proteins und der sorgfältigen klinischen Untersuchung weiterer Familien treffen lassen.

Wie wird die Diagnose einer SCA4 gestellt?

Da nur wenig Betroffene für die SCA4 bekannt sind, ist es im klinischen Bereich schwierig, diese Diagnose zu stellen. Im Rahmen wissenschaftlicher Projekte (z. B. EURO-SCA) wurde in Europa nach weiteren Familien mit dieser Erkrankung gesucht – bisher ohne Erfolg.

Wie kann man die SCA4 behandeln?

Leider steht keine ursächliche Therapie zur Verfügung. Logopädische und krankengymnastische Übungen können jedoch für die Betroffenen von Vorteil sind, selbst wenn sie das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern.



5.2.2.6. Spinozerebelläre Ataxie Typ 5 (SCA5)

Katrin Bürk, Christine Zühlke

Was ist die SCA5?

1994 wurde diese autosomal-dominante Ataxie erstmals in einer sehr großen US-amerikanischen Familie beschrieben, die auf die Großeltern des Präsidenten Abraham Lincoln zurückgeht. Der riesige Stammbaum verzeichnet über 800 Personen, darunter 90 Betroffene. 1999 wurde in Frankreich eine zweite Familie gefunden. Molekulargenetisch wiesen Kopplungsanalysen darauf hin, dass die genetische Veränderung bei den 6 französischen Betroffenen in derselben Region auf Chromosom 11 liegt. Eine dritte Familie wurde 2004 in Deutschland gefunden.

Wie häufig ist die SCA5?

Bislang sind lediglich die drei erwähnten Familien bekannt. Es ist allerdings davon auszugehen, dass weitaus mehr Ataxie-Patienten von einer SCA5 betroffen sind.

Wie entsteht die SCA5?

Mit Hilfe der DNS-Proben der drei genannten SCA5-Familien konnten nach 12 Jahren internationaler wissenschaftlicher (Zusammen-)Arbeit die SCA5-Mutationen publiziert werden. Es handelt sich um Mutationen im Gen für das sog. beta-III Spektrin (= SPTBN2-Gen). Es gibt verschiedene Spektrine, die eine Gruppe sehr ähnlicher Eiweiße bilden. Von diesen verwandten Eiweißen ist das beta-III Spektrin im Gehirn besonders stark vertreten. Die SCA5 wird nicht, wie beispielsweise die SCA1, 2 oder 3, durch Repeat-Expansionen verursacht. Jede der drei bekannten SCA5-Fami-

lien zeigt eine eigenständige, charakteristische Genveränderung im SPTBN2-Gen. In den Familien aus den USA und Frankreich wurden 2 unterschiedliche Deletionen (= Verlust an genetischer Information) gefunden, in der deutschen Familie ist lediglich ein einziger DNS-Baustein (= Nukleotid) ausgetauscht (Missense-Mutation).

Durch die Mutationen wird die natürliche Funktion und Bindung des Spektrins gestört. Spektrine bilden wichtige strukturelle Bestandteile des Zellskeletts. Dieses Gerüst liegt innerhalb der Zelle und stabilisiert ihre Form. Dabei haben die Spektrine die Aufgabe, in der Zellmembran (= Außenhaut der Zellen) gelegene Bestandteile zu fixieren.

Was sind die Symptome der SCA5?

Durch die Ataxie sind Gehen, Stehen und feinmotorische Arbeiten beeinträchtigt. Eine in aller Regel mäßige Sprechstörung (= Dysarthrie) tritt ebenfalls bei der Mehrzahl der Patienten auf. Darüber hinaus gibt es geringfügige Unterschiede in der klinischen Ausprägung: Alle deutschen SCA5-Erkrankten haben einen nach unten gerichteten Nystagmus (= Downbeat-Nystagmus, Augenzittern), der zu einer Einschränkung der Sehschärfe führen kann. Außerdem leiden einzelne Familienmitglieder unter einem Zittern (= Tremor). Ausschließlich in der französischen Familie finden sich hingegen Einschränkungen beim Blick zur Seite, unwillkürliche Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und eine Minderung des Vibrationssinns. Bei einigen wenigen amerikanischen Betroffenen mit sehr frühem Erkan-



kungsbeginn wurden außerdem Schluckstörungen und Pyramidenbahnzeichen beobachtet.

MRT-Untersuchungen zeigen eine Atrophie des Kleinhirns, wobei hier vor allen Dingen der in der Mittellinie gelegene Kleinhirnwurm betroffen ist. Hirnstamm, Rückenmark und Großhirn sind unauffällig.

Wie verläuft die SCA5?

In den drei bislang beschriebenen Familien war der Krankheitsverlauf meist langsam und gutartig. Die SCA5 beginnt im Mittel um das 30. Lebensjahr. Im Einzelfall kann der Erkrankungsbeginn aber davon stark abweichen (Schwankungsbreite 4–68 Jahre).

Wie wird die Diagnose einer SCA5 gestellt?

Bislang kennt man drei Mutationen im SPTBN2-Gen, die mit einer PCR nachgewiesen werden können. Allerdings ist davon auszugehen, dass es weitere SCA5-Mutationen gibt, die man bisher noch nicht kennt. Um ihren Nachweis zu führen, muss das gesamte SPTBN2-Gen untersucht (sequenziert) werden. Dies ist sehr aufwändig und bleibt bislang Einzelfällen vorbehalten.

Wie kann man die SCA5 behandeln?

Eine kausale Behandlungsmöglichkeit steht (noch) nicht zur Verfügung.



5.2.2.7. Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)

Ludger Schöls

Die SCA6 kommt insbesondere in Westfalen vor. Der Erkrankungsbeginn ist später als bei den anderen Formen und schwankt zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr, meist um das 50. Lebensjahr. Zu Beginn kann bei einigen Betroffenen die Ataxie episodisch auftreten, bevor sie in ein chronisch progredientes Krankheitsbild übergeht.

Bei der SCA6 stehen Kleinhirnsymptome, wie Gang- und Standunsicherheit, erschwerte Koordination von Hand- und Beinbewegungen, Sprechstörungen, Doppelbilder und für den Neurologen auffällige Augenbewegungen im Vordergrund. Weitere Symptome wie Polyneuropathie oder Spastik erlangen in aller Regel keine behindernden Ausmaße. Die SCA6 scheint nicht lebensverkürzend zu sein. Erkrankungsverläufe über dreißig Jahre und 90-jährige Betroffene mit SCA6 sind bekannt.

Bemerkenswert ist, dass die SCA6-Mutation auch bei Ataxie-Erkrankten gefunden wurde, bei denen es keine Hinweise auf eine familiäre Erkrankung gab. Dieses vermeintlich sporadische Auftreten der SCA6 ist bei bis zu 25 Prozent der Betroffenen zu finden.

Anders als bei der SCA1 bis SCA5 liegt die Mutation in einem Gen mit bekannter Funktion, nämlich einer Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumionenkanals der Nervenzellen.

Andere Mutationen in dem gleichen Gen verursachen die Episodische Ataxie Typ 2 (EA2) und die Familiär Hemiplegische Migräne. Es gibt Hinweise auf eine gestörte Funktion der Kalziumionenkanäle, die möglicherweise in Zukunft neue Therapiemöglichkeiten bringen werden.

In der Magnetresonanztomographie des Kopfes ist die Atrophie typischerweise auf das Kleinhirn beschränkt. Neuropathologisch sind dann schwerpunktmäßig die Purkinje-Zellen von der Degeneration betroffen. Sie werden wahrscheinlich durch die gestörten Kalziumionenkanäle besonders geschädigt.

5.2.2.8. Spinozerebelläre Ataxie Typ 7 (SCA7)

Ludger Schöls

Die SCA7 ist in Deutschland selten.

Kennzeichnend für die SCA7 ist die Kombination von Kleinhirnataxie und Sehstörungen durch Netzhautveränderungen (Makuladegeneration). Die Sehstörungen unterscheiden diese SCA von den anderen.

Der Erkrankungsbeginn variiert sehr stark zwischen dem ersten und dem 60. Lebensjahr. Wenn die Erkrankung sehr früh beginnt, können Sehstörungen vor der Ataxie auftreten, bei spätem Erkrankungsbeginn ist es meist umgekehrt.

Weitere häufige Symptome der SCA7 sind Spastik, Muskelschwund und Sensibilitätsstörungen.

Die Instabilität des CAG-Repeats mit der Tendenz zur weiteren Expansion erklärt die in diesen Familien beobachtete Antizipation. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Mutation über den Vater vererbt wird.

5.2.2.9. Spinozerebelläre Ataxie Typ 8 (SCA8)

Friedmar Kreuz

Bei der Spinozerebellären Ataxie vom Typ 8 (SCA8) lässt sich bei der Stammbaumanalyse der autosomal-dominante Erbgang nachweisen. Das Auftreten der ersten Symptome variiert zwischen 14 bis 72 Jahren, wobei der Erkrankungsbeginn im Mittel bei 38 Jahren liegt. Als erste Symptome werden Sprechschwierigkeiten (Dysarthrie), Schluckstörungen mit Nahrungs- und Speichelaspiration und eine Ganginstabilität beschrieben. Weitere Symptome sind eine Spastik, vor allem der Schlundmuskulatur (spastische und ataktische Dysarthrie) und der Extremitäten, ein Zittern der Augen (Nystagmus), Extremitäten-, Rumpf- und Gangataxie und eine verminderte Vibrationsempfindung. Zusätzlich können eine Harninkontinenz, Impotenz und Depression hinzukommen. Gelegentlich werden eine Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) und eine Steifigkeit (Rigor) beobachtet, die an einen Morbus Parkinson erinnern. Aber auch andere Bewegungsstörungen wie Grimassieren, gesteigerte Reflexe (Hyperreflexie) und Dystonie (anomales Verhalten der Muskeln) können gelegentlich auftreten. Die Krankheit schreitet, in Abhängigkeit von der Länge der CTG-Repeats, gewöhnlich langsam fort. Klinisch wird die SCA8 dem Typ ADCA III zugeordnet.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) kann die Volumenminderung des Kleinhirns (zerebelläre Atrophie), besonders im Bereich der Kleinhirnhälften (Hemisphären) und des Kleinhirnwurmes (Vermis cerebelli), sowie der Brücke (Pons) dargestellt werden. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Gehirne von Personen mit SCA8 fanden sich Veränderungen

verschiedener Hirngebiete, die an eine Multisystematrophie (MSA) erinnern.

Im SCA8-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q) konnte eine Verlängerung des Trinukleotidbausteines CTG von 89 bis 155 Einheiten (im Normalfall 15 bis 34 Einheiten) nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um eine dynamische Trinukleotid-Repeat-Expansion, die vor allem bei der Vererbung über den Vater länger werden kann; dadurch wird das Erkrankungsalter vorverlagert (Antizipation) und der Verlauf der Erkrankung ist schwerwiegender.

Therapeutisch steht bei unbekanntem Basismechanismus für die Entstehung der SCA8 nur eine Behandlung der Symptome zur Verfügung; auch hier spielen Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie die zentrale Rolle. Spastizität, Harninkontinenz oder Depression können entsprechend medikamentös behandelt werden.



5.2.2.10. Spinozerebelläre Ataxie Typ 10 (SCA10)

Friedmar Kreuz

Der Spinozerebellären Ataxie vom Typ 10 (SCA10) liegt der autosomal-dominante Erbgang zugrunde. Zerebelläre Symptome stehen auch hier im Mittelpunkt des klinischen Erscheinungsbildes dieser Ataxie-Krankheit: Gangataxie, Extremitätenataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Dysmetrie und Augenbewegungsstörungen (Nystagmus u. a.). Ein Teil der Betroffenen ist auch durch epileptische Anfälle auffällig bzw. zeigt Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG). Zusätzlich können Pyramidenbahnzeichen, sensomotorische Polyneuropathien, Blasenentleerungsstörungen und Gemütskrankungen auftreten.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) fällt die Schrumpfung des Kleinhirns (zerebelläre Atrophie) auf.

Im SCA10-Gen (Ataxin-10-Gen, ATXN10) auf dem langen Arm des Chromosoms 22 (22q) konnte eine Verlängerung des Pentanukleotidbausteines ATTCT von 400 bis 4.500 Einheiten (im Normalfall 10 bis 29 Einheiten) nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um eine dynamische Pentanukleotid-Repeat-Expansion (Penta = 5), die vor allem bei der Vererbung über den Vater länger werden kann; dadurch wird das Erkrankungsalter vorverlagert (Antizipation) und der Verlauf der Erkrankung ist schwerwiegender.

Therapeutisch steht bei unbekanntem Basismechanismus für die Entstehung der SCA10 nur eine Behandlung der Symptome zur Verfügung; wenn notwendig, sollten die Krampfanfälle mit Antiepileptika behandelt werden. Auch bei dieser Ataxie-Krankheit spielen jedoch Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie die zentrale Rolle.

5.2.2.11. Spinozerebelläre Ataxie Typ 11 (SCA11)

Friedmar Kreuz

Bei der Spinozerebellären Ataxie vom Typ 11 (SCA11) handelt es sich um eine rein zerebelläre Ataxie-Krankheit (ADCA Typ III) mit autosomal-dominanter Genwirkung. Die zerebellären Symptome beginnen erst im mittleren Lebensalter (3. bis 4. Lebensdekade), sind relativ gering ausgeprägt und zeigen eine nur langsame Progredienz. Als wesentliche Symptome werden neben der Ataxie eine Dysarthrie, eine Hyperreflexie und ein Augenzittern (Nystagmus) beschrieben.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) fällt die Schrumpfung des Kleinhirns (zerebelläre Atrophie) auf.

Beim Gen für die SCA11 handelt es sich um das Gen für die Tau-Tubulin-Kinase 2 (TTBK2), das auf dem langen Arm des Chromosoms 15 (15q) lokalisiert ist. Krankheitsverursachend sind Punktmutationen im TTBK2-Gen, die durch Wegfall (Deletion) oder Einschub (Insertion) einzelner Kernbasen zu einer Verschiebung des Leserahmens für die Ablesung der genetischen Information führen. Die Tau-Tubulin-Kinase 2 ist bei der Phosphorylierung der Proteine Tau und Tubulin beteiligt, die u. a. auch an der Entstehung der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind.

Therapeutisch steht bei unbekanntem Basismechanismus für die Entstehung der SCA11 nur eine symptomatische Behandlung zur Verfügung; der Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie kommen dabei die bedeutendsten Rollen zu.

5.2.2.12. Spinozerebelläre Ataxie Typ 12 (SCA12)

Friedmar Kreuz

Die Spinozerebelläre Ataxie vom Typ 12 wurde 1999 in einer großen Familie aus Deutschland mit einer klassischen Kleinhirntaxie erstmals beschrieben. Der Erkrankungsbeginn ist mit 8 bis 55 Jahren intrafamiliär sehr variabel, wobei der Erkrankungsgipfel in der 4. Lebensdekade liegt. Auffällig wird dann ein Tremor der oberen Extremitäten, der im weiteren Verlauf an Intensität zunimmt und auch den Kopf einbezieht. Weitere Symptome sind Gangataxie, Dysarthrie, Dysdiadochokinese (Schwierigkeiten bei schnellen, gegensätzlichen Bewegungen), Hyperreflexie, mangelnde Bewegungsfähigkeit (Parkinson-ähnlich), abnorme Augenbewegungen und bei älteren Betroffenen auch eine demenzielle Entwicklung. An psychischen Symptomen können Depressionen und Angststörungen auftreten. Als charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zu anderen SCA wird der Aktionstremor der Arme und des Kopfes beschrieben. Eine sehr schwach ausgeprägte sensorische und motorische Polyneuropathie kann zusätzlich auftreten.

In den bildgebenden Verfahren (CT und MRT) ist eine Atrophie des Kleinhirns und der Hirnrinde sichtbar.

Ursächlich für die SCA12 wurde ein verlängertes CAG-Repeat im PPP2R2B-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms Nr. 5 (5q) gefunden, dessen Länge jedoch nicht im Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter zu stehen scheint. Beim PPP2R2B-Gen handelt es sich um die Beta-Untereinheit des Protein-Phosphatase-2-Gens, das bei der Regulierung des Zellzyklus eine Rolle spielt.

Insgesamt scheint die SCA12 sehr selten zu sein;

jedoch sollte sie durch eine genetische Analyse ausgeschlossen werden, wenn das Erscheinungsbild einer Kleinhirntaxie eher untypisch anmutet und als erstes Symptom ein Tremor auftritt.

5.2.2.13. Spinozerebelläre Ataxie Typ 13 (SCA13)

Friedmar Kreuz

Die Spinozerebelläre Ataxie vom Typ 13 wird durch eine Mutation im spannungsabhängigen Kaliumionenkanal-Gen (KCNC3) verursacht. Die SCA13 wurde erstmalig 2000 in einer französischen Familie mit einer im Kindesalter beginnenden und langsam fortschreitenden Gangataxie beschrieben. Daneben waren eine kleinhirnbedingte Sprechstörung (Dysarthrie), eine leichte geistige Behinderung und vor allem eine motorische Entwicklungsstörung auffällig. Die SCA13 kann aber auch erst im späteren Erwachsenenalter auftreten. Bei einigen dieser Erkrankten traten zusätzlich ein Nystagmus und Pyramidenbahnzeichen auf. Weiterhin wurden eine Extremitätenataxie und eine verminderte Muskelspannung (Hypotonie) beobachtet.

In den bildgebenden Verfahren (MRT) ist eine Atrophie des Kleinhirns (Cerebellum) und der Brücke (Pons) darstellbar.

Nach den Berichten in der wissenschaftlichen Literatur ist das Erscheinungsbild (der Phänotyp) dieser sehr seltenen Ataxie-Krankheit in einzelnen Völkergruppen sehr unterschiedlich.

Das KCNC3-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 19 (19q). Die Mutation kann durch eine Genanalyse nachgewiesen werden.



5.2.2.14. Spinozerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA14)

Ludger Schöls

Die SCA14 ist eine seltene Form der dominanten Ataxien.

Sie wird durch Mutationen im Gen für die Proteinkinase C Gamma (PRKCG) verursacht, für die eine Funktion in der Signaltransduktion, Zellproliferation und synaptischen Transmission mit Einfluss auf die zerebelläre Plastizität und das Dendritenwachstum angenommen wird.

Die SCA14 beginnt zwischen dem 10. und dem 60. Lebensjahr.

Sie ist durch ein sehr langsames Fortschreiten der Ataxie gekennzeichnet. Häufig treten auch sog. extrapyramidale Symptome wie Dystonie, Tremor oder Myoklonus auf.

In der Magnetresonanztomographie des Kopfes zeigt sich oft eine sehr ausgeprägte zerebelläre Atrophie, gegenüber der die klinische Ausprägung der Ataxie eher leicht erscheint.

5.2.2.15. Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17)

Ludger Schöls

Der Erkrankungsbeginn bei der SCA17 kann zwischen 5 und 50 Jahren schwanken.

Auch die klinischen Symptome sind sehr variabel. Häufig findet sich eine Kombination von Ataxie und kognitiven Einschränkungen bis hin zur Demenz.

Weitere Symptome sind oft psychische Auffälligkeiten bis hin zur Psychose und extrapyramidale Bewegungsstörungen wie Chorea, Dystonie oder Akinese.

5.2.2.16. Spinozerebelläre Ataxie Typ 27 (SCA27)

Friedmar Kreuz

Die Spinozerebelläre Ataxie vom Typ 27 wurde erstmals 2003 in einer großen holländischen Familie beschrieben. Bei dieser drei Generationen umfassenden Familie ließ sich bei den Erkrankten seit der Kindheit ein Zittern der Hände nachweisen. Dieses Zittern steigerte sich bei körperlichen Übungen und emotionalem Stress (Aufregung!). Eine geringe Standataxie und Ataxie in den Beinen ließ sich teilweise erst bei besonderen Untersuchungsbedingungen ab einem Alter von 15 bis 20 Jahren nachweisen. Verschiedene Augenbewegungsstörungen, ein Kopftremor und unwillkürliche Muskelbewegungen im Bereich des Gesichtes (periorale Dyskinesien) sind weitere Symptome. Psychisch waren einige Erkrankte durch aggressives Verhalten und Depressionen auffällig und zeigten schlechte Lernerfolge mit zum Teil vorzeitigem Schulabbruch bei zunehmenden Gedächtnisstörungen. Ein progredienter Erkrankungsverlauf ließ sich nachweisen. Es können sich Hohlfüße entwickeln. Bei neurophysiologischen Untersuchungen lässt sich eine axonale Neuropathie nachweisen.

In der Magnetresonanztomographie (MRT) wird die Atrophie des Kleinhirns sichtbar. Die psychische Symptomatik lässt auf Veränderungen in anderen Hirnstrukturen (Basalganglien) schließen.

Als Ursache der SCA27 wurden Mutationen im Fibroblasten-Wachstums-Faktor-14-Gen (FGF14) auf dem langen Arm des Chromosoms 13 (13q) nachgewiesen. Der Fibroblasten-Wachstums-Faktor 14 spielt bei der Entwicklung des ZNS eine wichtige Rolle; im Tierversuch führte der Mangel dieses Faktors zur Ausbildung einer Ataxie.

Die Häufigkeit der DRPLA in Japan wird auf 0,2 – 0,7 : 100.000 Einwohner geschätzt. In Europa sind bisher nur wenige DRPLA-Familien beschrieben worden.

Das Krankheitsbild ist sehr variabel, beginnt meist im 3. Lebensjahrzehnt und verläuft über etwa 20 Jahre fortschreitend. Es kommt immer zu einer Ataxie, die jedoch oft von anderen auffälligen Symptomen begleitet ist: unwillkürlich einschließende Bewegungen (Myoklonien), tänzelnd anmutende Überbewegungen (choreatiforme Hyperkinesen; Choreoathetose), Epilepsie (Myoklonus-Epilepsie) und geistiger Abbau (Demenz). Je nach der im Vordergrund stehenden Symptomatik, die in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter unterschiedlich sein kann, werden 3 Typen der DRPLA unterschieden: die ataktisch-choreoathetoide Form, die Pseudo-Huntington-Form und die Form mit myoklonischer Epilepsie.

Im der Magnetresonanztomographie (MRT) sind eine Atrophie des Kleinhirns und Veränderungen in der Weißen Substanz (Myelinisierungen der Nervenzellfortsätze) erkennbar.

Therapeutisch können die Epilepsie mit Antiepileptika und die unwillkürlichen Bewegungen mit entsprechenden Medikamenten (z. B. Tiaprid, Tetrabenazin) behandelt werden. Ansonsten stehen die Möglichkeiten der Physiotherapie zur Verfügung.

5.2.2.17. Dentato-rubro-pallido-lysiane Atrophie (DRPLA)

Friedmar Kreuz

Die DRPLA erhielt ihren Namen nach den Kerngebieten im Gehirn, die bei der Erkrankung besonders betroffen sind. Die DRPLA ist eine vorwiegend in Japan beschriebene, autosomal-dominante Erkrankung, die durch ein verlängertes und instabiles CAG-Repeat (> 49 Repeats) im DRPLA-Gen (Atrophin 1-Gen) auf dem kurzen Arm des Chromosom 12 (12p) verursacht wird (normale Länge der Repeats: 7 – 23). Es handelt sich um eine dynamische Mutation, bei der die Anzahl der Repeats bei der Vererbung verändert wird und dazu tendiert, größer zu werden. Dies erklärt auch die Vorverlagerung des Erkrankungsalters in nachfolgenden Generationen (Antizipation) und die unterschiedliche Symptomatik innerhalb einer Familie.



5.2.2.18. Episodische Ataxien

Ludger Schöls

Episodische Ataxien sind seltene Erkrankungen, bei denen die Ataxie nicht dauerhaft, sondern in Phasen auftritt, die Minuten bis Tage dauern können. Die episodischen Ataxien werden wie die SCAs autosomal-dominant vererbt.

Episodische Ataxie Typ 1

Der Episodischen Ataxie Typ 1 (EA1) liegen Punktmutationen im Kaliumionenkanal-Gen KCNA1 zugrunde. Die betroffenen Kaliumionenkanäle sind in Regionen des Nervensystems wie dem Kleinhirn und den Ranvierschen Schnürringen peripherer Nerven lokalisiert. Folge der Veränderung sind Ionenkanäle mit verminderter Stromamplitude oder veränderter Kinetik.

Die Erkrankung beginnt in der Kindheit oder dem frühen Erwachsenenalter. Eine Einschränkung der Lebenserwartung ist nicht gegeben.

Während der Attacken kommt es zu Ataxie und Sprechstörungen. Darüber hinaus können dystone und choreatische Symptome auftreten. Attacken werden durch physischen oder emotionalen Stress ausgelöst. Ihre Häufigkeit schwankt von weniger als einer Attacke pro Monat bis zu mehreren Attacken pro Tag. Zwischen den Attacken können unwillkürliche Bewegungen (Myokymien) der Gesichts- und Handmuskulatur auftreten.

Acetazolamid kann die Häufigkeit und Schwere der Attacken bei einem Teil der Patienten reduzieren. Bei anderen Patienten helfen Mittel gegen Epilepsie (Antikonvulsiva).

Episodische Ataxie Typ 2

Die episodische Ataxie Typ 2 (EA2) wird durch Mutationen in der Alpha-1A-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumionenkanals der Nervenzellen verursacht. Dies ist das gleiche Gen, dessen Mutation in anderen Bereichen ursächlich für die SCA6 und für die Familiäre Hemiplegische Migräne ist.

Am stärksten sind die Purkinjezellen des Kleinhirns betroffen. Die Mutationen führen zu verkürzten Proteinen mit veränderten Eigenschaften.

Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 2. und 30. Lebensjahr, vereinzelt auch später.

Die Attacken dauern meist Stunden bis Tage und sind damit länger als bei der EA1. Die Häufigkeit schwankt zwischen einer Attacke pro Monat und zwei Attacken pro Tag. Mögliche auslösende Faktoren sind Stress, Alkoholkonsum und kohlenhydratreiche Speisen, nicht aber Schrecksituationen.

Die Attacken äußern sich in erster Linie in Gangunsicherheit, die in über 50 Prozent der Fälle von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen begleitet sein kann. Mehr als die Hälfte der Betroffenen leidet zusätzlich an einer Migräne. Zwischen den Attacken findet sich bei der neurologischen Untersuchung regelmäßig ein Augenzittern (Blickrichtungsnystagmus). Bei älteren Patienten kann sich auch eine leichte dauerhafte Stand- und Gangataxie entwickeln.

In der Magnetresonanztomographie des Kopfes zeigt sich dann häufig eine Atrophie des Kleinhirnwurmes. Die Episodische Ataxie Typ 2 spricht gut auf das Medikament Acetazolamid (500–700 mg pro Tag) an. Alternativ kann auch 4-Aminopyridin (15 mg pro Tag) gegeben werden.



5.2.3. Geschlechtsgebundene (gonosomale) Ataxien

5.2.3.1. Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)

Friedmar Kreuz

Was ist FXTAS?

Das Fragile X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist ein erst vor wenigen Jahren beschriebenes neurologisches und psychiatrisches Krankheitsbild, das hauptsächlich, aber nicht nur, bei Männern ab der 6. Lebensdekade auftritt. Die neurologischen Hauptsymptome werden in der Krankheitsbezeichnung ausgedrückt: Tremor (Zittern) und Ataxie (Koordinationsstörungen). Es finden sich aber eine Reihe weiterer, vor allem auch psychiatrischer Symptome.

Ursache ist eine Prä-Mutation im FMR1-Gen. Voll-Mutationen in diesem Gen verursachen bei Knaben, seltener auch bei Mädchen, die häufigste Form der familiären geistigen Behinderung, das Fragile X- oder Martin-Bell-Syndrom (MBS).

Wie häufig ist FXTAS?

Nach großen Studien liegt die Häufigkeit des Fragilen X-Syndroms bei 1 : 4.000 bis 1 : 6.000. Kamm und Mitarbeiter haben 2006 eine Häufigkeit der FMR1-Prä-Mutation in der Bevölkerung von 1 : 813 Männern und 1 : 259 Frauen ermittelt. Jedoch erkranken nicht alle Prämutati-onsträger und -trägerinnen am FXTAS. Genaue Zahlen über die Häufigkeit des FXTAS liegen nicht vor; es ist jedoch mit einer nicht unerheblichen Anzahl von Betroffenen zu rechnen.

Wie entsteht FXTAS?

In den 1980er Jahren wurde das Fragile X-Syndrom hauptsächlich bei Knaben und Männern mit geistiger Behinderung beschrieben. Unter besonderen Zellkulturbedingungen fand sich bei diesen Betroffenen eine brüchige Stelle am Ende des langen Armes des X-Chromosoms (fragile = engl. für „zerbrechlich“).

Das verantwortliche Gen auf dem X-Chromosom wurde als FMR1-Gen (für „fragile X mental retardation 1“) bezeichnet. In diesem Gen gibt es eine Stelle, an der, ähnlich wie bei der Friedreich-Krankheit (FRDA) oder den spino-zerebellären Ataxien (SCA), eine Dreierabfolge von Kernbasen (Trinukleotid) wiederholt (engl. = repeat) auftritt. Es sind dies die Kernbasen CGG und damit handelt es sich beim MBS um eine weitere sog. Trinukleotid-Repeat-Erkrankung. Normalerweise sind bis zu 50 CGG-Trinukleotide hintereinander geschaltet. Erst ab einer Anzahl von 200 CGG-Repeats (sog. Voll-Mutation) ist mit dem Auftreten des MBS zu rechnen: bei Knaben fast immer, bei Mädchen in bedeutend geringerer Anzahl in Abhängigkeit davon, welches ihrer beiden X-Chromosomen für den Stoffwechsel aktiv ist. Die Anzahl von CGG-Repeats zwischen 50 und 200 wird als Prä-Mutation („Vor-Mutation“) bezeichnet und kann sich bei der Vererbung zur Voll-Mutation ausweiten. Es liegt also, ebenso wie bei den anderen Trinukleotid-Repeat-Krankheiten, keine starre, sondern eine veränderliche, dynamische Mutation vor.

Der Abschnitt des FMR1-Gens, in dem sich das CGG-Repeat befindet, ist bei der Auslösung der Ablesung der genetischen Information und damit am Aufbau des Proteins beteiligt. Eine Expansion des Repeats führt somit zu Störungen bei der Umsetzung der Erbinformation in den Nervenzellen. Warum es erst im höheren Lebensalter zu den neurologischen und psychiatrischen Symptomen kommt, ist noch nicht geklärt.

Bei der feingeweblichen (histologischen) Hirnuntersuchung (nach dem Tod) finden sich Einschlüsse im Nervenzellkern und den Kernen des sie umgebenden Bindegewebes (Astrozyten). Diese Einschlüsse finden sich vor allem in der Hirnrinde und im Hirnstamm, nicht jedoch in den wichtigen Purkinje-Zellen des Kleinhirns. Letztere Zellen fallen jedoch in ihrer Funktion aus und scheinen an der Degeneration im Kleinhirn beteiligt zu sein.

Was sind die Symptome des FXTAS?

Als häufigstes Symptom findet sich ein Zittern (Tremor) der Hände, beginnend in der meistgebrauchten Hand (Händigkeit), das an das Zittern bei der Parkinson-Krankheit erinnert, und besonders stark bei Zielbewegungen (Intentionstremor) ist. Gelegentlich wird auch ein Kopftremor und eine Schädigung der peripheren Nerven (Polyneuropathie) beobachtet. Sehr häufig tritt die Gangataxie mit Gleichgewichtsproblemen und häufigem Fallen auf. Weiterhin können eine Parkinson-Symptomatik, autonome Dysfunktionen mit Blasen- und Darminkontinenz und Impotenz sowie Sprech- (Dysarthrophonie) und Schluckstörungen (Dysphagie) auftreten.

Das Spektrum der psychiatrischen Symptomatik ist vielfältig. Erste Symptome können bereits vor den ersten neurologischen Symptomen auftreten. Hier stehen an erster Stelle progrediente kognitive Schwierigkeiten, die sich bis zur Demenz entwickeln können. Probleme machen vor allem Verhaltensauffälligkeiten wie Angst und Depression, Zurückgezogenheit, soziale Phobie und Reizbarkeit, Distanz- und Kritiklosigkeit, unangebrachte Späße und läppisches Verhalten, Störungen der Selbstkontrolle und -beobachtung, Aufmerksamkeitsstörungen und Störungen der Wortflüssigkeit. Eine Intelligenzminderung mit einem Absinken des IQ unter 85 wird bei ca. einem Fünftel der Patienten beobachtet.

In der MRT finden sich typischerweise eine Abnahme der Groß- und Kleinhirnschubstanz und Signalveränderungen der Weißen Substanz, des sog. Marklagers, besonders der mittleren Kleinhirnstiele. Läsionen der Weißen Substanz finden sich auch neben den Hirnkammern (periventriculär).

Wie verläuft das FXTAS?

Wie oben erwähnt, ist besonders mit Beginn des 6. Lebensjahrzehnts mit dem Auftreten einer neurologischen und psychiatrischen Symptomatik zu rechnen. Der Verlauf scheint langsam progredient zu sein, sodass nach 10 Jahren die Gehfähigkeit oft noch erhalten ist. Jedoch kann es zu Persönlichkeitsstörungen kommen, die das familiäre Zusammenleben sehr belasten.

**Wie wird die Diagnose eines FXTAS gestellt?**

Die Diagnose ergibt sich aus der beschriebenen Symptomatik und vor allem der Familienanamnese. Gibt es Fälle von geistiger Behinderung in der Familie oder ist gar die Diagnose des Martin-Bell-Syndroms bereits bei Familienangehörigen gestellt worden, ist es naheliegend, dass bei entsprechender Symptomatik ein FXTAS vorliegt. Die molekulargenetische Untersuchung ist zur Diagnosesicherung unbedingt erforderlich.

Wie kann man das FXTAS behandeln?

Da die Ursachen des FXTAS nicht bekannt sind, ist auch keine kausale Therapie möglich. Die einzelnen Symptome müssen jeweils nach ihrem Auftreten und der individuellen Belastung behandelt werden (symptomatische Therapie). Auch hier gelten die für die anderen Heredo-Ataxien gegebenen allgemeinen Empfehlungen, vor allem die Physiotherapie, die nicht nur auf die Ataxie, sondern auch die Eindämmung des Tremors gerichtet sein muss. Ergotherapeutische Maßnahmen zur Bewältigung der Alltagsprobleme sollten unbedingt enthalten sein. Psychopharmaka können bei der Behandlung der psychiatrischen Symptomatik hilfreich sein, sollten jedoch individuell verordnet werden.

Weitere Infos:

www.frax.de deutscher Selbsthilfeverband

www.fragilex.org amerikanische National
FragileX Foundation

5.3. Nicht erbliche Ataxien

5.3.1. Sporadische degenerative Ataxien

5.3.1.1. Multisystematrophie (MSA)

Thomas Klockgether

Was ist MSA?

Multisystematrophie (MSA) ist eine seltene, sporadische, progressiv verlaufende Erkrankung des mittleren und höheren Erwachsenenalters, die durch Neurodegeneration in den Basalganglien, im Kleinhirn, im Hirnstamm und in den intermediolateralen Zellsäulen des Rückenmarks gekennzeichnet ist. Charakteristisches neuropathologisches Merkmal der MSA ist das Auftreten von Alpha-Synuklein-haltigen, oligodendroglialen, zytoplasmatischen Einschlusskörpern. Klinisch ist die MSA durch das gemeinsame Auftreten von zentralen Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom, zerebelläre Ataxie) und schwerem autonomem Versagen gekennzeichnet. Je nach im Vordergrund stehender neurologischer Symptomatik wird zwischen einem Parkinson-Typ (MSA-P) und einem zerebellären Typ (MSA-C) unterschieden.

Wie häufig ist die MSA?

Epidemiologische Untersuchungen werden dadurch erschwert, dass die klinische Diagnose unsicher ist und MSA, vor allem im Frühstadium, schwer von der idiopathischen Parkinson-Krankheit und degenerativen Ataxie-Erkrankungen zu unterscheiden ist. In epidemiologischen Studien dürfte daher die Häufigkeit der MSA eher unterschätzt werden. Einer methodisch sorgfältigen epidemiologischen Studie aus Großbritannien zufolge beträgt die

Prävalenz der MSA 4,4 : 100.000. Männer sind häufiger von MSA betroffen als Frauen: Das Geschlechterverhältnis beträgt 1,3 : 1.

Wie entsteht MSA?

Bei der MSA werden degenerative Veränderungen in Form von neuronalem Zellverlust und Gliose (Vermehrung von Gliazellen im ZNS) in weiten Teilen des Zentralen Nervensystems beobachtet.

Die Ursache der MSA ist unbekannt. Bis heute ist es nicht gelungen, ursächliche Genmutationen zu finden oder Assoziationen mit genetischen Polymorphismen nachzuweisen. Ebensovienig konnten bisher Umweltfaktoren identifiziert werden, die das Risiko, an MSA zu erkranken, beeinflussen. Auch die molekulare Pathogenese der MSA liegt weitgehend im Dunkeln.

Was sind die Symptome der MSA?

Das klinische Bild der MSA ist durch unterschiedliche Kombinationen aus Parkinson-Syndrom, zerebellärer Ataxie, Pyramidenbahnzeichen und autonomem Versagen gekennzeichnet.

Bei einem Teil der MSA-Betroffenen beginnt die Erkrankung mit autonomen Störungen, wie Drangsymptomatik der Blase oder erektiler Dysfunktion (Störung der Steifigkeit des männlichen Gliedes; Erektion).



Die Parkinson-Symptomatik bei MSA-P-Patienten unterscheidet sich von der bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit vor allem durch das schlechtere Ansprechen auf L-Dopa. Etwa 75 % der MSA-P-Betroffenen haben eine akinetisch-rigide Parkinson-Symptomatik, die initial bei etwa der Hälfte der Fälle einseitig ist. Im weiteren Verlauf entwickelt sich aber fast immer eine symmetrische Symptomatik. Tremor ist nur bei etwa 25 % der MSA-P-Patienten vorhanden.

Die zerebelläre Ataxie bei der MSA-C ist wie bei vielen anderen degenerativen Ataxie-Erkrankungen durch Symptome gekennzeichnet, die auf eine diffuse Schädigung des Kleinhirns hinweisen. Aus diesem Grund ist eine Abgrenzung der MSA-C von anderen Ataxie-Erkrankungen, z. B. der sporadischen Ataxie unklarer Genese, niemals aufgrund der zerebellären Symptomatik, sondern nur durch den Nachweis von Parkinson-Symptomen oder autonomen Funktionsstörungen möglich. Die zerebelläre Ataxie umfasst Gang- und Standataxie, Ataxie der Extremitäten, Aktionstremor, Sprechstörung und zerebelläre Störungen der Okulomotorik.

Die Beteiligung der Pyramidenbahn bei der MSA zeigt sich meistens durch Steigerung der Muskeleigenreflexe und ein positives Babinski-Zeichen. Eine spastische Erhöhung der Muskelspannung (Tonus) ist nur bei sehr wenigen Patienten nachweisbar.

Eine orthostatische Hypotonie (Absinken des Blutdruckes im Stehen) ist zusammen mit Störungen der Blasenfunktion die wichtigste autonome Funktionsstörung bei der MSA. Der orthostatischen Hypotonie liegt ein Ausfall des Baroreflexes (Regulation des Blutdruckes in Abhängigkeit von der Körperlage) zugrunde, der beim Wechsel von der liegenden in die aufrechte Position durch eine sympathisch vermittelte

Gefäßkonstriktion und Herzfrequenzsteigerung das Versacken von Blut in Blutgefäßen der Beine verhindert. Die Störung des Baroreflexes wird dann symptomatisch, wenn der Blutdruckabfall zu einer Minderdurchblutung des Gehirns führt. Symptome der orthostatischen Hypotonie sind vielgestaltig und reichen vom Schwindel nach dem Aufstehen über „Schwarzwerden“ vor den Augen, unspezifischen Beschwerden bei längerem Stehen bis zum Bewusstseinsverlust (orthostatische Synkope). Die Funktion des Baroreflexes kann klinisch durch Blutdruckmessung im Liegen und nach dem Aufstehen (Schellong-Test) erfasst werden. Bei etwa der Hälfte der MSA-Patienten ist die orthostatische Hypotonie mit einer arteriellen Hypertonie (Bluthochdruck) im Liegen verbunden.

Neurogene Blasenstörungen sind bei mehr als der Hälfte der MSA-Betroffenen vorhanden und nehmen im Verlauf an Häufigkeit und Schwere zu. Im Vordergrund steht meist eine Inkontinenz. Bei weniger als 20 % der Betroffenen entwickelt sich zusätzlich eine Stuhlinkontinenz.

Bei männlichen MSA-Patienten ist eine Erektionsstörung fast die Regel. Bei einigen geht die Erektionsstörung anderen Symptomen der MSA um Jahre voraus. Bei weiblichen MSA-Patienten ist häufig die genitale Sensitivität reduziert.

Eine charakteristische und früh im Krankheitsverlauf auftretende Störung ist die REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Diese REM-Schlaf-Verhaltensstörung äußert sich in nächtlichen, zusammen mit Träumen auftretenden motorischen Aktionen, z. B. in Form tätlicher Angriffe auf den Bettpartner.

Andere häufige Schlafstörungen bei MSA sind verstärktes Schnarchen und ein Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Weitere autonome Funktionsstörungen sind vermindertes Schwitzen, das sich in einer Hitzeintoleranz äußern kann, und eine verminderte Herzratenvariabilität.

Wie verläuft die MSA?

Das mittlere Erkrankungsalter der MSA beträgt etwa 55 Jahre. MSA verläuft unaufhaltsam progredient. Nach einer Latenz von 5 bis 6 Jahren werden MSA-Betroffene rollstuhlpflichtig. Die mittlere Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn beträgt 9 Jahre. Die häufigste Todesursache ist eine Bronchopneumonie.

Wie wird die Diagnose MSA gestellt?

Da es keine genetischen oder biochemischen Marker der MSA gibt, lässt sich klinisch nur eine mögliche oder wahrscheinliche Diagnose stellen, während für eine definitive Diagnose eine Autopsie und neuropathologische Untersuchung erforderlich sind. Der Nachweis von schwerem autonomen Versagen spielt eine wesentliche Rolle bei der Diagnosefindung.

Apparative Diagnostik und Bildgebung dienen zum Ausschluss anderer Erkrankungen und können bei typischen Ergebnissen die Diagnose weiter stützen. Die MRT zeigt eine Atrophie des Kleinhirns, des Hirnstamms und der Basalganglien.

Wie kann man eine MSA behandeln?

Derzeit ist keine kurative oder präventive Therapie der MSA bekannt. Die einzelnen Symptome der MSA sind in unterschiedlichem Ausmaß einer Therapie zugänglich. Der stetig progrediente Gesamtverlauf der Erkrankung lässt sich aber durch keine dieser Therapien beeinflussen.

Die Parkinson-Symptomatik wird mit L-Dopa behandelt. Eine wirksame medikamentöse Behandlung der Ataxie ist nicht bekannt. Die Behandlung muss sich daher auf übende Verfahren wie Krankengymnastik und Logopädie beschränken.

Zur Behandlung einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie werden zunächst physikalische Maßnahmen durchgeführt (Stützstrümpfe, erhöhte Salzzufuhr, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, langsames Aufstehen). Bei Versagen dieser Maßnahmen kommt eine medikamentöse Behandlung mit Mineralokortikoiden und Sympathomimetika in Frage.



5.3.1.2. Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA)

Thomas Klockgether

Was ist SAOA?

Bei vielen Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie sind weder die diagnostischen Kriterien einer Multisystematrophie erfüllt, noch ergibt die Suche nach genetischen und erworbenen Ursachen irgendwelche Ergebnisse. Für diese Krankheitsgruppe wurde die (wertfreie) Bezeichnung Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unbekannter Ursache (sporadic adult-onset ataxia, SAOA) vorgeschlagen. Ein anderer Name für die gleiche Krankheitsgruppe ist Idiopathische, spät beginnende zerebelläre Ataxie (idiopathic late onset cerebella ataxia, IDLOCA).

Wie häufig ist SAOA?

SAOA ist eine der häufigsten Ataxie-Erkrankungen. Eine kürzlich in Wales durchgeführte epidemiologische Untersuchung ergab eine Prävalenz von 8,4 : 100.000.

Wie entsteht SAOA?

Die Ursache und die Krankheitsmechanismen der SAOA sind unbekannt.

Was sind die Symptome der SAOA?

Bei allen Betroffenen mit sporadischer Ataxie ist eine zerebelläre Ataxie das im Vordergrund stehende Symptom. Bei etwa 20 % der Betroffenen treten Pyramidenbahnzeichen, bei etwa 70 % sensible Störungen auf. Schweres autonomes Versagen gehört (definitionsgemäß) nicht zum klinischen Bild der SAOA.

Wie verläuft die SAOA?

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt wie bei der MSA bei 55 Jahren. Im Durchschnitt 11 Jahre nach Krankheitsbeginn benötigen SAOA-Betroffene eine Gehhilfe. Die Lebenserwartung ist annähernd normal.

Wie wird die Diagnose einer SAOA gestellt?

Die Diagnose einer sporadischen Ataxie ist nur durch sorgfältigen Ausschluss einer Multisystematrophie sowie genetischer und erworbener Krankheitsursachen für Ataxien zu stellen. Entscheidend für die Abgrenzung zur Multisystematrophie ist die genaue Beobachtung und Untersuchung autonomer Funktionsausfälle. Da sich das für die Multisystematrophie typische autonome Versagen bis zu vier Jahre nach Beginn der Ataxie manifestieren kann, ist die diagnostische Unterscheidung zwischen SAOA und MSA in den ersten Jahren nach Manifestation der Ataxie nicht sicher möglich. Zum Ausschluss genetischer und erworbener Krankheitsursachen müssen u. a. genetische Untersuchungen und eine Tumorsuche durchgeführt werden. Die MRT zeigt eine Schrumpfung des Kleinhirns.

Wie kann man die SAOA behandeln?

SAOA-Patienten sollten regelmäßig krankengymnastisch, logopädisch und ergotherapeutisch behandelt werden. Darüber hinaus sind keine wirksamen Therapien bekannt.

5.3.2. Erworbene und symptomatische Ataxien

5.3.2.1. Alkoholische Kleinhirndegeneration (AKD)

Thomas Klockgether

Was ist AKD?

Die AKD ist eine erworbene Ataxie, die als Folge von Alkohol-Missbrauch auftritt.

Wie häufig ist AKD?

Zur Epidemiologie der AKD gibt es keine verlässlichen Daten. Es wird vermutet, dass 25 % aller Alkohol-Kranken jenseits des 40. Lebensjahres eine AKD haben.

Wie entsteht AKD?

Die AKD entsteht durch die toxische Wirkung von Alkohol und seinem Hauptabbauprodukt Azetaldehyd. Zusätzlich spielt ein durch Fehlernährung verursachter Mangel an Vitamin B1 (Thiamin) eine entscheidende Rolle. Die AKD betrifft in erster Linie die Purkinjezellen der Kleinhirnrinde.

Was sind die Symptome der AKD?

Hauptsymptom der AKD ist ein ataktischer Gang mit Fallneigung, der auch in Phasen von Nüchternheit vorhanden ist. Hoch charakteristisch für die AKD ist eine ausgeprägte Stand- und Gangataxie mit einem oft rhythmischen 3-Hertz-Schwanken des Rumpfes nach vorne und hinten. Andere Zeichen einer zerebellären Störung wie Ataxie der Arm- und Beinbewegungen, Störungen der Okulomotorik und ataktische Sprechstörungen sind meist vergleichsweise mild oder fehlen ganz.

Wie verläuft die AKD?

Die AKD kommt vor allem bei Männern im mittleren Lebensalter vor. Sie verläuft entweder rasch innerhalb von Wochen und Monaten oder langsam fortschreitend über Jahre. Entscheidend für die Prognose ist der weitere Alkoholkonsum. Bei vollständigem Alkoholverzicht kann es zu einer deutlichen Besserung kommen, während sich die Symptome bei AKD-Erkrankten, die weiterhin Alkohol konsumieren, kontinuierlich verschlechtern.

Wie wird die Diagnose einer AKD gestellt?

Außer der Erhebung der Krankengeschichte und der Beobachtung des Patienten deuten eine Erhöhung der Leberwerte, des mittleren Erythrozytenvolumens (MCV) und des Carbonyl-defizienten Transferrins (CDT) auf eine Alkoholkrankheit hin. Die MRT zeigt eine Schrumpfung des Kleinhirns.

Wie kann man die AKD behandeln?

Eine Behandlung der Alkoholkrankheit mit dauerndem vollständigem Verzicht auf Alkohol ist die wirksamste therapeutische Maßnahme. Zusätzlich sollte Vitamin B1 (Thiamin) verabreicht werden.



5.3.2.2. Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)

Thomas Klockgether

Was ist PKD?

Die PKD ist eine erworbene Ataxie, die durch eine Fehlregulation des körpereigenen Immunsystems als Folge eines bösartigen, außerhalb des ZNS gelegenen Tumors entsteht.

Wie häufig ist PKD?

Es gibt keine verlässlichen Daten zur Epidemiologie der PKD.

Wie entsteht PKD?

Die häufigsten der PKD zugrundeliegenden Tumoren sind kleinzelliges Bronchialkarzinom, Brustkrebs (Mammakarzinom) und Lymphknotentumor (maligne Lymphome). Viele PKD-Betroffene haben zirkulierende, antineuronale Antikörper, die aber die Kleinhirndegeneration nicht verursachen. Vielmehr entsteht die PKD durch die T-Zell-vermittelte Attacke des Immunsystems gegen Purkinjezellen der Kleinhirnrinde.

Was sind die Symptome der PKD?

Typisch für die PKD ist das im Vergleich zu anderen Ataxie-Erkrankungen ungewöhnlich rasche Auftretens schwerer Ataxie-Symptome, d. h. Gangunsicherheit, Ungeschicklichkeit und undeutliche Sprechweise, innerhalb von Wochen.

Wie wird die Diagnose einer PKD gestellt?

Bei manchen Betroffenen ergibt die Erhebung der Krankengeschichte Hinweise auf zugrundeliegende Tumor-Erkrankungen (Verlust an Körpermasse, Fieber, Nachtschweiß, Husten, Lymphknotenschwellung). Die PKD kann in jedem Lebensalter beginnen und führt meist innerhalb von Monaten zu schwerer Ataxie und Rollstuhlabhängigkeit. Die Lebenserwartung hängt von dem zugrunde liegenden Tumor ab.

Bei einigen, aber nicht allen PKD-Betroffenen lassen sich antineuronale Antikörper im Blut nachweisen. Das Fehlen der Antikörper schließt eine PKD nicht aus. Da die PKD oft vor der Diagnose des bösartigen Tumors auftritt, ist die wichtigste diagnostische Maßnahme eine ausgedehnte und sorgfältige Suche nach Tumoren. Sollte die Tumorsuche ohne Ergebnis bleiben, muss sie bei begründetem Verdacht in halbjährlichem Abstand über mindestens drei Jahre wiederholt werden. Die MRT zeigt oft trotz ausgeprägter Ataxie einen unauffälligen Befund im Bereich des Kleinhirns.

Wie kann man die PKD behandeln?

Eine spezifische Behandlung der PKD ist meist nicht möglich. Der zugrundeliegende bösartige Tumor sollte in üblicher Weise behandelt werden.

5.3.2.3. Ataxie bei Glutensensitivität (Zöliakie, einheimische Sprue; Gluten-Ataxie)

Katrin Bürk

Was ist Glutensensitivität (GS)?

Eine Glutensensitivität (GS) entsteht durch das Zusammenspiel des Umweltfaktors Gliadin (oder Gluten) und bestimmter erblicher Merkmale. Gliadine finden sich vor allem in den Getreidesorten Weizen, Roggen und Gerste. Chemisch bestehen sie aus Eiweiß. Sie werden mit der normalen Nahrung in den Körper aufgenommen. Das klassische Erscheinungsbild der GS, das als Zöliakie oder einheimische Sprue bezeichnet wird, beginnt in der Kindheit typischerweise mit Bauchbeschwerden, Gedeihstörungen und einem Gewichtsverlust. Diese Symptome sind auf eine Entzündung der Schleimhaut im Dünndarm zurückzuführen, die bis zu einem völligen Verlust der normalen Schleimhaut fortschreiten kann.

Es hat sich aber zunehmend gezeigt, dass es viel mehr Spielarten der GS gibt. Manche Betroffene entwickeln ausschließlich Hauterscheinungen. Diese Form der GS wird als Dermatitis herpetiformis Duhring bezeichnet. Andere leiden unter neurologischen Störungen. Besonders häufig wurden eine Ataxie und Gedächtnisstörungen im Zusammenhang mit der GS beschrieben. Um die Kombination aus Ataxie und GS zu bezeichnen, wurde der Begriff der Gluten-Ataxie geprägt.

Wie häufig ist die Glutensensitivität?

Schätzungen gehen davon aus, dass jeder 100. bis 200. Einwohner westlicher Industrienationen von einer GS betroffen ist. Dabei ist die Krankheit in vielen Fällen nicht erkannt.

Wie entsteht die Gluten-Ataxie?

Die Darmveränderungen bei der klassischen Sprue sind auf eine gegen Gliadin gerichtete Immunantwort zurückzuführen, die maßgeblich durch eine besondere Art weißer Blutkörperchen kontrolliert wird. Bestimmte erbliche Eigenschaften unseres Immunsystems begünstigen die Entstehung der GS. Deshalb tritt die GS in einigen Familien gehäuft auf und Verwandte ersten Grades haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, ebenfalls eine GS zu entwickeln. Es bedeutet aber auch, dass nicht alle Menschen dasselbe Risiko haben, eine GS zu entwickeln.

Während über die Vorgänge in der Darmschleimhaut sehr viel bekannt ist, sind die Entstehungswege neurologischer Komplikationen weitestgehend unverstanden. Manche Autoren stellen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen GS und neurologischer Erkrankung völlig in Frage. Früher nahm man an, dass infolge der Darmerkrankung Nahrungsbestandteile, die für das Überleben von Nervenzellen wichtig sind (z. B. Vitamine), nicht in ausreichendem Maße über die entzündete Darmschleimhaut aufgenommen werden können. Diese Annahme hat sich allerdings nicht bestätigt. Darüber hinaus haben ca. 40 % der Patienten mit Gluten-Ataxie keinerlei Auffälligkeiten der Darmschleimhaut.

Im Nervensystem findet man feingeweblich bei der Gluten-Ataxie einen Verlust der großen Nervenzellen im Kleinhirn (sog. Purkinje-Zellen), krankhafte Veränderungen bestimmter Bahnsysteme im Rückenmark und eine Einwanderung



weißer Blutzellen (= Lymphozyten) in Kleinhirn, Rückenmark und Nerven.

Der Nachweis dieser weißen Blutkörperchen unterstreicht ihre Bedeutung bei der Krankheitsentstehung.

Was sind die Symptome der Gluten-Ataxie?

Die Gluten-Ataxie führt zu Gleichgewichts- und Gangstörungen, einer Beeinträchtigung feinmotorischer Leistungen (z. B. Schreiben, Nähen, Knöpfe schließen) und zielgerichteter Bewegungen (= Extremitätenataxie). Die Sprache ist häufig verwaschen (= Dysarthrie). Außerdem können die Augenbewegungen gestört sein. Bei einem Teil der Betroffenen kommt es zu einer Einbuße der Tiefensensibilität, die uns normalerweise Informationen über unsere Position im Raum gibt. Darüber hinaus können auch Nerven vor allem im Bereich der Beine und Füße in Mitleidenschaft gezogen sein. Dies äußert sich meist in Gefühlsstörungen (Pelzigkeit, Brennen, Hitzegefühl). Neben einer Ataxie wurde auch über Gedächtnisstörungen und epileptische Anfälle im Zusammenhang mit einer GS berichtet.

Wie verläuft die Gluten-Ataxie?

Diese Frage lässt sich noch nicht abschließend beantworten, da man über keine ausreichenden Erfahrungen verfügt. Nach allem, was man bisher weiß, handelt es sich eher um einen langsam voranschreitenden Prozess.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Um die Diagnose einer GS zu stellen, sucht man im Blut nach Antikörpern gegen Gliadin und/oder das Enzym Transglutaminase. Finden sich tatsächlich solche Antikörper, sollte eine feingewebliche Untersuchung der Schleimhaut des

Zwölffingerdarmes erfolgen. Der Zwölffingerdarm ist der oberste Teil des (Dünn-) Darmes, der sich direkt an den Magen anschließt. Er ist über eine Magenspiegelung zugänglich. Es sollten mindestens vier stecknadelkopfgroße Gewebeproben an unterschiedlichen Stellen des Zwölffingerdarmes entnommen werden. Diese werden anschließend unter dem Mikroskop nach speziellen Kriterien beurteilt.

Wie kann man die Gluten-Ataxie behandeln?

Im Falle typischer Darmveränderungen müssen Betroffene zwingend eine lebenslange glutenfreie Diät einhalten, denn bei unbehandelter Sprue ist das Risiko, an einer unkontrollierten Vermehrung weißer Blutkörperchen im Darm (Darmlymphom) zu erkranken, deutlich erhöht. Die Diät führt in aller Regel zur kompletten Rückbildung der Schleimhautveränderungen. Auch Hauterscheinungen sprechen auf die Diät an.

Ob neurologische Symptome eine Stabilisierung bzw. Besserung erfahren, ist bislang aber nicht gesichert. Eine britische Veröffentlichung berichtet über eine Rückbildung ataktischer Symptome unter einer glutenfreien Diät. Allerdings sind die in dieser Studie gezeigten Daten nicht ausreichend, um auch bei Ataxie-Betroffenen mit GS, aber ohne Veränderungen an der Darmschleimhaut zwingend zur Einhaltung der Diät zu raten. Die Diät ist mit großem Aufwand verbunden, denn viele herkömmliche Nahrungsmittel, wie z. B. Brot, Teig- und Wurstwaren, sind dann absolut zu meiden und müssen durch spezielle, glutenfreie Produkte ersetzt werden.

5.3.2.4. Ataxie bei genetisch definierten Syndromen

Friedmar Kreuz

Als Syndrom bezeichnet man eine Gruppe von Krankheitszeichen (Symptomen), die für ein bestimmtes Krankheitsbild (Phänotyp) typisch sind. Diese Symptome haben meist eine einheitliche (genetische) Ursache, jedoch ist die Entstehung der einzelnen Symptome meist unbekannt. Das bekannteste Beispiel ist das Down-Syndrom, dem ursächlich eine Verdreifachung des Chromosoms Nr. 21 (Trisomie 21) zugrundeliegt; die Entstehung der einzelnen Symptome beim Down-Syndrom ist jedoch unklar.

So gibt es eine Reihe genetisch bedingter Syndrome, bei denen die Ataxie ein Symptom ist. Eine kausale Therapie dieser Krankheitsbilder ist nicht möglich; jedoch können einzelne Symptome behandelt werden.

Cowden-Syndrom (Multiples Hamartom-Syndrom)

- Hamartome (tumorartige Fehlbildungen, die während der Embryonalzeit entstehen) im Bereich von Haut, Schleimhaut, Schilddrüse, weiblicher Brust und Magen-Darm-Trakt (Polyposis)
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Vergrößerung der männlichen Brust (Gynäkomastie)
- Wasserbruch bzw. Krampfadern im Bereich des Hodensackes
- geistige Behinderung
- Krampfanfälle
- Neigung zu bösartigen Tumoren
- Skoliose (Verbiegung der Wirbelsäule)
- progrediente Ataxie

Von-Hippel-Lindau-Syndrom

- Hämangioblastome (Tumoren aus gewucherten Kapillarsprossen) im Bereich des Kleinhirns
- Hirnblutungen
- Phäochromozytom (seltener Tumor im Bereich der Nebennierenrinde) mit Erhöhung des Kalziumionenspiegels und Verminderung des Kaliumionenspiegels im Blut sowie Erhöhung des Adrenalinpiegels
- Tumoren in anderen Organen

Joubert-Syndrom

- zerebelläre Ataxie bei fehlendem Kleinhirnwurm
- Nystagmus (Augenzittern) und Blicklähmungen
- herunterhängendes Augenlid (Ptosis)
- Netzhautveränderungen (u. a. mit Spaltbildungen)
- geistige Behinderung
- rhythmische Zungenbewegungen
- Atemstörungen, teilweise Aussetzen der Atmung (Apnoe)
- Hautdellen im Bereich der Handgelenke und Ellenbogen
- Gesichtsfehlbildungen: kleines Kinn, eingesunkene Nasenwurzel, weiter Augenabstand, hoher Gaumen, tief angesetzte Ohrmuscheln
- Herzfehlbildungen
- Wasserkopf (Hydrozephalus)



COACH-Syndrom

- fehlender Kleinhirnwurm
- geistige Behinderung
- Spastik
- Leberzirrhose
- Spaltbildungen im Augenbereich; herabhängende Augenlider
- weiter Augenabstand; flaches, rundes Gesicht
- Vielfingrigkeit

Dandy-Walker-Syndrom

- pathologische Verbindung zwischen den Hirnkammern
- Wasserkopf
- fehlender Hirnbalken
- verzögerte motorische Entwicklung
- Augenzittern (Nystagmus)
- Atemaussetzer
- Hirnnervenschwäche
- Lernschwierigkeiten
- Krampfanfälle
- Herzfehlbildungen
- Vielfingrigkeit
- vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte
- Unterentwicklung der Nieren, der Leber und der Bauchspeicheldrüse

Gillespie-Syndrom

- Unterentwicklung des Kleinhirns
- fehlende Iris (Aniridie)
- Muskelschwäche
- geistige Behinderung

Behr-Syndrom

- Sehnervenschwund mit entsprechender Beeinträchtigung des Sehens
- spastischer Gang
- Empfindungsstörungen
- geistige Behinderung
- verminderte Sehnenreflexe

5.3.2.5. Ataxie bei Muskelkrankheiten und Erkrankungen des peripheren Nervensystems

Dirk Heinicke

Bei den neuromuskulären Erkrankungen unterscheidet man die sog. primären von den sekundären Myopathien.

Bei den primären Myopathien handelt es sich um Erkrankungen der Muskulatur selbst, bei denen nur sehr selten ataxie-ähnliche Symptome auftreten.

Häufiger sieht man eine Ataxie als Begleitsymptom bei den sogenannten sekundären Myopathien, Muskelerkrankungen, die nicht durch krankhafte Veränderungen der Muskulatur selbst geprägt sind, sondern vielmehr durch die Erkrankungen der die Muskulatur versorgenden Nervenbahnen verursacht werden. Als Folge (sekundär) bildet sich dann eine Muskelerkrankung (meistens Muskelschwund) aus.

Zu den sekundären Myopathien zählen wir die Erkrankungen des Rückenmarks [spinale Muskelatrophien und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)], die Erkrankungen des peripheren Nervensystems [hereditäre moto-sensorische Neuropathien (HMSN) oder Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT), neuronale Muskelatrophie] und die Erkrankungen, deren Ursachen am sog. neuromuskulären Übergang (Synapse) liegen.

Im weiteren Sinne können auch ataktische Symptome durch die übergeordnete zentrale Steuerung (erstes Motoneuron im Zentralnervensystem – Gehirn) verursacht werden. Dazu zählen einige Formen der sogenannten infantilen Zerebralparese (ICP), einer Erkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass Störungen vor, während und in den ersten 28 Tagen nach der Geburt am zentralen Nervensystem auftreten.

Insbesondere wenn durch hypoxische Schädigung (Sauerstoffmangel) oder Blutungen das Kleinhirn in den Krankheitsprozess mit einbezogen wurde, sehen wir bei den Kindern im Laufe ihrer motorischen Entwicklung in den ersten Lebensjahren ataktische Bewegungsstörungen, die teilweise jedoch von einer sog. spastischen Lähmung (Para- oder Tetraparese) überlagert werden können.

Das Symptom Ataxie tritt besonders häufig bei Muskelerkrankungen auf, deren Krankheitsursache in einer Störung des den Muskel versorgenden Nervs liegt, den sog. Hereditären moto-sensorischen Neuropathien (HMSN).

Dabei handelt es sich um eine Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, bei denen der Nerv, der von der sogenannten Vorderhornzelle im Rückenmark zur Muskulatur zieht und die Weitergabe des Erregungsimpulses vom Gehirn auf den Muskel sichern soll, geschädigt ist. Dabei unterscheiden wir verschiedene Arten der Schädigung.

1. Demyelinisierende Schädigung

Die Zellschicht, die an der Leitung des elektrischen Impulses mitbeteiligt ist, vermindert sich im Laufe der Entwicklung, sodass der angeschlossene Muskel nicht ausreichend mit erregenden Impulsen versorgt werden kann und in der Folge atrophisch wird.

2. Axonale Schädigung

Die Nervenfaser, die die Verbindung herstellt, ist nicht richtig ausgebildet, sodass im Laufe der Entwicklung langsam ein fortschreitender Schwund der an den Nerv gebundenen Muskulatur stattfindet.



3. Gemischte Form

Sowohl die Myelinschicht als auch der Nerv sind nicht richtig ausgebildet, es kommt zur schweren, sehr zeitigen Veränderung der betroffenen Muskulatur.

Da die Nerven nicht nur für die Erregung der Muskulatur verantwortlich sind, sondern auch die Impulse der Wahrnehmung aus der Muskulatur umgekehrt an das Gehirn zurückmelden, kommt es häufig in verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Ataxie, da die Wahrnehmung über die tatsächliche Muskelanspannung und die damit verbundenen Bewegungsmuster für den Betroffenen nicht richtig nachvollziehbar sind.

Als wesentlich ist zu bemerken, dass bei vielen Formen dieser Muskelerkrankungen, ähnlich wie bei der Friedreichschen Ataxie, ein Hohlfuß als erstes Symptom auftritt. Dieses Symptom darf jedoch nicht mit dem sogenannten Friedreichschen Hohlfuß verwechselt werden.

Gegenwärtig sind keine Behandlungsmaßnahmen bekannt, die ursächlich das Fortschreiten dieser Erkrankungen aufhalten können.

Durch verschiedene physio-, ergo- und sporttherapeutische Behandlungen kann jedoch auf eine Verlangsamung des Krankheitsfortschrittes und auf eine Minderung der Krankheitsfolgen (z. B. vorzeitige Gehunfähigkeit) hingewirkt werden.

5.3.2.6. Ataxie bei mitochondrialen Krankheiten

Friedmar Kreuz

Mitochondriale Krankheiten oder Mitochondropathien werden durch Mutationen in der DNS hervorgerufen, die Bestandteil der Mitochondrien ist. Mitochondrien sind vor allem an oxidativen Stoffwechselvorgängen in allen Körpergeweben beteiligt, indem ihre DNS für die Synthese von lebenswichtigen Enzymen verantwortlich ist. Mutationen in dieser Mitochondrien-DNS wirken sich auf verschiedene Stoffwechselvorgänge aus und führen oft zu schweren Krankheitsbildern, bei denen die Ataxie neben Muskelerkrankungen ein wichtiges neurologisches Symptom ist. Weitere Symptome sind Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, hormonelle Störungen, Störungen der Sinnesorgane und Funktionsstörungen der inneren Organe (Leber, Bauchspeicheldrüse, Nieren). Eine kausale Therapie ist nicht möglich; jedoch können einzelne Symptome behandelt werden.

Lebersche Hereditäre Optikusatrophie (LHON)

Bei diesem nach dem Heidelberger Ophthalmologen Theodor Leber (1849–1917) bezeichneten Sehnervenschwund kommt es meist im dritten Lebensjahrzehnt zu einer fortschreitenden Sehminderung mit Farbsinnschwäche, zentralen Gesichtsfeldausfällen und Gefäßveränderungen am Augenhintergrund.

Neuropathie, Ataxie, Retinopathia pigmentosa (NARP)

Das NARP-Syndrom ist durch eine Schwäche der körpernen Muskeln, eine sensorische Neuropathie, Entwicklungsverzögerung, Ataxie, Krampfanfälle, Demenz und eine Pigmentdegeneration der Netzhaut gekennzeichnet.

Mitochondriale Enzephalopathie, Laktazidose und schlaganfall-ähnliche Episoden (MELAS)

Typisch für dieses Krankheitsbild sind schlaganfall-ähnliche Episoden, die eine subakute Funktionsstörung und Strukturveränderungen des Gehirns, Krampfanfälle und weitere klinische und Laborveränderungen (z. B. Milchsäureerhöhung im Blut) bedingen.

Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Die CPEO ist durch ein Herabhängen des Oberlides (Ptose), eine Augenmuskellähmung (Ophthalmoplegie) und eine Erkrankung der Extremitätenmuskulatur gekennzeichnet. Zusätzlich können weitere, für Mitochondropathien charakteristische klinische Symptome und Laborveränderungen auftreten.

Syndrom der myoklonischen Epilepsie mit ragged red fibres (MERFF)

Typische Symptome für das MERFF-Syndrom sind Myoklonien (kurze, ruckartige Zuckungen einzelner Muskeln ohne oder mit nur geringem Bewegungseffekt), Krampfanfälle, eine zerebelläre Ataxie und eine mitochondriale Muskelerkrankung mit typischen, ausgefransten roten Muskelfasern (ragged red fibres). Weiterhin werden die für Mitochondropathien charakteristischen neurologischen Symptome und Laborauffälligkeiten beobachtet.



5.3.2.7. Ataxie bei Schwermetallvergiftungen

Hans-Peter Vogel

Schwermetallvergiftungen sind eine extrem seltene Ursache für eine erworbene Ataxie.

Betroffen sind in erster Linie Menschen, die im Rahmen ihrer Berufstätigkeit einer erheblichen Exposition gegenüber diesen Metallen ausgesetzt sind (z. B. Arbeiter in einer Akkumulatorenfabrik).

Minimale Expositionen (wie z. B. mit Quecksilber als Hauptbestandteil von Amalgam in Zahnfüllungen oder Blei im Rahmen einer veralteten Trinkwasserversorgung) reichen nicht aus.

Die mögliche berufliche Exposition sowie zusätzliche Intoxikationszeichen außerhalb des Nervensystems dürften zur richtigen Diagnose führen.

6. Therapie von Ataxie-Krankheiten

Friedmar Kreuz, Katrin Bürk, Dirk Heinicke, Udo Rüb, Christine Zühlke

6.1. Allgemeine Bemerkungen

Im weitesten Sinne bedeutet Therapie jede Zuwendung zu einem Kranken, der dadurch eine Verbesserung seines Befindens erfährt. Selbst bei Erkrankungen, die nicht geheilt werden können (das heißt, wo eine kausale Therapie fehlt), gibt es Therapien, die gezielt bestimmte Symptome behandeln (symptomatische Therapie).

Bei der Mehrzahl der in dieser Broschüre vorgestellten Krankheitsbilder ist auf allgemeine Therapieansätze eingegangen worden. Dabei ist die Physiotherapie bei Ataxie-Krankheiten von besonderer Bedeutung. Bei den symptomatischen Ataxien kann die auslösende Krankheitsursache oft gut behandelt werden, was auch zu einer Verbesserung der ataktischen Symptomatik führt. Die Besonderheiten spezieller, z. B. mehrere Organsysteme betreffender Ataxie-Krankheiten sind stets zu berücksichtigen und stellen oft eine Herausforderung an verschiedene medizinische Fachgebiete dar. In jedem Fall ist jedoch ein ganzheitlicher therapeutischer Ansatz zu wählen, der möglichst auch die aktive Mitarbeit des Ataxie-Betroffenen erfordert. Verwiesen sei an dieser Stelle auf die allgemein zugänglichen Therapierichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

6.2. Allgemeine Therapieprinzipien

6.2.1. Medikamente

Eine medikamentöse Therapie, die für zahlreiche Krankheiten verfügbar ist und sicher auch vom Ataxie-Betroffenen zur Milderung oder gar Aufhebung der ataktischen Symptomatik gewünscht wird, ist zur Zeit nur in seltenen Fällen möglich. Zu bedenken ist, dass jeder Wirkstoff, der eine Wirkung zeigt, auch eine Nebenwirkung erzeugen kann. Mit Medikamenten, wie z. B. Psychopharmaka, sollte daher eher sparsam umgegangen werden. So können beispielsweise eine depressive Stimmungslage mit Antidepressiva, Schlafstörungen mit entsprechenden Schlafmitteln oder leichten Neuroleptika und eine Spastik mit Antispastika (z. B. Baclofen, Botulinum-Toxin) gut behandelt werden. Ein Therapieversuch mit z. B. Levodopa und Benserazid beim Symptom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom) zeigt in vielen Fällen Erfolg. Bei übermäßigen und überschießenden Bewegungen (Hyperkinese) oder auch einem „flatternden Tremor“ (flapping tremor) kann eine Therapie mit Betablockern, Tiaprid oder Tetrabenazin versucht werden. Insgesamt sollte jedoch der Grundsatz Beachtung finden: So wenig Medikamente wie möglich, so viel wie nötig.



6.2.2. Physio- und Ergotherapie, Logopädie

Diesen Therapieformen gebührt ein hoher Stellenwert in der Behandlung eines Ataxie-Betroffenen. Bei der Physiotherapie steht die Krankengymnastik, die sich nach der individuellen Symptomatik richten muss, an vorderster Stelle. Wie die Erfahrung lehrt, kann sich eine Methode, die bei einem Erkrankten hilfreich ist, bei einem anderen Erkrankten eher negativ auswirken. Ziel der Physiotherapie ist es, Nervenbahnen zu aktivieren, die Koordination zu verbessern und mehr Sicherheit im Alltag zu erreichen. Methoden der Physiotherapie sollen auf neurophysiologischer Grundlage aufgebaut sein. Hier haben sich die Methoden nach Bobath, Vojta und die PNF bewährt. Auch der Gebrauch von und das Üben an Geräten, Übungen im Wasser, die Hippotherapie und die Feldenkrais-Methode führen bei einem Teil der Ataxie-Betroffenen zu einer spürbaren Besserung der Symptomatik.

Hilfreich greift auch die Ergotherapie ein, die Unterstützung bei der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Nutzung einfacher Hilfsmittel gibt. An dieser Stelle sei auf die beiden Broschüren der DHAG zur Krankengymnastik und zu Ergotherapie / Hilfsmitteln verwiesen.

Erst in den letzten Jahren konnte der Logopädie durch die Aufdeckung der Ursachen der häufig beobachteten Schluckstörungen ein gebührender Stellenwert eingeräumt werden. Die Koordination von Schlucken, Atmen und Sprechen ist

bei Ataxie-Betroffenen meist in hohem Maße beeinträchtigt. Deshalb macht es Sinn, frühzeitig mit dem Erlernen entsprechender Techniken zu beginnen, die einerseits die Kommunikation erleichtern, andererseits das Verschlucken (Aspirieren) von Speisen oder dem eigenem Speichel verhindern. Damit kann lebensgefährlichen Lungenentzündungen (sog. Aspirationspneumonien) vorgebeugt werden.

6.2.3. Gesunde Lebensweise

Ganzheitliche Therapie fängt jedoch bei jedem Einzelnen an und bedeutet gerade im Fall eines chronisch Kranken vielleicht eine Umstellung liebgewordener Gewohnheiten, zumal wenn es um den Konsum von Genussmitteln geht. Nachgewiesen ist, dass sowohl Alkohol als auch Nikotin und illegale Drogen schädigend in den Nervenzellstoffwechsel eingreifen und z. B. die Bildung reaktionsfreudiger Moleküle, sog. „freier Radikale“, fördern. Daraus leitet sich der einfache Grundsatz ab, alles zu unterlassen, was bekanntermaßen das Gehirn schädigt. Neben den erwähnten legalen (als Genussmittel bezeichneten) und den illegalen Drogen gehören auch die Vermeidung von Stress und eine entsprechende Schlafhygiene dazu. Insgesamt scheint eine vitaminreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse vorteilhaft zu sein. Gerade die Vitamine C und E und das Provitamin A (Beta-Karotin) sind als „Radikalfänger“ in der wissenschaftlichen Diskussion und können als günstig für den Schutz der Nervenzellen betrachtet werden; unter diesem Gesichtspunkt erscheint es günstig, auf vitaminhaltige Fruchtsäfte zurückzugreifen. Die Ernährung selbst sollte ausgewogen sein und auch reichlich Kohlehydrate enthalten, um einem möglichen Verlust an Körpermasse entgegenzuwirken.

6.2.4. Soziale Einbindung

Es scheint wie ein Teufelskreis, aus dem schwer herauszukommen ist: Mit dem Fortschreiten der Ataxie-Krankheit wird das Sprechen ständig schlechter und die Mobilität wird eingeschränkt. Die Folgen sind sowohl ein Rückzug von Freunden und Bekannten, aber auch der eigene Rückzug; die sozialen Kontakte werden geringer und beschränken sich häufig nur noch auf den engen Familienkreis. Hier ist therapeutisch anzusetzen; Familienmitglieder, Freunde und Nachbarn müssen über die Ataxie-Krankheit aufgeklärt werden, bisherige Kontakte müssen weiter gepflegt und womöglich ausgebaut werden. Zwar ist das Internet eine hilfreiche Erfindung, ersetzt jedoch nicht den persönlichen Kontakt. Auch die pflegenden Angehörigen müssen verstärkt einbezogen werden; gemeinsame Unternehmungen beugen einer sozialen Vereinsamung vor. Der positive Effekt der „sozialen Geborgenheit“ auf den Krankheitsverlauf ist in mehreren Studien zu verschiedenen chronischen Krankheiten nachgewiesen worden.



6.2.5. Rehabilitation und Hilfsmittel

Gerade zu Beginn einer Ataxie-Krankheit sind stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sehr hilfreich, sei es im Bereich der Physio- oder Ergotherapie, Logopädie, Sozio- oder Psychotherapie. Die komplexe Behandlung in einer erfahrenen Einrichtung kann zur Verlangsamung der Progredienz führen. Viele Ataxie-Betroffene profitieren von einer Wiederholung dieser Maßnahmen im Zwei-Jahres-Rhythmus. Durch entsprechende Antragstellung und Begründung ist dies auch bei den sozialen Trägern durchsetzbar.

Auf Hilfsmittel sollte dann, wenn ihr Gebrauch sinnvoll ist, auch zurückgegriffen werden. Auch wenn es schwerfällt, sich die Verwendung eines Rollators oder Rollstuhls eingestehen zu müssen, erhöhen sich jedoch durch den Gebrauch dieser Hilfsmittel die eigene Mobilität und der Aktionsradius; darüber hinaus steigt auch das Selbstwertgefühl, wieder Orte aufsuchen zu können, die vorher ohne fremde Hilfe nicht mehr erreichbar waren. Rechtzeitig sollte an den Gebrauch von Hilfsmitteln gedacht und diese individuell und situationsgemäß angepasst und eingesetzt werden.

6.3. Spezifische Therapien

6.3.1. Therapie bei symptomatischen Ataxien

Auf die kausale Therapie bei symptomatischen Ataxien ist bereits im jeweiligen Kapitel eingegangen worden. Zusammenfassend sei an dieser Stelle noch einmal auf die Beseitigung der Ursache der Grundkrankheit hingewiesen, wodurch es häufig auch zu einer Verbesserung der ataktischen Symptomatik kommen kann:

- Alkoholische Kleinhirndegeneration: Vollständiger Alkoholverzicht, Vitamin B1-Substitution
- Paraneoplastische Kleinhirndegeneration: Behandlung des zugrundeliegenden Tumors
- Gluten-Ataxie: Glutenfreie Diät

6.3.2. Therapie bei ausgewählten Heredoataxien

6.3.2.1. Friedreich-Ataxie (FRDA)

Gegenwärtig läuft noch eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von Idebenone im Rahmen des GeNeMove-Projektes (German Network of Movement Disorders: Deutsches Netzwerk der Erkrankungen mit Bewegungsstörungen). Bei Idebenone handelt es sich um ein chemisches Analogon des im Körper vorkommenden Ubichinons bzw. Co-Enzyms Q 10. Q 10 wirkt als Protonen- und Elektronenüberträger in der Atmungskette, hilft also somit, genügend Energie für den Zellstoffwechsel bereitzustellen, und wirkt gleichzeitig als Antioxidans. Nach ersten Erkenntnissen verbesserte Idebenone die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels durch eine Reduktion (Verminderung) der Herzmuskeldicke und -masse, wie sie bei der Friedreich-Ataxie in Form der Kardiomyopathie auftritt. Hohe Dosen von Idebenone scheinen auch die neurologische Symptomatik zu verbessern. Bevor endgültige Aussagen gemacht werden können, ist die Auswertung der noch laufenden Studie abzuwarten.

Die Kardiomyopathie und damit verbundene Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen können mittels so genannter Beta-Blocker behandelt werden; regelmäßige Untersuchungen bei einem Herzspezialisten (Kardiologen) sind somit erforderlich.

Häufig entwickelt sich bei der Friedreich-Ataxie auch eine Spastik, die mit antispastischen Medikamenten (z. B. Baclofen, Botulinum-Toxin) behandelt werden kann. Über die Art der Anwendung sollte individuell der behandelnde Neurologe entscheiden.

Eine weitere spezifische Therapie bei der Friedreich-Ataxie ist die Behandlung des Diabetes mellitus. Auch hier sollte ein Spezialist (Diabetologe) konsultiert werden, der die entsprechend notwendigen Insulindosierungen festlegt und die durch den erhöhten Blutzucker auftretenden Komplikationen (Durchblutungsstörungen, Veränderungen an der Netzhaut) durch weitere Fachärzte überwachen lassen kann.

Die bei der Friedreich-Ataxie auftretenden Skelett-Veränderungen sollten durch einen Orthopäden behandelt werden. Individuell ist auch festzulegen, ob bestimmte konservative (z. B. Spezialschuhe, Korsett) oder operative Therapieverfahren (Verlängerung der Achillessehne) sinnvoll sind. Einer Verringerung der Lungenkapazität durch die sich entwickelnde Skoliose und damit verbundene Deformität des Brustkorbes ist in jedem Fall vorzubeugen.

Das häufig beschriebene Phänomen des eingeschränkten Partyhörens sollte mit einem HNO-Arzt und dem Hörgeräteakustiker besprochen werden. Der Gebrauch eines Head-Sets schafft hierbei meist Abhilfe.



6.3.2.2. Ataxie mit gestörtem DNS-Reparaturmechanismus (AT, AOA1, AOA2)

Sowohl der AT als auch der AOA1 und AOA2 liegt ein gestörter DNS-Reparaturmechanismus zugrunde. Hieraus ergeben sich ähnliche therapeutische Ansätze.

Es kann versucht werden, das Zittern (Tremor) und die ausfahrenden Bewegungen durch entsprechende Medikamente (z. B. Beta-Blocker, Tiaprid, Tetrabenazin, andere Neuroleptika) einzudämmen, was jedoch nicht immer erfolgreich ist.

Bei bestehenden Skelettdeformitäten (Deformierungen der Hände und Füße, Skoliose) ist der Rat des Orthopäden gefragt, der individuell entscheiden muss, welche Therapieform geeignet erscheint. Auch hier sollte der Verminderung der Lungenkapazität durch eine Deformierung des Brustkorbes infolge einer Skoliose entgegen gewirkt werden.

Da es zu einer Schwächung des Immunsystems kommt, ist eine Stärkung des Immunsystems auf jeden Fall ratsam. Bei z. B. Atemwegsinfekten sollten großzügig Antibiotika verordnet werden; ggf. haben sich auch Gaben von Immunglobulinen bewährt. Die üblichen Schutzimpfungen sollten durchgeführt werden, um den Infektionskrankheiten vorzubeugen. Zu bevorzugen sind dabei Totimpfstoffe.

Wegen des gestörten Mechanismus der DNS-Reparatur nach Einwirkung von Chemikalien oder Strahlen ist bei den Betroffenen auch das Krebsrisiko erhöht. Im Falle einer Krebserkrankung ist bei einer Chemotherapie mit weitaus schwerwiegenderen Nebenwirkungen als üblich zu rechnen. Die Strahlenbelastung, auch aus

medizinisch-diagnostischer Notwendigkeit, ist so gering wie möglich zu halten; nicht unterschätzt werden darf die kosmische Strahlenbelastung bei Langstreckenflügen in 10 bis 12 km Höhe und die UV-Strahlung beim Sonnenbaden.

6.3.2.3. Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED)

Bei der AVED scheint die Therapie einfach. Durch den Defekt des Vitamin E transportierenden Proteins ist der Vitamin-E-Spiegel im Blutplasma extrem niedrig. Hohe Dosen an Vitamin E führen nicht nur zu einer Erhöhung des Vitamin-E-Spiegels und der dadurch besseren Bereitstellung dieses wichtigen Vitamins, sondern auch zu einer Besserung der neurologischen Symptome. Jedoch sollten die Vitamin-E-Einnahme kontrolliert erfolgen und regelmäßige Untersuchungen durchgeführt werden, um eine Hypervitaminose dieses fettlöslichen Vitamins rechtzeitig zu erkennen.

6.4. Gentherapeutische Ansätze

Die Gentherapie als kausale Therapie greift da an, wo die Heredo-Ataxie entsteht: Im Gen selbst. Als Gentherapie wird das Einfügen von Genen in Zellen eines Individuums zur Behandlung von genetisch bedingten Erkrankungen verstanden. Erste gentherapeutische Versuche bei einigen genetisch bedingten Erkrankungen sind noch in den Kinderschuhen bzw. wegen schwerwiegender Nebenwirkungen wieder abgebrochen worden. Theoretisch gibt es verschiedene Ansätze, die nicht unbedingt nur darauf abzielen, das mutierte Gen zu reparieren oder zu ersetzen. Hierzu erfolgt entweder ein direkter Eingriff in die Zielzellen, z. B. des Kleinhirns, der über Vektoren (Viren als so genannte „Genfähren“) geschehen kann (in vivo-Technik). Auch die Entnahme von Körperzellen, die dann im Reagenzglas (in vitro-Technik) das neue Gen erhalten und in den Körper wieder eingebracht werden, ist möglich. Andere Ansätze gehen davon aus, das mutierte Gen zu blockieren, damit die fehlerhafte Information, die es enthält, nicht abgelesen werden kann. In diesem Ableseprozess spielt die Ribonukleinsäure (RNS) die Hauptrolle. So liegt ein Ansatz auch darin, die RNS zu beeinflussen.

Eine weitere Ebene nach der DNS und RNS bilden die zu synthetisierenden Proteine, von denen bekannt ist, dass sie in einem komplexen System zueinander stehen, miteinander verknüpft sind und sich gegenseitig beeinflussen. Zum Beispiel könnte eine entsprechend gezielte Beeinflussung der Proteinfunktionen die Zusammenballung der Eiweißmoleküle, wie wir sie bei den SCAs mit einem verlängerten CAG-Repeat kennen, verhindern oder die Zusammenballung wieder auflösen.

Voraussetzung für eine „Gentherapie“ auf der Ebene der DNS, RNS oder der Proteine ist jedoch ein umfangreiches Verständnis dieses komplizierten und komplexen Netzwerkes, was noch viele Jahre intensiver Grundlagenforschung bedarf, um praxisrelevant zu werden.

Für Heredo-Ataxien sind bisher keine gentherapeutischen Verfahren verfügbar.

6.5. Wellness und Prävention

Es gibt einige Ansätze, um sowohl der Progredienz der Ataxie-Krankheiten entgegenzuwirken als auch deren Auftreten zu verhindern (bei z. B. der alkoholbedingten Kleinhirndegeneration) bzw. zu verzögern. Wie bereits erwähnt, kann jeder selbst etwas dazu beitragen: Sich selbst wohlfühlen, sich öfter etwas Gutes gönnen, bewusst durchs Leben gehen und sich schöne Stunden bereiten und diese auch genießen. Die neue Broschüre der DHAG über Wellness und Prävention stellt hierzu verschiedene Möglichkeiten vor.

Vielleicht ist das Kraut gegen Ataxie-Krankheiten schon gewachsen, aber unseres Wissens noch nicht gefunden. Bis dies geschieht, müssen die therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, die bereits zur Verfügung stehen und zukünftig zur Verfügung stehen werden.

Die DHAG hilft dabei aktiv!

(auch mit unseren Themenbroschüren – siehe Kapitel 8)



7. Anhang

7.1. Chromosomale Lage bekannter Ataxie-Gene

Ludger Schöls, Friedmar Kreuz, Eckhard Stemmler

Tabelle 3: Lage bekannter Gene, deren pathogene Allele zu Heredo-Ataxien oder zu anderen Krankheiten mit Ataxie führen

Heredo-Ataxie-Krankheit	kurz	Chromosom.Lage	Gen	Pathomechanismus
A-Beta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)	ABL	4q22-24	MTP	Triglyceridtransfer-Protein
Ataxia Teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)	AT	11q22.3	ATM	Ataxia teleangiectatica mutated
Ataxie bei Glutensensitivität	GS	6p21.3	---	HLA-DQA1, HLA-DQB1
Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Defizit	AVED	8q13.1-13.3	TTPA	Alpha-Tokopherol- Transportprotein
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1	AOA1	9p13.3	APTX	Aprataxin
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2	AOA2	9q34	SETX	Senataxin
Dentato-rubro-pallido-luysiane Ataxie	DRPLA	12p13.31	---	Atrophin-1
Episodische Ataxie Typ 1	EA1	12p13	KCNA1	spannungsunabhängiger Kaliumionenkanal
Episodische Ataxie Typ 2	EA2	19p	CACNA1A	spannungsabhängiger Kalziumionenkanal
Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom	FXTAS	Xq27.3	FMR1, FRAXA	Fragile X mental retardation-1
Friedreichsche Ataxie (FRDA)	FA	9q13	FXN, FRDA	Frataxin
Früh beginn. spinocerebelläre A.	IOSCA	10q24	---	---
Früh beginn. zerebelläre A.	EOCA	?	---	---
Marinesco-Sjögren-Syndrom	MSS	5q31	SIL1; BAP	Sil1
Polymerase Gamma, SANDO-Syndrom	POLG1	15q25	POLG1	Polymerase Gamma
Refsum-Syndrom	---	10p, 6q	SANDO	Peroxisomaler Biogenesefaktor 7
Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay	ARSACS	13q12	PHYH	Phytamyl-CoA-Hydroxylase
Wilson-Krankheit	WND	13q14.3-21.1	SACS	Sacsin
Zerebrotendinöse Xanthomatose	CTX	2q33	ATP7B	Kupfer-transportierende ATPase
			CYP27A1	Cytochrom P450, Polypeptid 1

Tabelle 4: Einteilung der Spinozerebellären Ataxien (SCA) mit chromosomaler Lage

Subtyp	Chromosomale Lage	Gen	Pathomechanismus	Phänotyp
SCA1	6p23	Ataxin-1	(CAG)>38	ADCA I
SCA2	12q24.1	Ataxin-2	(CAG)>32	ADCA I
SCA3	14q24.3-q31	Ataxin-3	(CAG)>54	ADCA I
SCA4	16q22.1			ADCA I + III
SCA5	11q13	SPTBN2	Beta-III-Spectrin	ADCA III
SCA6	19q13	CACNA1A	(CAG)>19, P/Q-Ca-Kanal	ADCA III
SCA7	3p21.2-p12	Ataxin-7	(CAG)>37	ADCA II
SCA8	13q21	Ataxin-8?	(CTG)107-127 in 3'UTR? RNA Bearbeitung?	ADCA I
SCA9	Genort reserviert			
SCA10	22q13	Ataxin-10	(ATTCT)>550 in Intron 9	ADCA I + III
SCA11	15q15.2	Tau-Tubulin Kinase 2	Phosphorylierung	ADCA III
SCA12	5q31-33	PP2A-PR55β	(CAG)>165 in 5'-UTR	ADCA I
SCA13	19q13.3-13.4	KCNC3	Kaliumionenkanal	ADCA I
SCA14	19q13.4-qter	PKC	Proteinkinase C	ADCA III
SCA15	3p26.1-25.3			ADCA III
SCA16	8q			ADCA III
SCA17	6q27	TATA-BP	Transkriptionsfaktor	ADCA I
SCA18	7q22-q23	SMNA		ADCA I
SCA19	1p21-q21			ADCA I
SCA20	11p13-q11			ADCA III?
SCA21	7p			ADCA I
SCA22	1p			ADCA III?
SCA23	20p13-p12.3			ADCA I
SCA24				ADCA I
SCA25	2p21-p13			ADCA I
SCA26	19p13.3			ADCA III
SCA27	13q34	FGF-14	Fibroblastenwachstumsfaktor	ADCA I
SCA28	18p11.22-q11.2			ADCA I
SCA29	3p26	CLA4		
DRPLA	12p13	Atrophin-1	(CAG)>49	ADCA I

Erklärung Phänotyp (für Tabelle 4)

ADCA I: Autosomal dominante zerebelläre Ataxie mit Optikusatrophy, Ophthalmoplegie, extrapyramidal motorischer Symptomatik, Spastik, Polyneuropathie, Inkontinenz oder Demenz

ADCA II: Autosomal dominante zerebelläre Ataxie mit Retinadegeneration und weiteren Begleitsymptomen

ADCA III: „Reine“ autosomal dominante zerebelläre Ataxie



7.2. Begriffserklärungen

Friedmar Kreuz

Adenin (A)	Eine der vier Kernbasen (Nukleotidbasen), die am Aufbau der DNS beteiligt sind. Adenin, in der Abfolge der DNS (Sequenz) als „A“ abgekürzt, ist eine Purinbase, die mit der Pyrimidinbase Thymin (T) im Doppelstrang der DNS eine doppelte Wasserstoffbrückenbindung eingeht, wodurch der DNS-Doppelstrang seine Stabilität erhält. Adenin ist die Komplementärbase von Thymin.
AEP	Akustisch evozierte Potenziale Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem über einen akustischen Reiz die Reizantwort im Gehirn geprüft und somit eine Information über die Intaktheit der Hörbahn erhalten wird.
Afferenz	Afferent = lat.: herantragend, heranbringend. Afferente Nerven leiten die Erregung von peripheren Rezeptoren (z. B. der Haut, dem Muskel) zum ZNS.
Akanthozyt	Gestaltveränderung eines roten Blutkörperchens (Erythrozyt) im Blut, die an einen Stechapfel erinnert. Bei einer Akanthozytose lassen sich im Blutausstrich viele Akanthozyten nachweisen.
Akinesie	Bewegungsarmut bis zur Bewegungshemmung der Muskulatur des Gesichtes, des Rumpfes und der Gliedmaßen
Allel	Zustandsform eines Gens, das entweder im Normalzustand vorliegen (sog. „Wildtypallel“) oder Veränderungen (Mutationen) aufweisen kann.
Aminosäure	Chemische Verbindung, die die Eiweiße (Proteine) aufbaut und beim Zerfall in Wasser (Dissoziation) sauer reagiert. Die Reihenfolge (Sequenz) des Einbaus der 21 Aminosäuren in das Protein wird durch das entsprechende Gen festgelegt.



Amniozentese.....	Fruchtwasserpunktion – Bei der Amniozentese wird gewöhnlich ab der 15. Schwangerschaftswoche mittels einer Hohlnadel eine Punktion durch die Bauchdecke in die Fruchthöhle durchgeführt und es werden 10-20 ml Fruchtwasser für chemische und genetische Untersuchungen entnommen.
Amplifikation	Vervielfachung – Eine molekulargenetische Technik zur Vermehrung eines bestimmten zu untersuchenden DNS-Abschnittes.
Antizipation	Vorverlagerung – Hauptsächlich bei den dominanten Ataxie-Krankheiten kommt es durch die weitere Veränderung der verantwortlichen Mutation zu einem früheren Erkrankungsbeginn bei den Kindern als bei dem entsprechenden Elternteil.
Apraxie	Apraxia = griech.: Untätigkeit. Störungen von Handlungen oder Bewegungsabläufen und Unfähigkeit, Gegenstände bei erhaltener Bewegungsfähigkeit, Motilität und Wahrnehmung sinnvoll zu verwenden.
ATPase	Adenosintriphosphatase Enzym, das einen Phosphatrest vom Adenosintriphosphat (ATP) unter Freisetzung von Phosphat, Adenosindiphosphat (ADP) und chemischer Energie abspaltet; wichtiger Energie liefernder Prozess im Organismus.
Atrophie	Rückbildung eines Organs oder Gewebes durch den Verlust von Zellen. Dadurch kommt es zu einer Volumenminderung.
autonomes Nervensystem	oder vegetatives Nervensystem Der Teil des Nervensystems, der vom Willen und Bewusstsein unabhängig die Vitalfunktionen (Atmung, Verdauung, Stoffwechsel, Sekretion, Wasserhaushalt usw.) steuert und das Zusammenwirken der einzelnen Organsysteme gewährleistet.



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST

autosomal	Auf die Träger der Erbanlagen (Chromosomen) bezogen, die nicht geschlechtsspezifisch sind (22 Autosomen-Paare). Eine autosomale Erkrankung tritt somit bei weiblichen und männlichen Personen gleichermaßen auf.
Autosomen	Die 22 Paare der Chromosomen, die nicht geschlechtsspezifisch sind und somit bei weiblichen und männlichen Personen gleichermaßen vorkommen. Entsprechend der Größe werden sie von 1 bis 22 nummeriert.
Axone	Lange Fortsätze einer Nervenzelle. Gemeinsam mit anderen Axonen stellen sie die Nervenfasern dar.
Babinski-Zeichen	Nach Joseph F. Babinski (1857–1932, Neurologe in Paris) benanntes Zeichen, bei dem es im positiven Fall zu einer langsamen Bewegung der Großzehe in Richtung Fußrücken kommt. Um das Babinski-Zeichen auszulösen, können die äußere Fußsohle oder das Schienbein bestrichen werden. Ein positives Babinski-Zeichen spricht für eine Schädigung der sog. Pyramidenbahn.
cerebellär	(zerebellar) – Auf das Kleinhirn (Cerebellum, Zerebellum) bezogen.
Cerebellum	(Zerebellum) – Das Kleinhirn; lat. cerebellum
Chorea	Übermäßige, unkontrollierte und unwillkürliche Bewegungen der Muskulatur, die wie bei der Huntington-Krankheit (Chorea Huntington, erblicher Veitstanz) zu ausfahrenden, schleudernden Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfes, zu Grimassieren, Schluck- und Sprechproblemen führen können.
Chorionzottenbiopsie (CVS)	Gewebsentnahme vom Mutterkuchen (Plazenta). Bei der CVS wird gewöhnlich ab der 10. Schwangerschaftswoche mittels einer Hohlnadel eine Punktion durch die Bauchdecke an den Rand des Mutterkuchens durchgeführt und es werden



	ca. 25 mg Gewebsmaterial aus dem Bereich der Zotten (Chorion) mit Zellen des Embryos / Feten für biochemische und genetische Untersuchungen entnommen.
Chromosom	„Kernschleife“. Als „Farb-Körper“ (chroma: griech. = Farbe; soma: griech. = Körper) lassen sich Chromosomen während der Zellteilung mit Kernfarbstoffen darstellen. Chromosomen werden hauptsächlich aus der kondensierten und stark spiralisierten DNS gebildet. In einer normalen Zelle des Menschen liegen während der Zellteilung 23 Chromosomenpaare vor.
Codon	Kodierungseinheit eines Gens. Immer drei Nukleotide bilden ein Codon. Ein Codon kodiert für den Einbau einer bestimmten Aminosäure in das Protein.
Cytosin (C)	Eine der vier Kernbasen (Nukleotidbasen), die am Aufbau der DNS beteiligt sind. Cytosin, in der Abfolge der DNS (Sequenz) als „C“ abgekürzt, ist eine Pyrimidinbase, die mit der Purinbase Guanin (G) im Doppelstrang der DNS eine dreifache Wasserstoffbrückenbindung eingeht, wodurch der DNS-Doppelstrang seine Stabilität erhält. Cytosin ist die Komplementärbase von Guanin.
Degeneration	Rückbildung, Rückentwicklung. Eine Degeneration im Zentralen Nervensystem wird durch das Absterben vor allem von Nervenzellen verursacht. Die Folge einer Degeneration wird als Volumenminderung (Atrophie) sichtbar.
Denaturierung	Wiederherstellbare (reversible) oder nicht wiederherstellbare (irreversible) Auflösung von Makromolekülen wie Proteinen oder Nukleinsäuren (DNS) durch chemische (z. B. Säuren) oder physikalische Einwirkungen (z. B. Kochen).



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST

Dendriten	Kurze Fortsätze einer Nervenzelle, deren Enden im ZNS mit anderen Nervenzellen Kontaktstellen (Synapsen) bilden.
Desoxyribonukleinsäure, DNS, DNA	Hauptbestandteil der Chromosomen im Zellkern. Die DNS besteht aus einem Zucker (Desoxyribose) und einem Phosphat-Molekül als Rückgrat und den vier Kernbasen (Nukleotidbasen). Sie ist strickleiterartig und spiralgewunden, doppelsträngiges Makromolekül (Doppelhelix), das die Erbinformation enthält. Außerhalb des Zellkerns liegt sie ringförmig in den Mitochondrien vor.
dominant	Vorherrschend, bestimmend, überdeckend – Ein dominantes Allel überspielt das andere Allel, das in seiner Ausprägung rezessiv ist.
Doppelhelix	Das strickleiterartig und spiralgewundene, doppelsträngige Makromolekül der DNS.
Dysarthrie	Dysarthrophonie – Störung der Sprechfunktion und Lautbildung, die bei intaktem Sprechapparat durch Störungen im ZNS hervorgerufen wird.
Dystonie	Fehlerhafter Spannungszustand (Tonus) der Muskulatur, der zu gestörten Bewegungsabläufen führt.
EEG	Elektroencephalographie – Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem mittels Hautelektroden die elektrischen Ströme des Gehirns aufgezeichnet werden.
EMG	Elektromyographie – Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem mittels Elektroden die elektrischen Ströme eines ruhenden und gereizten Muskels aufgezeichnet werden.
ENG	Elektroneurographie – Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem mittels Elektroden die elektrischen Ruhepotenziale und die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) aufgezeichnet werden.

Exon	Teil des Gens, der bei der Ablesung der Erbinformation durch die RNS für den Aufbau des Proteins kodiert.
Faszikulation	unwillkürliche elektrische Entladung einer Nerv-Muskel-Einheit, die durch kurze Zuckungen des Muskels und / oder der darüber liegenden Haut sichtbar wird.
Gen	Erbanlage; ein Teilabschnitt der DNS, der die Information zum Aufbau eines Proteins enthält. Von der Nukleotidsequenz her nicht identische Gene mit der gleichen chromosomalen Lage werden als Allele (Zustandsformen eines Gens) bezeichnet.
Gliazellen	Neben den Nervenzellen weiterer Zelltyp im Nervensystem. Gliazellen können als Stütz-, Ernährungs- und Isolierzellen fungieren.
Gonosomen	Das Paar der Chromosomen, das geschlechtsspezifisch ist und somit bei weiblichen und männlichen Personen unterschiedlich vorkommt. Bei weiblichen Individuen liegen zwei gleich große, identische Chromosomen vor, die als X-Chromosomen bezeichnet werden. Bei männlichen Individuen liegt nur ein X-Chromosom vor; daneben findet sich ein bedeutend kleineres, sog. Y-Chromosom, das die geschlechtsspezifischen, männlichen Gene enthält.
Guanin (G)	Eine der vier Kernbasen (Nukleotidbasen), die am Aufbau der DNS beteiligt sind. Guanin, in der Abfolge der DNS (Sequenz) als „G“ abgekürzt, ist eine Purinbase, die mit der Pyrimidinbase Cytosin (C) im Doppelstrang der DNS eine dreifache Wasserstoffbrückenbindung eingeht, wodurch der DNS-Doppelstrang seine Stabilität erhält. Guanin ist die Komplementärbase von Cytosin.



Hämorrhagie	Blutung durch Zerreiben, Zerreißen oder Zerplatzen eines Blutgefäßes oder durch Blutdurchtritt durch die brüchigen Gefäßwände.
Heteroplasmie	Da auch Mitochondrien DNS enthalten und diese ebenfalls mutiert sein kann, können in einer Zelle sowohl Mitochondrien ohne DNS-Mutation als auch Mitochondrien mit einer DNS-Mutation vorliegen, was als Heteroplasmie bezeichnet wird.
Heterozygotie, heterozygot	Mischerbigkeit. Heterozygotie bezeichnet den Zustand, dass an gleicher chromosomaler Lage eines Chromosomenpaares verschiedene Allele vorliegen. Meist handelt es sich um ein normales, nicht-mutiertes Allel („Wildtypallel“) und ein mutiertes Allel. Liegen unterschiedliche Mutationen in beiden Allelen vor, spricht man von gemischter Heterozygotie (compound heterozygosity).
Homozygotie, homozygot	Reinerbigkeit. Homozygotie bezeichnet den Zustand, dass an gleicher chromosomaler Lage eines Chromosomenpaares gleiche Allele vorliegen, entweder auf beiden Chromosomen nicht-mutierte Allele („Wildtypallele“) oder gleichartig mutierte Allele.
Hypogonadismus	Verminderte Produktion von Sexualhormonen, die, von Kindheit an bestehend, zu einer Unterentwicklung der Geschlechtsorgane führt.
idiopathisch	Ohne erkennbare Ursache bzw. Ursache (noch) nicht bekannt.
Intron	Teil des Gens, der bei der Ablesung der Erbinformation durch die RNS herausgeschnitten wird (engl.: Splicing) und somit nicht für den Aufbau des Proteins kodiert.
in vitro	lat.: im Glas. In der Medizin sind hierunter diagnostische und therapeutische Verfahren zu verstehen, die außerhalb des Körpers, „im Reagenzglas“, durchgeführt werden.

Kardiomyopathie	Meist wird darunter eine Vergrößerung des Herzmuskels verstanden, die oft mit einer Schwächung der Herzleistung einhergeht.
Karyogramm	Nach der Größe geordnete, paarweise Darstellung der Chromosomen einer Zelle.
Karyotyp	Angabe der Anzahl und Strukturveränderungen der Chromosomen einer Zelle. Die Karyotypformel setzt sich aus der Gesamtzahl der Chromosomen (Autosomen plus Gonosomen), der Art der Gonosomen und den numerischen und strukturellen Auffälligkeiten zusammen. Weiblicher Karyotyp: 46,XX.; männlicher Karyotyp: 46,XY.
kaudal	lat.: cauda = Schwanz, Schweif; die dem Kopf (lat. cranium, kranial) abgewandte und dem Steiß zugewandte Seite des Rumpfes.
Konduktorin	lat.: conducere = weitertragen, übertragen; Überträgerin – Aufgrund der rezessiven Genwirkung der meisten geschlechtsgebundenen (X-chromosomalen) Erkrankungen sind Frauen aufgrund ihrer doppelt vorhandenen X-Chromosomen (Karyotyp: 46,XX) zwar klinisch gesund, aber heterozygote Anlageträgerinnen und können das mutierte Allel an ihre Kinder weiter vererben. Somit besteht für die Söhne einer Konduktorin (Karyotyp: 46,XY) eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, das mutierte Allel zu erben und zu erkranken.
Kreatinkinase (CK)	(oder CPK für Creatinphosphokinase) Intrazelluläres Enzym, das durch die reversible Beeinflussung der Reaktion von Kreatin + ATP zu Kreatinphosphat + ADP (-> ATPase) an der schnellen Bereitstellung von Energie, vor allem in den Muskelzellen, beteiligt ist. Die Erhöhung der CK im Blutplasma ist ein wichtiger Hinweis auf eine Schädigung von Muskelzellen.



Lipoprotein	Hochmolekular, wasserlöslicher Molekülkomplex aus an Proteinen gebundenen Fettmolekülen. Lipoproteine bestehen vor allem aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phosphatiden und Triglyceriden.
MEP	Motorisch evozierte Potenziale – Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem über eine Reizung der motorischen Bahnen die Reizantwort im Gehirn geprüft und somit eine Information über die Intaktheit der motorischen Bahnen erhalten wird.
Mikrosomen	Kleine, durch Membranen umgebene Körperchen in der Zelle, denen z. B. bei der Proteinbiosynthese, dem Stoffwechsel und der Entgiftung wichtige Funktionen zukommen.
Mitochondrien	(singular: Mitochondrium) – Zellorganellen, die durch Oxidation die Energie für den Zellstoffwechsel bereitstellen. Sie sind für die innere Atmung verantwortlich und werden bildlich auch als „Kraftwerke der Zelle“ bezeichnet.
motorisch	auf die Bewegung bezogen. Im Peripheren Nervensystem (PNS) sind es die Nervenfasern, die den elektrischen Impuls zu den Muskeln leiten.
MRT	(Magnet-Resonanz-Tomographie) – Oft auch, nicht ganz korrekt, als Kernspin-Tomographie bezeichnet. Bei der MRT handelt es sich um ein bildgebendes, computergestütztes Verfahren, das die abgestrahlte Energie der Atome und Moleküle mittels starker Magnetfelder misst. Im Gegensatz zur Computer-Tomographie (CT) kommen bei der MRT keine ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlen) zum Einsatz.
Mutation (Punktmutation)	Veränderung der Erbinformation in einem Gen, die an die Tochterzellen weiter gegeben wird (Mutation der Körperzellen = somatische Mutation) bzw. an die nächste Generation vererbt werden kann (Keimbahnmutation). Handelt



		es sich um die Veränderung nur eines Nukleotids, spricht man von Punktmutation. Weitere Mutationsarten sind Verluste (Deletionen) und Einschübe (Insertionen) von Nukleotiden, die häufig zu einer Verschiebung des Leserahmens der Codons führen. Bei Insertionen handelt es sich um den Einbau einer Nukleotidabfolge in umgedrehter Reihenfolge der Nukleotidbasen. Als Repeats werden Mutationen bezeichnet, bei denen einer Dreierkombination von Nukleotiden (Triplett) in sich mehrfach wiederholender Abfolge auftritt.
Myopathie		Allgemeine Bezeichnung für eine nichtentzündliche Muskelerkrankung.
Myelin		sog. „Nervenmark“ – Hauptsächlich die peripheren Nerven umgebende Hüllschicht, die aus Fetten und Proteinen besteht und als Myelinscheide bezeichnet wird.
Neuropathie		Allgemeine Bezeichnung für eine nichtentzündliche Erkrankung der peripheren Nerven. Sind mehrere Nerven betroffen, spricht man von einer Polyneuropathie (poly, griech. = viel).
Nukleotid		Baustein der DNS, der aus einem Molekül des Zuckers Desoxyribose, einem Phosphatrest und einer Purinbase (Adenin bzw. Guanin) bzw. einer Pyrimidinbase (Thymin bzw. Cytosin) besteht. Die Abfolge (Sequenz) der Nukleotide bestimmt den Einbau spezifischer Aminosäuren in das Protein, was durch den genetischen Code festgelegt ist.
Nukleotidbasen, Kernbasen		Am Aufbau der Nukleotide beteiligte Purinbasen (Adenin und Guanin) und Pyrimidinbasen (Thymin und Cytosin).



Nukleus	(lat.: = Kern) 1) Zellkern – Wichtiger Zellbestandteil, der hauptsächlich die DNS enthält. 2) Hirnkern – Ansammlung von Nervenzellen im ZNS, denen bestimmte Aufgaben bei der Informationsverarbeitung zukommen.
Nystagmus	Augenzittern. Physiologische (z. B. „Eisenbahn-nystagmus“) bzw. pathologische unwillkürliche, schnell aufeinanderfolgende, rhythmische horizontale, vertikale oder rotatorische Augenbewegungen (Horizontalnystagmus, Vertikalnystagmus, Rotationsnystagmus).
Oligodendroglia	Besondere Art der -> Gliazellen. Oligodendroglia-Zellen sind kleine Zellen mit wenigen, kaum verzweigten Fortsätzen, die in der grauen Substanz des ZNS den Nervenzellen unmittelbar anliegen und in der weißen Substanz die Markscheiden (-> Myelin) bilden.
Olive	Hirnkerngebiet (Nukleus) im Hirnstamm
Ophthalmoplegie, externe	Unfähigkeit zu Augenbewegungen durch eine Lähmung der Augenmuskeln (Okulomotorikstörung).
p-Arm	kurzer Arm eines Chromosoms
PNS	Peripheres Nervensystem – Der Teil des Nervensystems, der aus dem Rückenmark (Teil des ZNS) entspringt und die Organe der Peripherie versorgt.
Polkörper	Während der Reifungsphase der Eizelle (Meiose) entstehende Körperchen, die hauptsächlich die ausgeschleusten Chromosomen enthalten, da der Chromosomensatz zur Befruchtung halbiert werden muss (haploider Chromosomensatz).
Poly-	griech.: = viel. In Zusammensetzung auf mehrere Teile bezogen. Vgl. Polyneuropathie.



Polyglutamin	Das Triplet (Trinukleotid) CAG codiert für die Aminosäure Glutamin. Bei einer Expansion dieses Triplets (CAG-Repeat) kommt es zum Einbau entsprechend vieler Glutamine in das Protein, was als Polyglutamin bezeichnet wird. Krankheiten, denen dieser Mechanismus zugrunde liegt (z. B. SCA1, SCA2, SCA3 u. a.) werden demzufolge als Polyglutaminkrankheiten bezeichnet.
Polymerase	Enzym, das den Aufbau der DNS bei deren Vermehrung katalysiert.
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Gentechnisches Verfahren, das durch die Abfolge mehrfacher Reaktionszyklen (> 30 Mal) zu einer Vermehrung eines bestimmten Abschnittes der DNS führt. Pro Zyklus kommt es jeweils zu einer Verdoppelung der eingesetzten DNS-Menge, so dass nach 50 Zyklen aus einem DNS-Doppelstrang 2^{50} DNS-Stränge entstanden sind. Katalysiert werden diese Reaktionen durch die Polymerase.
Polymorphismus	Vielgestaltigkeit. Genetische Variante, die bei mehr als 1 % der Bevölkerung vorkommt und keinen Krankheitswert besitzt. Als Beispiel können hier die Blutgruppen (A, B, 0 und das Rhesus-System) angeführt werden.
Polyneuropathie (PNP)	Allgemeine Bezeichnung für eine nichtentzündliche Erkrankung mehrerer peripheren Nerven.
Pons	Lat.: = Brücke. Teil des Hirnstammes
postural	Bezogen auf die im Stand mit geschlossenen Beinen ausgeführten Ausgleichsbewegungen des Körpers zum Erhalt des Gleichgewichtes.
Potenziale, evozierte	Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem über eine Reizung z. B. der motorischen und sensiblen Bahnen (MEP und SEP), der Netzhaut (VEP) oder des Innenohres (AEP) die Reizantwort im Gehirn geprüft und somit



	eine Information über die Intaktheit dieser Nervenbahnen erhalten wird.
prädiktiv	Vorhersagend – Mit Hilfe der genetischen Prädiktivdiagnostik ist es bei spätmanifesten Krankheiten möglich, vorauszusagen, ob eine Person Träger der pathogenen Mutation ist oder nicht und mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Krankheit erkranken wird oder nicht.
Präimplantation	Zustand vor der Einnistung des Keimlings in die Schleimhaut der Gebärmutter. Die in der Petrischale („im Glas“ = in vitro) durchgeführte genetische Diagnostik erfolgt vor der Implantation (prae: lat. = vor) des Keimlings. Die Präimplantationsdiagnostik ist in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz verboten.
pränatal	Vor der Geburt eines Kindes. Häufig verwechselt mit präpartal, was sich auf die Entbindung der Mutter von ihrem Kind bezieht. Die genetische Pränataldiagnostik erlaubt noch im Mutterleib das Feststellen genetischer Mutationen, die krankheitsrelevant sein können.
präsymptomatisch	Vor dem Auftreten der ersten Symptome. Nach erfolgter genetischer Prädiktivdiagnostik können noch vor dem Auftreten erster Symptome der Krankheit entsprechende klinische, laborchemische, neurophysiologische oder bildgebende Untersuchungen durchgeführt werden, um das Auftreten der Krankheit frühzeitig zu erkennen.
Primer	Startersequenzen. Primer markieren bei der PCR Anfang und Ende des zu amplifizierenden DNS-Stranges.
Protein, Eiweiß	Hauptbestandteil aller Lebewesen. Proteine sind chemische Makromoleküle, die aus Aminosäuren bestehen und deren Aufbau in den Genen kodiert ist.



Purkinjezellen	Nach Johannes E. von Purkinje (1787–1869, Physiologe in Breslau und Prag) bezeichnete, besonders große, pyramiden- oder birnenförmige, in der mittleren Schicht der Rinde des Kleinhirns gelegene, funktionell wichtige Zellen, deren Absterben eine Kleinhirnschrumpfung (zerebelläre Atrophie) verursacht.
Purinbasen (A, G)	Chemische Verbindungen, die bei der Dissoziation in wässriger Lösung alkalisch reagieren. Am Aufbau der Nukleotide sind die Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) beteiligt.
Pyramidenbahn	Gesamtheit der Nervenbahnen im ZNS, die ihren Ursprung in der Großhirnrinde nehmen und bis zu den motorischen Kernen der Hirnnerven und der motorischen Nervenzellen im Rückenmark ziehen.
Pyrimidinbasen (C, T)	Chemische Verbindungen, die bei der Dissoziation in wässriger Lösung alkalisch reagieren. Am Aufbau der Nukleotide sind die Pyrimidinbasen Cytosin (C) und Thymin (T) beteiligt.
q-Arm	Langer Arm eines Chromosoms
REM-Schlaf	REM: engl. = rapid eyes movement (schnelle Augenbewegungen). Sehr wichtige Schlafphase, in der das Gehirn besonders aktiv ist und die durch die schnellen Augenbewegungen (bei geschlossenen Lidern) gekennzeichnet ist. Pro Nacht gibt es mehrere REM-Schlafphasen.
Retina	Die Netzhaut des Auges.
Repeat	Engl. = Wiederholung – Bei den Trinukleotidrepeatkrankheiten (z. B. SCA1, SCA2, SCA3 u. a.) kommt es zur vielfachen Wiederholung (Repeat) eines CAG-Trinukleotids, was als CAG-Repeat oder CAG-Expansion bezeichnet wird. Die Anzahl der CAG-Repeats beeinflusst den Erkrankungsbeginn und die Erkrankungsschwere.



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST

Rezessiv	Versteckt, überdeckt – Ein rezessives Allel wird von einem dominanten Allel überdeckt. Eine rezessiv wirkende, krankheitsauslösende (pathogene) Mutation wirkt sich erst dann als Krankheit aus, wenn beide Alle mutiert sind (Homozygotie oder compound Heterozygotie).
Rigidität	Durch erhöhte Muskelspannung eingetretene „teigige“ Steifheit, die bei passiver Bewegung während der Untersuchung zu ruckartigen Bewegungen („Zahnradphänomen“) führt.
Sakkaden	Franz. = Ruck, Stoß – Ruckartige Bewegungen, meist der Augen bei Folgebewegungen, was sich als sakkadierte Blickfolge darstellt. Sakkaden treten bei aktiver Augenbewegung auf, ein Nystagmus ist auch in Ruhe nachweisbar.
SCA	Spino-zerebelläre Ataxie (engl.: spinocerebellar ataxia). Häufigste Form dominanter Heredo-Ataxien, die vor allem durch eine Kleinhirnatrophie (atrophia cerebelli) und Störungen der Nervenleitung im Rückenmark (columna spinalis) gekennzeichnet sind. Nach genetischer Einteilung können gegenwärtig über 30 verschiedene Formen unterschieden werden.
sensorisch	Die Sinnesorgane betreffend – Sensorische Nervenbahnen ziehen von den Sinnesorganen zum ZNS.
SEP	Somato-sensibel evozierte Potenziale – Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem über eine Reizung der sensiblen Bahnen, die die Empfindung über die Haut weiterleiten, die Reizantwort im Gehirn geprüft und somit eine Information über die Intaktheit der sensiblen Bahnen erhalten wird.
Sequenzanalyse	Gentechnisches Verfahren zur Bestimmung der Nukleotidabfolge in der DNS.



Splicing	Physiologischer Vorgang des Herausschneidens der Introns aus der Ribonukleinsäure im Prozess der Proteinsynthese. Somit stehen für die Proteinsynthese lediglich die Exons zur Verfügung.
Stammganglien	Oder Basalganglien: im Hirnstamm liegende Kerngebiete (vgl. Nukleus 2)
Synapse	Sog. „Endknöpfchen“ – Verbindungsstelle zwischen den Endigungen der Nervenfortsätze und einer Nerven- bzw. Muskelzelle. Die Synapse baut sich auf aus der (1) Präsynapse, in der aus Bläschen (Vesikeln) bei entsprechendem elektrischem Impuls ein Botenstoff in den (2) synaptischen Spalt entleert wird, der an der (3) postsynaptischen Membran von Rezeptoren aufgenommen wird und dort wiederum einen elektrischen Impuls erzeugt.
Szintigraphie	Nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, bei dem mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen Stoffwechselvorgänge in einzelnen Organen sichtbar gemacht werden können.
Thymin (T)	Eine der vier Kernbasen (Nukleotidbasen), die am Aufbau der DNS beteiligt sind. Thymin, in der Abfolge der DNS (Sequenz) als „T“ abgekürzt, ist eine Pyrimidinbase, die mit der Purinbase Adenin (A) im Doppelstrang der DNS eine doppelte Wasserstoffbrückenbindung eingeht, wodurch der DNS-Doppelstrang seine Stabilität erhält. Thymin ist die Komplementärbase von Adenin.
transabdominal	Durch die Bauchdecke hindurch.
transgen	Durch die Einpflanzung eines z. B. menschlichen Gens genetisch veränderter tierischer Organismus.



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST

Tremor		Zittern; mit unterschiedlicher Frequenz unwillkürlich auftretende, meist rhythmische, aufeinanderfolgende Kontraktionen gegenläufiger Muskeln.
Triplett		Drei aufeinanderfolgende Nukleotide innerhalb eines Gens.
Ventrikel		1) Hirnkammer – aus vier Kammern bestehendes Hohlraumssystem des Gehirns, das, ebenso wie der Rückenmarkkanal, mit dem es in Verbindung steht, mit Hirnwasser (Liquor cerebrospinalis) angefüllt ist. 2) Herzkammer – es wird eine linke und eine rechte Herzkammer unterschieden.
VEP		Visuell evozierte Potenziale - Neurophysiologisches Untersuchungsverfahren, bei dem über einen visuellen Reiz die Reizantwort im Gehirn geprüft und somit eine Information über die Intaktheit der Sehbahn erhalten wird.
Zerebellär (cerebellär)		auf das Kleinhirn (Zerebellum, Cerebellum) bezogen
Zerebellum (Cerebellum)		Kleinhirn; Teil des ZNS, das in der hinteren Schädelgrube liegt und vor allem für die Koordination von Bewegungsabläufen verantwortlich ist.
ZNS		Zentrales Nervensystem – Umfasst das Groß- und Kleinhirn, den Hirnstamm und das Rückenmark.
Zytoplasma		Außerhalb des Zellkerns (Nukleus) befindlicher plasmaförmiger Inhalt einer Zelle mit den für den Stoff- und Energiewechsel notwendigen Zellorganellen, u. a. auch den Mitochondrien.

7.3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: DNS-Doppelhelix („Strickleiter“)	11
Abb. 2: Molekulare Struktur der DNS	11
Abb. 3: Normaler weiblicher Chromosomensatz. Karyotyp 46,XX	12
Abb. 4: Normaler männlicher Chromosomensatz. Karyotyp 46,XY	13
Abb. 5: Schematische Darstellung des Chromosoms Nr. 9	15
Abb. 6: Schematische Darstellung des autosomal-dominanten Erbganges	18
Abb. 7: Stammbaum einer Familie mit einer autosomal-dominanten Heredoataxie (SCA1).	19
Abb. 8: Schematische Darstellung des autosomal-rezessiven Erbganges	20
Abb. 9: Stammbaum einer Familie mit einer autosomal-rezessiven Ataxie	22
Abb. 10: Schematische Darstellung des X-chromosomal-rezessiven Erbganges I	23
Abb. 11: Schematische Darstellung des X-chromosomal-rezessiven Erbganges II	24
Abb. 12: Stammbaum einer Familie mit einer X-chromosomal-rezessiven Ataxie (FXTAS)	25
Abb. 13: Stammbaum einer Familie bei mitochondrialer Vererbung	26
Abb. 14: Heteroplasmie für mitochondriale Mutationen	27
Abb. 15: Reaktionsprodukte RPI und RPII einer PCR	29
Abb. 16: Schematische Darstellung der PCR	30
Abb. 17: Ausschnitt einer Sequenzanalyse für eine repetitive CAG-Sequenz	31
Abb. 18: Schematisierte Darstellung einer Nervenzelle des Menschen	39
Abb. 19: Schematisierte Darstellung einer Gliazelle des Menschen: Astrozyt	40
Abb. 20: Seitliche Ansicht des Gehirnes eines Menschen	41
Abb. 21: Mediale Ansicht des Endhirnes eines Menschen	41
Abb. 22: Ansicht des Gehirnes eines Menschen von unten	42
Abb. 23: Ansicht des Kleinhirnes von vorne	43
Abb. 24: Ansicht des aufgeschnittenen Kleinhirnes von vorne	43
Abb. 25: Schematisierte Darstellung einer typischen Purkinjezelle des Kleinhirnes	43
Abb. 26: Schematisierte Darstellung eines Querschnittes durch das Rückenmark	44
Abb. 27: Schematisierte Darstellung des Rückenmarks	44
Abb. 28: Schematisierte Darstellung der langen absteigenden Leitungsbahn	44
Abb. 29: Schematisierte Darstellung der langen aufsteigenden Leitungsbahn	44
Abb. 30: MRT des Gehirns – ein Vergleich eines Gesunden mit Heredo-Ataxie-Erkrankten	50
Tabelle 1: Genetische Klassifikation der Ataxien	53
Tabelle 2: Überblick über neuropädiatrische Krankheitsbilder mit Ataxie	67
Tabelle 3: Lage der bekannten Gene, deren Mutation eine Heredo-Ataxie verursacht	108
Tabelle 4: Einteilung der Spinozerebellären Ataxien (SCA) mit chromosomaler Lage	109



8. DHAG-Informationen

Broschüren der DHAG

Ataxien – Genetik, Klinik, Therapie (Stand: Dezember 2008 – ISBN 978-3-934430-22-8)

In der Broschüre „Ataxien“, die von erfahrenen Ataxie-Kennern geschrieben wurde, versuchen wir, den „Geist“ der Ataxien leicht verständlich darzustellen. Natürlich kann und soll diese Broschüre nicht ein Lehrbuch ersetzen, aber sie kann und will Ihnen als Ataxie-Betroffenen und Ihnen als nicht-betroffenen Laien und Fachleuten einen raschen Überblick über die Arten der Ataxien, ihre Ursachen, Symptome und therapeutischen Möglichkeiten/Ansätze geben. Im „Genetik“-Teil wird erklärt, was rezessiv und dominant, CAG-Repeat und überhaupt Chromosomen und und und ... eigentlich bedeuten. Die Flut neuer genetischer Erkenntnisse ist so gewaltig geworden, dass es auch für Humangenetiker und -genetikerinnen immer schwerer wird, den großen Überblick zu behalten. Dieser Genetik-Teil erklärt die Zusammenhänge für Laien verständlich und gibt Informationen für Fachleute, incl. Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von Heredo-Ataxien.



Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie für Betroffene mit Ataxie-Erkrankungen (Stand: November 2005 – ISBN 3-934430-20-1)

Wiederholt wurden von Betroffenen sowie von Therapeuten Anfragen an die DHAG gerichtet, ob Informationen über geeignete Krankengymnastik, aber auch weitere Bewegungsmöglichkeiten, Ergotherapie und Logopädie bei Heredo-Ataxie vorlägen. Daraufhin wurde aus den Reihen der DHAG in Nordrhein-Westfalen eine Arbeitsgruppe gebildet, die sich damit befasse, eine entsprechende Informationsbroschüre zu erstellen.



Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von Heredo-Ataxien

(verabschiedet 08.04.1995)

Aus der Verantwortung der DHAG als Laienorganisation heraus, ataxie-gefährdete Personen und Ataxie-Betroffene auch vor schweren psychischen Problemen zu bewahren, hat der Vorstand der DHAG beschlossen, Richtlinien für die Anwendung molekulargenetischer Untersuchungen zur Vorhersage und Diagnostik von Heredo-Ataxien zu erstellen.



Hilfsmittelbroschüre (Stand: November 2001 – ISBN 3-934430-19-8)

Das optimale Hilfsmittel erhält nur, wer sich selbst informiert und die Möglichkeiten auf dem Markt kennt. Das ist zwar bei allen Artikeln so, aber bei Hilfsmitteln besonders kritisch und für Behinderte fast nicht zu leisten. Hier hilft die Hilfsmittelbroschüre. Die Hilfsmittelbroschüre gibt die Informationen, die gezielte Fragen ermöglichen, und zeigt die Möglichkeiten auf, an die der Berater nicht gedacht hat, und das nicht nur bei Rollstühlen.



**Die DHAG - Infobroschüre** (Stand: Juli 2007 – ISBN 978-3-934430-21-1)

Wir über uns — Gründung der DHAG — Ihre Entwicklung — DHAG und Gesellschaft — Die Gliederung der DHAG — Regionalgruppen — Selbsthilfegruppen — Landesverband Nordrhein-Westfalen — Die Aufgabenschwerpunkte — Publikationen — Heredo-Ataxie-Preis — Medizinischer Beirat — Chronik des DHAG-Vorstands — Mitarbeit in Europa — Die Euro-Ataxia — Überblick über die Ataxie-Erkrankungen — Die Satzung der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG), Bundesverband e. V. — Beitrittserklärung — Broschüren

**Ataxie-Video: Ataxie – Ursachen, Hintergründe, Alltag** (produziert 2004)

Es ist verfügbar! **Das Video: ATAXIE – Ursachen, Hintergründe, Alltag** (19 Minuten) liegt in der Geschäftsstelle vor und kann bei Frau Bogenfeld als DVD oder VHS-Kassette erworben werden. Im Video werden die Symptome, der Verlauf, die genetischen Ursachen und die anatomischen Veränderungen bei Ataxiekranken ebenso beschrieben wie Diagnostik und Therapie z. B. durch Krankengymnastik.

Herax Fundus – Zeitschrift der DHAG e.V. (erscheint vier Mal im Jahr – ISSN 1438-4248)

Die Mitgliederzeitschrift spiegelt das Vereinsleben wider, berichtet aus den Regionalgruppen, druckt Beiträge aus der Forschung ab und will Tipps zur Hilfe durch Selbsthilfe geben. Sie lebt auch von den Beiträgen unserer Mitglieder.

Folgendes Info- und Öffentlichkeitsmaterial ist über die DHAG-Geschäftsstelle abrufbar:

Ataxie-PASS: Nothilfe-Ausweis (erstellt: August 2007)

Mit allen Infos ausgefüllt und z. B. beim Personalausweis ständig mitgeführt gibt er dem medizinischen Personal im Notfall wichtige Informationen über die Erkrankung der Besitzers.

Strasse:		Hausnr.:		Herausgeber:	
Wohnort:		PLZ:		DHAG	
Berufsgemeinschaft:		Tätigkeit:		Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft	
Patientenverfügung: JA / NEIN		Arztverfügung:		Hofweg: Strasse 76	
Diagnose:		Behandelter Neurologe:		D-70372 Stuttgart	
Symptome:		Medizinischer Beirat:		Tel. 07131 55 04 644	
Medikamente:		siehe		Mail: dhag@ataxie.de	
		Medizinische Informationen zum Thema ATAXIE		FÜR:	
		www.ataxie.de		Name:	
		© by DHAG 2007		Vorname:	

**DHAG-Flyer:**

die wichtigsten Kurz-Infos zu DHAG und Ataxien
(erstellt: Juni 2007)

DHAG-Aufkleber: unser Logo mit Hinweis auf die Homepage
(erstellt: Juli 2008)

**DHAG-Stellwand: für Öffentlichkeitsarbeit – Präsenz auf Selbsthilfetagen**

(einrollbar 2 x 1 m) (erstellt: Mai 2007)



Mitglieder sind wichtig!

Der jährliche Beitrag unterstützt die Arbeit des Bundesverbandes wesentlich. Es ist uns klar, dass viele Betroffene ständigen finanziellen Belastungen ausgesetzt sind. Wir haben ein Modell, das diesen Menschen auf Antrag entgegenkommt.

In Zukunft möchten wir zusätzlich Fördermitglieder ansprechen, die Arbeit des Bundesverbandes finanziell zu unterstützen.

Vorteile einer DHAG-Mitgliedschaft im Überblick

Vorteile als Direktmitglied

- Kontaktmöglichkeit zu einer unserer knapp 20 Regionalgruppen in Deutschland,
- Kostenloser, regelmäßiger Bezug der Vereinszeitschrift „Herax Fundus“,
- Kostenloser Bezug der aktuellen Informationsbroschüren,
- Beratung durch unsere Telefonansprechpartner mit Fachgebiet FRDA bzw. AT,
- Jahresbeitrag 60 Euro Einzelmitglieder und 90 Euro Familienmitgliedschaft,
- Vergünstigte Teilnahme an bundesweiten DHAG-Seminaren,
- Hausbesuche für Pflegebedürftige auf Anfrage,
- Vertretung in der Öffentlichkeit und der Forschung,
- Medizinischer Beirat steht mit Wissen und neuesten Informationen zur Seite,
- Mitgliedschaft in verschiedenen Dachorganisationen und Verbänden,
- Kurzfristig sind viele Recherchen und Servicefunktionen im Internet verfügbar.

Vorteile als Fördermitglied

- Ab einem Beitrag von 60 Euro erhalten Fördermitglieder viermal jährlich den Herax Fundus und die Leistungen, die ein Direktmitglied erhält.
- Der Förderbeitrag ist zu 100 Prozent steuerlich absetzbar und kommt den Mitgliedern zugute.

Deshalb danken wir besonders unseren Fördermitgliedern für die zusätzliche Unterstützung der Arbeit der DHAG.

Sozialtarif

Auf Anfrage bei der Geschäftsstelle, 30,— Euro.

Die DHAG ist stets bemüht, die Leistungen für ihre Mitglieder zu aktualisieren.



DHAG e.V.

Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft

Hofener Str. 76

D 70372 Stuttgart

Mitgliedsbeiträge

Wir weisen darauf hin, dass die DHAG bedürftigen oder sozial schwachen Mitgliedern / Interessenten bei der Festlegung der Beitragshöhe durchaus entgegenkommen kann (Nachweis: Grundsicherungsschein bzw. Rentenbescheid)

Beitrittserklärung

Ich möchte Mitglied der „Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) e. V.“ werden.

Name Vorname

Geburtsdatum Beruf

Telefon (0.....)..... Email

Straße

PLZ/Wohnort

Außer mir treten noch folgende Personen bei

Wer ist Betroffener welcher Ataxie?

Die DHAG hat **folgende Mitgliedsbeitragssätze** pro Jahr: **Sozialtarif** auf Anfrage
60,— Euro Beitrag für ein **Einzelmitglied** 90,— Euro **Familienbeitrag**

Den Mitgliedsbeitrag von Euro entrichte ich o 1/1-jährlich
Konten der DHAG: o 1/2-jährlich (nur bei Bankeinzug)

Spar- und Kreditbank Hardt eG BLZ 660 621 38 Konto 60 178
IBAN DE69 6606 2138 0000 0601 78 BIC GENODE61EGG
BW-Bank Stuttgart BLZ 600 501 01 Konto 2 920 573
IBAN DE57 6005 0101 0002 9205 73 BIC SOLADEST

Ich bin einverstanden, dass meine Adresse an DHAG-Regionalgruppenleiter weitergegeben wird.

Ort Datum Unterschrift

Einzugsermächtigung

Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass mein/unser Mitgliedsbeitrag von der DHAG abgebucht wird. Die fällig werdenden Beiträge sind, auch unter Berücksichtigung einer durch die Mitgliederversammlung beschlossenen Beitragserhöhung, bis auf Widerruf von meinem nachstehend angegebenen Konto einzuziehen.

Bank Ort Bankleitzahl

Kontonummer Datum Unterschrift

Falls Sie die DHAG darüber hinaus mit einer Spende fördern wollen, würden wir uns sehr freuen. Wir stellen Ihnen dann selbstverständlich eine Zuwendungsbescheinigung aus, die Sie bei Ihrer jährlichen Lohn- oder Einkommenssteuererklärung angeben können.



DHAG e.V.

Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft

Hofener Str. 76

D 70372 Stuttgart

Wir freuen uns über jedes Mitglied. Deshalb bietet die DHAG auch eine **Fördermitgliedschaft** an. Sie ist für Personen und Institutionen gedacht, die die DHAG finanziell und ideell unterstützen wollen, ohne gleichzeitig Direktmitglied zu sein. Der Förderbeitrag beläuft sich in beliebiger Höhe und beinhaltet die Mitgliedschaft für jeweils ein Jahr. Diese verlängert sich automatisch, sofern keine Kündigung vorliegt.

Vorteile als Fördermitglied:

- ab einem Beitrag von 60 € erhalten Fördermitglieder viermal jährlich die Vereinszeitschrift „Herax Fundus“
- Ihr Förderbeitrag ist zu 100 Prozent steuerlich absetzbar und kommt den Mitgliedern zugute.

Antrag auf Fördermitgliedschaft

Ich möchte Fördermitglied der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) e. V. werden.

Name Vorname

Geburtsdatum Beruf

Telefon (0.....) Email

Straße

PLZ / Wohnort

Ich will die DHAG mit folgendem Betrag fördern: Euro.

Konten der DHAG:

Spar- und Kreditbank Hardt eG	BLZ 660 621 38	Konto 60 178
IBAN DE69 6606 2138 0000 0601 78	BIC GENODE61EGG	
BW-Bank Stuttgart	BLZ 600 501 01	Konto 2 920 573
IBAN DE57 6005 0101 0002 9205 73	BIC SOLADEST	

Ort Datum Unterschrift

Einzugsermächtigung

Ich bin / Wir sind damit einverstanden, dass mein / unser Förderbeitrag von der DHAG abgebucht wird. Der fällig werdende Betrag ist bis auf Widerruf von meinem / unserem nachstehend angegebenen Konto einzuziehen.

Bank Ort Bankleitzahl

Kontonummer Datum Unterschrift



9. Anschriften der Autorinnen und Autoren

Prof. Dr. med. Katrin Bürk

Medizinisches Zentrum für Nervenheilkunde der Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8, 35033 Marburg / Lahn

Prof. Dr. med. Thomas Deller

Direktor des Dr. Senkenbergischen Anatomischen Instituts
Institut für Klinische Neuroanatomie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt / Main

Dr. med. Dirk Heinicke

Chefarzt des Rehabilitationszentrums für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene
Klinik BAVARIA
Zscheckwitz 1–3, 01737 Kreischa

Prof. Dr. med. Thomas Klockgether

Direktor der Klinik für Neurologie — Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz

Facharzt für Humangenetik, AiW Psychotherapie
Gemeinschaftspraxis für Humangenetik
Gutenbergstraße 5, 01307 Dresden

Priv.-Doz. Dr. med. Udo Rüb

Dr. Senkenbergisches Anatomisches Institut
Institut für Klinische Neuroanatomie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt / Main

Prof. Dr. med. Ludger Schöls

Klinische Neurogenetik — Zentrum für Neurologie und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

Diplom-Informatiker Eckhard R. Stemmler

Freischaffender EM-Rentner
In der Breite 3, 78606 Seitingen-Oberflacht

Prof. Dr. med. Hans-Peter Vogel

Direktor der Neurologischen Klinik — Helios-Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin

Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke

Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Danksagung

Die DHAG dankt ganz herzlich allen Personen, die bei der Erarbeitung dieser Broschüre mitgewirkt haben. Sie haben für diese Arbeit einen großen Teil ihrer Freizeit bereitgestellt und auf ein Honorar verzichtet. Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Friedmar R. Kreuz für die inhaltliche Koordinierung, Herrn Eckhard R. Stemmler für die ansprechende Gestaltung und Frau Marlies Hanna für das Lektorat.



DHAG ... WEIL DU EINMALIG BIST





DEUTSCHE HEREDO-ATAXIE-GESELLSCHAFT (DHAG)

BUNDESVERBAND E.V.

HOFENER STRASSE 76

D-70372 STUTTGART

TELEFON (07 11) 5 50 46 44

TELEFAX (07 11) 8 49 66 28

WWW.ATAXIE.DE

ISBN 978-3-934430-22-8