

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung

Ataxie-Krankheiten

1. Einteilung der Ataxie-Krankheiten

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz,

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. Kleinhirnininfarkte, Kleinhirntumoren oder Multiple Sklerose.

Unter dem Begriff der Ataxie-Krankheiten oder Ataxien werden genetisch (hereditär) und nicht genetisch bedingte (idiopathische und symptomatische) Degenerationskrankheiten des Nervensystems 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.

1.2. Was für verschiedene Arten von Ataxien gibt es?

Die Ataxien werden in genetisch bedingte („erbliche“, hereditäre) und nicht genetisch bedingte (idiopathische und symptomatische) Ataxien unterteilt. Nach dem Erbgang wird bei den genetisch bedingten Ataxien zwischen den dominanten und den rezessiven Ataxien unterschieden.

Die dominanten Ataxien werden heutzutage als spinozerebelläre Ataxien (SCA) bezeichnet. Die häufigsten Formen der rezessiven Ataxien sind die Friedreich-Ataxie (Morbus Friedreich, Friedreich-Krankheit, FA, FRDA), die Ataxie-Telangiektasie (AT) und die Ataxien mit okulärer Apraxie (AOA1 und 2). Daneben gibt es aber eine Reihe seltener rezessiver Ataxien. Bei den nicht genetisch bedingten Ataxien wird zwischen den nicht genetisch bedingten degenerativen Ataxien (idiopathisch) 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 symptomatischen 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.

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.

1.4. Wie werden Ataxien diagnostiziert?

Das diagnostische Vorgehen und die Auswahl diagnostischer Untersuchungsverfahren sollten sich nach der jeweiligen klinischen Konstellation richten. Bei Erkrankten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr und einer ausschließlich in einer Generation auftretenden Krankheit kommen vor allem autosomal-rezessive Ataxien in Betracht. Es sollten daher eine molekulargenetische Untersuchung des FRDA-Gens erfolgen und, 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 symptomatische 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.

1.4.1. Übersicht über die Ataxie-Krankheiten

Genetisch bedingte Ataxien - Heredo-Ataxien

Autosomal-rezessive Ataxien mit bekannter Genmutation:

- Friedreichsche Ataxie (FRDA, FA, Friedreich-Krankheit)
 - Ataxia-Teleangiektasie (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
 - Refsum-Krankheit
 - Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS)
 - Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)
 - SANDO-Syndrom

Ataxien ohne bekannten Genlocus oder Genmutation

- Früh beginnende zerebelläre Ataxie (EOCA)

Autosomal dominante Ataxien

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

Geschlechtsgebundene (X-chromosomale) Ataxien

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

Nicht genetisch bedingte Ataxien

Sporadische degenerative Ataxien

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

Symptomatische Ataxien

- Alkoholische Kleinhirndegeneration (AKD)
- Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)

2. Heredo-Ataxien

2.1. Autosomal-rezessive Ataxien

2.1.1. Formalgenetik: Der autosomal-rezessive Erbgang

Friedmar R. Kreuz, ...

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 (dominanz: 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 (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 (mischerbige) Anlageträger bezeichnet werden.

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 bei der Reifung der Geschlechtszellen jeweils die Hälfte der Chromosomen in diese gelangt, erhalten Ei- und Samenzelle mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % wiederum das rezessive Krankheitsallel. Wenn diese krankheitsallel-tragende

Geschlechtszelle zur Befruchtung gelangt, kann vom Partner mit derselben Wahrscheinlichkeit von 50 % wiederum eine Geschlechtszelle mit einem rezessiven Krankheitsallel beigesteuert werden.

Nur in dem Fall, wenn 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 ebenfalls eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 25 %; sie können als Ataxie-gefährdete Personen bezeichnet werden.

Alle an einer rezessiven Ataxie Erkrankten geben ein Krankheitsallel an ihre Kinder weiter. Alle Kinder dieses Betroffenen sind damit gesunde, heterozygote Genträger für dieses Krankheitsallel und haben eine der Normalbevölkerung gegenüber (gering) 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 mit z. B. Ataxia teleangiectatica oder Friedreichscher Ataxie nicht immer leicht einsehbar, dass es sich hierbei um eine genetisch bedingte (erbliche) Krankheit handelt.

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

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz,

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 Erkrankten 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-Betroffenen eine homozygote (reinerbig; die Expansion der drei Kernbasen der DNS findet sich sowohl in dem Gen mütterlicher als auch väterlicher Herkunft) Verlängerung (Expansion) einer in einem

Intron (Abschnitt der Gens, der für die Eiweißsynthese nicht relevant ist und herausgeschnitten wird) gelegenen GAA-Wiederholungssequenz (GAA-Trinukleotid-Repeat) in einem Gen auf Chromosom 9q (langer Arm des Chromosoms 9), das für ein mitochondriales (Mitochondrien = Energielieferanten für die Zelle) 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 (kombiniert mischerbig), bei denen ein Gen die GAA-Repeat-Expansion und das andere Gen 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 spielt 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 sensibler peripherer 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, besonders des sog. „Partyhörens“. 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-Erkrankte 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.

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

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz, ...

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-Erkrankten 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-Betroffene 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 Erkrankten ist verzögert; bei mehr als der Hälfte besteht ein Minderwuchs.

Typisch für die AT ist das gehäufte Auftreten bakterieller Infektionen, vor allem in den

Nasenebenhöhlen 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. Auf Grund 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 ATM-Genen 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 Labordiagnostik auch nicht erforderlich. Differentialdiagnostisch sollte bei erhöhten AFP-Spiegeln jedoch auch an das Vorliegen einer AOA2 gedacht werden. Diagnostische Röntgenuntersuchungen sollten bei AT-Patienten wegen der erhöhten Strahlenempfindlichkeit möglichst vermieden werden.

Wie kann man AT behandeln?

AT-Patienten sollten krankengymnastisch, logopädisch und ergotherapeutisch behandelt werden. Die Krankengymnastik ist dabei insbesondere auch zur Vorbeugung von Atemwegsinfekten notwendig. Mit Fortschreiten der Erkrankung sind die meisten Betroffenen 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-Erkrankte können jedoch aufgrund von im Blut vorhandenen IgA-Antikörper auf die Gabe von Immunglobulinen allergisch reagieren. Die Behandlung von bösartigen Tumoren stellt ein besonderes Problem dar, da AT-Betroffene 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.

2.1.4. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 eine Chorea (unwillkürliche Muskelbewegungen), Polyneuropathie und eine 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.

2.1.5. Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2) ist nach neueren Untersuchungen in Deutschland nicht so selten und wird durch Mutationen im Senataxin-Gen auf Chromosom 9 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 Erkrankten zu beobachten. Eine geistige Behinderung gehört nicht zum Krankheitsbild.

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

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

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die A-Beta-Lipoproteinämie ist eine sehr seltene Ataxien mit autosomal-rezessivem Erbgang, die durch Mutationen in dem Gen für eine Untereinheit des mikrosomalen Triglyceridtransferproteins verursacht wird. Hierdurch fehlen Betalipoproteine, die u. a. für die Aufnahme fettlöslicher Vitamine (Vitamine A, D, E, K) notwendig sind. Besonders durch den Vitamin-E-Mangel kommt es zu einer Schädigung peripherer Nerven und der langen Nervenbahnen 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 (sog. „Stechapfelform“ der roten Blutkörperchen) im Blutausschlag, 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 der Vitamine A, D

und K kann das Auftreten neurologischer Symptome bzw. das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden.

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

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel (AVED) ist eine seltene Ataxie-Krankheit 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 Gen für das Alpha-Tocopherol-Transportprotein. Hierdurch wird der Transport von Vitamin E gestört, sodass dieses erheblich 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.

2.1.8. Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)

Ludger Schöls, Friedmar Kreuz, ...

Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist eine Ataxie-Krankheit 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 (grauer Star) und xanthomatösen Fettablagerungen in den Sehnen (gelber Hautknoten durch Lipideinlagerung), besonders der Achillessehne, 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 (MRT) zeigen sich oft charakteristische Veränderungen im sog. Zahnkern (Nucleus dentatus) des Kleinhirns, die durch Verkalkungen und Hämorrhagien entstanden sind.

Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist durch die Gabe von Chenodiocholsäure behandelbar, sodass einer frühen Diagnosestellung entscheidende Bedeutung zukommt.

2.1.9. Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Das Marinesco-Sjögren-Syndrom ist eine Ataxie-Krankheit mit autosomal-rezessivem

Erbgang, für die das krankheitsverursachende Gen noch nicht bekannt ist. Kennzeichen der Erkrankung sind eine zerebelläre Ataxie mit Kleinhirnatrophie, eine geistige Behinderung, früh auftretende Katarakte (grauer Star), ein Kleinwuchs und eine verzögerte Sexualentwicklung durch hypergonadotropen Hypogonadismus (Störung der Bildung von Sexualhormonen). Die meisten Betroffenen haben erhöhte Kreatinkinasespiegel im Blut (CK = Muskelenzym) und myopathische Veränderungen in der Muskelbiopsie.

2.1.10. Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 verzweigt-kettigen 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 fischschuppenartige 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.

2.1.11. Früh beginnende spinozerebelläre Ataxie (IOSCA)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 Optikusatrophie, Augenbewegungsstörungen (Ophthalmoplegie), epileptische Anfälle und Hormonstörungen mit ausbleibender Menstruation durch Hypogonadismus (verminderte Sexulhormone) auf.

2.1.12. Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS) ist eine Ataxie-Krankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang, die vorwiegend in der Provinz Quebec in Kanada vorkommt. Sie ist klinisch durch die Kombination einer zerebellären Ataxie und 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 typischer Weise 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.

2.1.13. Früh beginnende zerebelläre Ataxie (EOCA)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 eine

- EOCA mit erhaltenen Muskeleigenreflexen,
- EOCA mit retinaler Degeneration (Hallgren-Syndrom),
- EOCA mit Hypogonadismus (Holms-Syndrom),
- EOCA mit Muskelzuckungen (Myoklonus; Ramsay-Hunt-Syndrom).

Leitsymptom ist die vor dem 25. Lebensjahr einsetzende, progrediente Ataxie. In der Magnetresonanztomographie zeigen sich meist eine Kleinhirn- oder auch eine olivo-ponto-cerebelläre 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.

2.1.14. Wilson-Krankheit

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Der Wilson-Krankheit liegt eine Störung des Kupferstoffwechsels zugrunde. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. 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-Kornealring 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-Kornealrings, 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.

2.1.15. Ataxie bei anderen neuropädiatrischen Krankheiten

Dirk Heineke, Friedmar R. Kreuz, ...

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.

Krankheit	Leitsymptome
Hypo- β -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	Ammoniakerehöhung im Blut
Multipler Carboxylasemangel	rezidivierende Infektionen, Alopezie, organische Azidurie
Leigh-Syndrom und Pyruvatdehydrogenase-Defekt	Nystagmus, Tachy- und Apnoe, teilweise Lactatazidose, Erbrechen, Krämpfe, Seh- und Hörverlust
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 den 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

2.2. Autosomal-dominante Ataxien

2.2.1. Formalgenetik: Der autosomal-dominante Erbgang

Friedmar R. Kreuz, ...

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 (dominanz: 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 (Mischerbigkeit bei nicht identischen Allelen) 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 Gen 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 Gene eines Chromosomenpaares eine Mutation erfahren hat (Krankheitsallel), damit eine Krankheit auftritt. Mischerbige, (heterozygote) Träger eines dominanten Krankheitsallels, z. B. für die SCA1, werden also, eine entsprechende Lebensspanne vorausgesetzt, irgendwann im Laufe ihres Lebens eine Ataxie bekommen.

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

2.2.2. Einteilung der Spinozerebellären Ataxien (SCA)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 zerebellären Ataxien (ADCA) nach den klinischen Symptomen in drei Unterformen ein:

1. Bei der ADCA Typ I können neben der Ataxie vielfältige zusätzliche Symptome, wie eine Degeneration der Sehnerven (Opticusatrophie), Schluckstörung (Dysphagie), Spastik mit Steifigkeit und gesteigerten Reflexen, parkinsonähnliche Symptome (Akinese, Rigor), Blasenfunktionsstörungen, Gefühlsstörungen, Missempfindungen, Muskelkrämpfe oder Muskelschwund und in seltenen Fällen auch ein Nachlassen der geistigen Kräfte (Demenz) auftreten.
2. Die ADCA Typ II ist gekennzeichnet durch eine Kombination von Ataxie mit Augenhintergrundveränderungen (Retinadegeneration), die zu einer Sehverschlechterung bis zur Erblindung führen können.
3. 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 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.

Der SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17 liegt der gleiche Mutationsmechanismus zugrunde. In allen diesen Genen findet sich ein Block, in dem die drei Nukleotidbasenpaare 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 spinozerebellären 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.

Übersicht über die Spino-cerebellären Ataxien (SCA)

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	3p21.1-p12	Ataxin-7	(CAG) > 37	ADCA II
SCA8	13q21	Ataxin-8?	(CTG)107-127 in 3'UTR? RNS-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-q13.4	KCNC3	Kaliumionenkanal	ADCA I
SCA14	19q13.4-qter	PKC	Proteinkinase C	ADCA III

SCA15	3p26.1-p25.3			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

2.2.3. Spinozerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die SCA 1 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 SCA 1. In der Computer- oder Magnetresonanztomographie (CT oder MRT) ist das Ausmaß der Veränderungen sehr unterschiedlich. Insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung sieht man 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.

2.2.4. Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz

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, denen im neuropathologischen Befund eine olivoponto-zerebelläre Atrophie (OPCA) entspricht. Recht typisch ist eine hochgradige Atrophie des mittleren Kleinhirnstiels.

2.2.5. Spinozerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 der dominanten Ataxie-Krankheiten 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 dem 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 parkinsonähnliche 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 finden sich typischer Weise 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.

2.2.6. Spinozerebelläre Ataxie Typ 4 (SCA4)

Christine Zühlke, Friedmar R. Kreuz, ...

Was ist die SCA4?

Die SCA4 ist eine Bewegungsstörung, der der autosomal-dominante Erbgang zugrunde liegt. Das Erkrankungsalter ist sehr variabel und kann zwischen dem 3. und 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 (November 2008) 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.

2.2.7. Spinozerebelläre Ataxie Typ 5 (SCA5)

Katrin Bürk, Christine Zühlke, Friedmar R. Kreuz, ...

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-Erkrankte von einer SCA5 betroffen sind.

Wie entsteht die SCA5?

Mithilfe 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-Familien 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-Patienten haben einen nach unten gerichteten Nystagmus (= Down-Beat-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 Erkrankungsbeginn 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 (Polymerase-Ketten-Reaktion) 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

2.2.8. Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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 SCA 6 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 Kalziumkanals der Nervenzellen. Andere Mutationen in dem gleichen Gen verursachen die Episodische Ataxie Typ 2 (EA 2) und die Familiär Hemiplegische Migräne. Es gibt Hinweise auf eine gestörte Funktion der Kalziumkanäle, die möglicherweise in Zukunft neue Therapiemöglichkeiten bringen werden. In der Magnetresonanztomographie (MRT) 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 Kalziumkanäle besonders geschädigt.

2.2.9. Spinocerebelläre Ataxie Typ 7 (SCA7)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Die SCA7 ist in Deutschland selten.

Kennzeichnend für die SCA7 ist die Kombination von Kleinhirntaxie 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 SCA 7 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.

2.2.10. Spinocerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA14)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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

2.2.11. Spinozerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17)

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

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.

2.2.12. Episodische Ataxien

Ludger Schöls, Friedmar R. Kreuz, ...

Episodische Ataxien sind seltene Erkrankungen, bei denen die Ataxie nicht dauerhaft, sondern in Phasen auftritt, die Minuten bis Tage dauern können. Den episodischen Ataxien liegt, wie auch den SCAs, der autosomal-dominante Erbgang zugrunde.

2.2.11.1. 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 (unwillkürliche Bewegungsstörungen) 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).

2.2.11.2. Episodische Ataxie Typ 2

Die episodische Ataxie Typ 2 (EA2) wird durch Mutationen in der Alpha-1A-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals der Nervenzellen verursacht. Dies ist das gleiche Gen, dessen Mutation in einem anderen Bereich ursächlich für die spinocerebelläre Ataxie Typ 6 und in einem weiteren Bereich 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.

2.3. Geschlechtsgebundene (gonosomale) Ataxien

2.3.1. Formalgenetik: Der geschlechtsgebundene Erbgang

Friedmar R. Kreuz, ...

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 Kindes und somit auch darüber, ob es wiederum erkranken wird. Enthält die Samenzelle ein X-Chromosom, wird ein Mädchen entstehen.

Dieses Mädchen wird gesund sein, hat jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % entweder das X-Chromosom mit dem Krankheitsallel oder 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 Krankheitsalles 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 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 Normalgen, bleibt er gesund. Söhne von Konduktorinnen haben also eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, Genträger zu sein und damit zu erkranken oder von 50 %, Nicht-Genträger zu sein, und gesund zu bleiben.

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.

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 und wegen der rezessiven Wirkung, nicht zu der Ataxie.

2.3.2. 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 Prämutationsträger 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 meist gebrauchten Hand (Händigkeit), das an das Zittern bei der Parkinson-Krankheit erinnert, und besonders stark bei Zielbewegungen (Intentionstremor) ist. Gelegentlich werden 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 Erkrankten 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 (periventrikulär).

Wie verläuft das FXTAS?

Wie 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 nahe liegend, 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.

3. Nicht genetisch bedingte Ataxien

3.1. Sporadische degenerative Ataxie-Krankheiten

3.1.1. Multisystematrophie (MSA)

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz, ...

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 den intermediolateralen Zellsäulen des Rückenmarks gekennzeichnet ist. Charakteristisches neuropathologisches Merkmal der MSA ist das Auftreten von Alpha-Synuklein-haltigen, oligodendrogialen, zytoplasmatischen Einschlusskörpern. Klinisch ist die MSA durch das gemeinsame Auftreten von zentralen Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom, zerebelläre Ataxie) und schwerem autonomen 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 anfangs bei etwa der Hälfte der Erkrankten einseitig ist. Im weiteren Verlauf entwickelt sich aber fast immer eine symmetrische Symptomatik. Tremor ist nur bei etwa 25 % der MSA-P-Betroffenen 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 sporadische 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-Betroffenen 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 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 Sympathikomimetika in Frage.

3.1.2. Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (SAOA)

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz, ...

Was ist SAOA?

Bei vielen Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie sind weder die diagnostischen Kriterien einer Multisystematrophie (MSA) erfüllt, noch ergibt die Suche nach genetischen und nicht-genetischen, erworbenen (Umwelt-) 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 (MSA) sowie genetischer und erworbener Krankheitsursachen für Ataxien zu stellen. Entscheidend für die Abgrenzung zur Multisystematrophie (MSA) sind 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 Magnetresonanztomographie des Kopfes (MRT) zeigt eine Schrumpfung des Kleinhirns.

Wie kann man die SAOA behandeln?

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

3.2. Erworbene und symptomatische Ataxien

3.2.1. Alkoholische Kleinhirndegeneration (AKD)

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz, ...

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 sind 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-Betroffenen, die weiterhin Alkohol konsumieren, kontinuierlich verschlechtern.

Wie wird die Diagnose einer AKD gestellt?

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

3.2.2. Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)

Thomas Klockgether, Friedmar R. Kreuz

Was ist PKD?

Die PKD ist eine symptomatische 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 zugrunde liegenden Tumoren sind das kleinzellige Bronchialkarzinom, ein Brustkrebs (Mammakarzinom) und maligne Lymphome (Lymphknotentumor). 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. Es gibt keine verlässlichen Daten zur Epidemiologie der PKD.

Was sind die Symptome der PKD?

Typisch für die PKD ist das im Vergleich zu anderen Ataxie-Erkrankungen ungewöhnlich rasche Auftreten 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 zugrunde liegende 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 Magnetresonanztomographie (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 zugrunde liegende, bösartige Tumor sollte in üblicher Weise behandelt werden.

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

Katrin Bürk, Friedmar R. Kreuz, ...

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 Zwölffingerdarm (Duodenum) 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 Betroffenen 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. Das bedeutet aber auch, dass nicht alle Menschen dieselbe Wahrscheinlichkeit 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 aufgenommen werden können. Diese Annahme hat sich allerdings nicht bestätigt. Darüber hinaus haben ca. 40 % der Erkrankten 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 einigen 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. Finden sich tatsächlich solche Antikörper, sollte eine Untersuchung der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes erfolgen. Der Zwölffingerdarm (Duodenum) 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 Gewebeprobe 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 bösartigen Wucherung weißer Blutkörperchen im Darm 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.

3.2.4. Ataxie bei genetisch definierten Syndromen

Friedmar R. Kreuz, ...

Als Syndrom bezeichnet man eine Gruppe von Krankheitszeichen (Symptome), 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 eines Chromosoms Nr. 21 (Trisomie 21) zugrunde liegt; 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 der Haut, Schleimhaut, Schilddrüse, weiblichen Brust und des Magen-Darm-Traktes (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

3.2.5. Ataxie bei Muskelkrankheiten und Erkrankungen des peripheren Nervensystems

Dirk Heineke, Friedmar R. Kreuz, ...

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 Nervens [hereditäre moto-sensorische Neuropathien, (HMSN) oder Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT), neuronale Muskelatrophie] und die Erkrankungen, deren Ursache am sog. neuro-muskulären 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), eine 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 (Sauerstoffmangel) Schädigung 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 Nerven liegt, die 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 für die Leitung des elektrischen Impulses verantwortlich ist, vermindert sich im Laufe der Entwicklung, sodass der angeschlossene Muskel nicht ausreichend mit erregenden Impulsen versorgt werden kann und in der Folge ebenfalls atrophisch wird.

2. Axonale Schädigung

Die Nervenfasern, die die Verbindung herstellen, sind nicht richtig ausgebildet, sodass im Laufe der Entwicklung langsam ein fortschreitender Schwund der an den Nerv gebundenen Muskulatur stattfindet.

3. Gemischte Form

Sowohl die impulsleitende Schicht 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.

3.2.6. Ataxie bei mitochondrialen Krankheiten

3.2.6.1. Formalgenetik: Mitochondriale Vererbung

Friedmar R. Kreuz, ...

Die mitochondriale Vererbung stellt einen Sonderfall dar und unterliegt nicht den Mendelschen Erbgesehen. 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.

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 weiter geben kann, diese also gesund bleiben. Lediglich bei den Kindern einer an einer mitochondrialen Ataxie erkrankten Frau kann es zum Wiederauftreten der Ataxie-Krankheit kommen. 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).

3.2.6.2. Mitochondropathien

Friedmar R. Kreuz, ...

Mitochondriale Krankheiten oder Mitochondropathien werden durch Mutationen in der DNS hervorgerufen, die Bestandteil der Mitochondrien, nicht des Zellkerns, ist. Mitochondrien sind vor allem an oxidativen Stoffwechselfvorgängen in allen Körpergeweben beteiligt, indem ihre DNS für die Synthese von lebenswichtigen Enzymen verantwortlich ist. Mutationen in dieser Mitochondrien-DNS wirken sich auf verschiedene Stoffwechselfvorgänge 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, 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 Augenarzt 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 körpernahen 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 Veränderungen der Laborwerte 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 Auffälligkeiten der Laborwerte beobachtet.

3.2.7. Ataxie bei Schwermetallvergiftungen

Hans-Peter Vogel, Friedmar R. Kreuz, ...

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 im Rahmen 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.

4. Hilfen bei der Krankheitsbewältigung und Lebensplanung

Peter Reußner, Friedmar R. Kreuz

Hilfen bei der Bewältigung der Krankheit und der Lebensplanung bieten in erster Linie, wie in mehreren mediznpsychologischen Studien nachgewiesen werden konnte, Zusammenschlüsse von Betroffenen und ihren Angehörigen in einer Selbsthilfegruppe. Die aktive Teilnahme am Gruppenleben und die Inanspruchnahme der vorgehaltenen Angebote stellen einen bedeutenden Faktor im Bewältigungsprozess dar.

Neben den Aktivitäten der Selbsthilfegruppe und des Bundesverbandes steht es Mitgliedern der DHAG und anderen Ataxie-Betroffenen und –Gefährdeten frei, sich mittelbar mit ihren persönlichen Fragen über die Geschäftsstelle der DHAG an die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates zu wenden. Dieser besteht aus mit den Ataxie-Krankheiten erfahrenen Ärzten, Wissenschaftlern und Therapeuten, und vertritt folgende Fachgebiete:

- Neurologie
- Neuropädiatrie
- Humangenetik
- Medizinische Genetik
- Psychotherapie
- Pathologische Anatomie
- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Logopädie
- Sozialrecht

Die genaue Diagnostik einer Ataxie-Krankheit ist aufgrund der Ähnlichkeit der Symptomatik selbst für den klinisch erfahrenen Arzt oft schwierig. Hinzu kommt, dass Ataxie-Krankheiten relativ selten sind und nur an „Ataxie-Zentren“ genügend viel Erkrankte gesehen und behandelt werden, wodurch die Erfahrung der betreuenden Ärzte steigt. An den meisten Universitäts-Nervenkliniken gibt es speziell dafür eingerichtete „Sprechstunden für

Bewegungsstörungen“, „Kleinhirnambulanzen“ oder „Ataxie-Sprechstunden“. Die Vorstellung in solch einer Spezialsprechstunde kann seitens der DHAG, der auch die Institutionen bekannt sind, in denen die Mitglieder des Medizinischen Beirates tätig sind, empfohlen werden.

Jeder Einzelne hat im Umgang mit der Krankheit bzw. der Erkrankungswahrscheinlichkeit seine individuellen Erfahrungen gemacht, wo er Hilfe bekommen kann; eine Rankingliste kann es daher nicht geben. Diese Liste an Ressourcen umfasst neben den professionellen Hilfen auch die eigenen Hilfen; Aktivität ist hier gefragt, auch in der Weise, sich Hilfe und Unterstützung zu suchen und diese anzunehmen:

- Hausarzt
- Neurologen
- Psychotherapeut
- Psychologische Beratungsstelle
- Informationen/Wissenserwerb über die Krankheit
- Religiosität
- Selbsthilfeforen/-gruppen
- Freunde
- eigene Freiräume: Hobbies, Interessen, Vereine und Gemeinschaften

In einem Diskussionsforum einer unserer Selbsthilfegruppen wurde es zwar erst am Schluss artikuliert, ist jedoch von immenser Wichtigkeit und gehört daher eigentlich an die erste Stelle dieser Liste: „**Liebe Menschen – Menschenliebe**“. Wie wichtig dies in einer zunehmend kälteren Welt ist, die von Egoismus, Mobbing und dem Kapital beherrscht wird, braucht an dieser Stelle wohl nicht besonders betont zu werden.

6. Patientenorganisation

Peter Reußner

In Deutschland besteht folgendes Angebot für Ataxie-Betroffene, Ataxie-Gefährdete, ihre Angehörigen und professionelle Helfer:

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

Die Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) e. V. ist ein eingetragener, gemeinnütziger und mildtätiger Verein und eine bundesweit tätige Behindertenorganisation, in der sich Erkrankte, Angehörige und Ataxie-Gefährdete, aber auch Ärztinnen und Ärzte, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Betreuerinnen und Betreuer sowie Therapeutinnen und Therapeuten verschiedener Fachrichtungen zusammengeschlossen haben. Die Betroffenen haben Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Das gemeinsame Symptom all dieser Erkrankungen ist die *Ataxie*, die sich unterschiedlich auswirken und zu vielfältigen Störungen führen kann.

Entstanden aus einer Initiative von Betroffenen mit genetisch bedingter Ataxie, was im Wort *Heredo* zum Ausdruck kommt, vertritt die DHAG heute aber auch die Interessen von Personen, bei denen die Ataxie aufgrund von anderen bekannten oder unbekanntem Einflüssen aufgetreten ist.

Geschäftsstelle

Frau Rita Bogenfeld

Frau Marlies Schreiber
Hofener Str. 76
70372 Stuttgart
Tel: (07 11) 55 04 644
Fax:: (07 11) 84 96 628
E-Mail dhag@ataxie.de
Internet <http://www.ataxie.de> (hier befindet sich auch ein sehr aktives Diskussionsforum.)

Bürozeiten: Dienstag - Freitag, 09.00 bis 12.00 Uhr
Donnerstag, 14.00 bis 17.00 Uhr

Die DHAG hat zum gegenwärtigen Zeitpunkt in folgenden Orten Regionalgruppen bzw. Ansprechpartner (aktuelle Informationen siehe im Internet unter <http://www.ataxie.de> oder auf der Rückseite unserer Vereinzeitschrift HERAX-FUNDUS):

Martina Hanke
01705 Freital
Telefon (03 51) 6 44 17 42

Nadine Zepp
12435 Berlin
Telefon (0 30) 60 40 32 57

Joachim Schröder
14476 Fahrland bei Potsdam
Telefon (03 32 08) 5 08 23

Peter Reußner
22844 Norderstedt bei Hamburg
Telefon (0 40) 55 44 68 98

Marita Erichsen
24994 Osterby bei Flensburg
Telefon (0 46 05) 10 90

Sieglinde Busker
26802 Moormerland bei Leer
Telefon (0 49 54) 89 2 41

Ursula Hanhart
33428 Marienfeld
Telefon (0 52 47) 8 09 66

Nicole Müller
33604 Bielefeld
Telefon (05 21) 27 00 28 1
E-Mail nimu65@ataxie.de

Eva Erbe
34346 Hann. Münden
Telefon (0 55 41) 3 39 37

Maximiliane Buchert
37581 Bad Gandersheim
Telefon (05 31) 57 75 38

Mike Knigge
38114 Braunschweig
Telefon (05 31) 57 75 38

Nadine Langenberg
39326 Dahlenwarsleben bei Magdeburg
Telefon (03 92 02) 87 811

Johann Müller
40591 Düsseldorf
Telefon (02 11) 76 74 14

Wolfram Schlums
44287 Dortmund
Telefon (02 31) 73 03 92
dhagnrw@ataxie.de

Thomas Collenberg
45141 Essen
Telefon (02 01) 22 40 19

Silke Ebbing
48161 Münster
Telefon (0 25 33) 48 34
E-Mail silandebbing@ataxie.de

Jochen Lampe
53229 Bonn
Telefon (02 28) 18 41 23 08

Marina Stüber
54426 Malborn
Telefon (0 65 04) 20 04
E-mail majofrajo@ataxie.de

Klaus Sans
55299 Nackenheim
Telefon (0 61 35) 93 36 30

Ingrid Vogt
56626 Andernach
Telefon (0 26 32) 30 00 15 Fax16

Armin Ogiewa
57368 Lennestadt
Telefon (0 27 21) 60 91 11

Stefan Droste
59348 Lüdinghausen
Telefon (0 25 91) 79 07 8

Karl-Heinz Gesang
59755 Arnsberg
Telefon (0 29 32) 2 52 63

Linda und Volker Wack
67063 Ludwigshafen
Telefon (06 21) 69 97 75

Jürgen Staiger
70771 Leinfelden
Telefon (07 11) 75 68 80

Roderich Heppner
75180 Pforzheim
Telefon (0 72 31) 72 04 15

Antje Graf
Eckhard Stemmler
78606 Seitingen-Oberflacht
Telefon (0 74 64) 52 90 81
E-Mail antje.graf@ataxie.de
E-Mail erstemmler@ataxie.de

Uta Schulz
82008 Unterhaching
Telefon (0 89) 61 63 29
Telefax (0 89) 66 59 97 43
E-Mail UtaSchulz@ataxie.de

Doris Schmölz
85598 Baldham
Telefon (0 81 06) 35 83 66

6. Spezialsprechstunden oder andere diagnosespezifisch ausgerichtete Zentren

Peter Reußner

Wie aus den vorangegangenen Beschreibungen leicht ersichtlich ist, ist das Krankheitsbild einer Ataxie nicht einfach zu diagnostizieren. Hinzu kommt das Ataxien relativ selten sind und viel Erfahrung des Arztes benötigt wird, die normalerweise bei niedergelassenen Neurologen nicht vorliegen kann, sodass es ratsam ist, sich an die Neurologie einer Universitätsklinik zu wenden.

Mann kann davon Ausgehen das in jedem Universitätsklinikum die fachlichen Voraussetzungen gegeben sind, eine Ataxie zu diagnostiziert. Einige Universitätskliniken

bieten Spezialambulanzen für Neurodegenerative Erkrankungen bzw. Ataxien an, die man leicht im Internet ermitteln kann.

Auch können DHAG –Mitglieder von ihren Erfahrungen berichten, dies ist ein wesentliches Thema auf unseren Regionalgruppentreffen.

7. Weiterführende Hinweise und Links

Peter Reussner

a) Ataxie-Selbsthilfegruppen:

Selbsthilfegruppe	Land	Internetadresse
Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft Euro Ataxia Ataxia UK Friedreichs Ataxia Society Ireland National Ataxia Foundation A-T childrens project	D EUR GB IRL USA USA	www.ataxie.de www.euro-ataxia.eu www.ataxia.org.uk www.fasi.ie www.ataxia.org www.communityatcp.org/NETCOMMUNITY
Ataxia Telangiectasia Society Friedreich's Ataxia Research Association (Australasia)	GB AUS	www.atsociety.org.uk www.fara.org.au
Association Française de l'Ataxie de Friedreich	F	www.afaf.asso.fr
Association suisse de l'Ataxie de Friedreich	CH	www.achaf.org
Association Canadienne des Ataxies Familiales	CAN	www.lacaf.org
Associazione Italiana per la lotta alle Sindromi Atassiche	I	www.atassia.it
Federación de Ataxias de España (FEDAES) Center for the Research and Rehabilitation of Hereditary Ataxias	ESP Cuba	www.hispataxia.org www.ataxiacubana.sld.cu/ataxia_en_index.htm
Vereniging Spierziekten Nederland – Werkgroep ADCA-Vereniging Nederland	NL NL	www.vsn.nl www.ataxie.nl
Foreningen for ATAKSI / HSP	DK	
www.sca-hsp.dk		
Svenska Ataxiföreningen	SE	www.svenskaataxiforeningen.se

Norsk forening for Arvelig -Spastisk Paraparese/-Ataksi	NO	www.naspa.no
Suomen MS-Liitto – Finlands MS-Förbund	FIN	www.ms-liitto.fi
Ataxianet (Brasilien)	Brasilien	http://br.geocities.com/ataxianet
Vlaamse Liga voor Ataxie van Friedreich	B	www.vlaf.be
APAHE (Portugiesische Ataxie Gesellschaft)	P	www.apahe-pt.com
Asociacion civil de Ataxias de Argentina	Argentinien	http://atar.org.ar/
Community of Friedreich Ataxia (Pakistan)	Pakistan	www.cofa.s5.com
SAMAG (Ataxie Gesellschaft von Indien)	Indien	www.samataxiagroup.org

Wir übernehmen keine Garantie für die Richtigkeit der auf diesen Internetseiten dargestellten Informationen.

b) Diskussionsforen in deutsch:

Selbsthilfegruppe	Land	Internetadresse
Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft	D	http://www.ataxie.de/Community/
Internetplattform über die Friedreich'sche Ataxie	AT	www.fataxie.net
Kontaktgruppe Friedreich'sche Ataxie	CH	www.fa-kontaktgruppe.ch

c) Andere Gruppen:

Selbsthilfegruppe	Land	Internetadresse
International Network of Ataxia Friends	USA	Internaf
Informationen für F/A In mehreren Sprachen	I	http://babelfamily.blogspot.com und http://health.groups.yahoo.com/gro

		up/FA_babelFAMILY
--	--	-----------------------------------

d) Informationen für Patienten, Ärzte und andere Professionelle

Organisation	Land	Internetadresse
Ataxia Study Group	EUR	www.ataxia-study-group.net
EUROSCA	EUR	www.euroscala.org/
GeNeMove	D	www.genemove.de
Brain-Net	D	www.brain-net.net
FARA	USA	www.curefa.org
Gofar	I	www.fa-petition.org/main.html

8. Impressum

8.1. DHAG-Arbeitsgruppe

8.1.1. Leitung:

- Peter Reußner, Norderstedt, stellv. Vorsitzender der DHAG

8.1.2. Mitglieder der Arbeitsgruppe – diagnosespezifische Patientengruppe

- Marina Stüber, Malborn Vorstandsvorsitzende der DHAG
- Heike Probst, Lorch Mitglied des Vorstandes der DHAG
- Gerhard Geier, Garching Mitglied des Vorstandes der DHAG
- Eckhard Stemmler, Seitingen Mitglied des Vorstandes der DHAG
- Rita Bogenfeld; Stuttgart Geschäftsführerin der DHAG

8.1.3. Mitglieder der Arbeitsgruppe – Ärzte

- Prof. Dr. med. habil. Katrin Bürk, Universitäts-Nervenlinik, Marburg
- Dr. med. Dirk Heinicke, Rehabilitationszentrum für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, Klinik Bavaria, Kreischa-Zscheckwitz
- Prof. Dr. med. habil. Thomas Klockgether, Universitäts-Nervenlinik, Bonn
- Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz, Gemeinschaftspraxis für Humangenetik, Dresden (Sprecher des Medizinischen Beirates der DHAG)
- Prof. Dr. med. habil. Ludger Schöls, Herti-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen
- Prof. Dr. med. habil. Hans-Peter Vogel, Neurologische Klinik, Helios-Klinikum Berlin-Buch

- Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke, Universitäts-Institut für Humangenetik, Lübeck

8.2. Erklärung

Die DHAG-Arbeitsgruppe erklärt, dass sie die Erstellung der Patientenorientierten Krankenbeschreibung gemeinsam erstellt hat und keine weiteren als die in den einzelnen Kapiteln ausgewiesenen Autoren an der Erstellung mitgewirkt haben.

8.3. Verfügbarkeit in der Landessprache, Copyright und Verfügbarkeit im Internet

Die Patientenorientierte Krankenbeschreibung ist nur in der Landessprache (Deutsch) verfügbar.

Das Copyright liegt bei der DHAG. Sowohl eine vollständige als auch eine auszugsweise Verwendung einzelner Beiträge in schriftlicher oder elektronischer Form (dies schließt die Verwendung bei Vorträgen als z. B. Power-Point-Präsentation ein) zu professionellen Zwecken oder die Übersetzung in eine andere als die deutsche Sprache bedarf der Genehmigung des Vorstandes der DHAG.

Die Nutzung der Inhalte der Patientenorientierten Krankenbeschreibung steht im Internet allen Interessierten, besonders aber den Betroffenen und Laienorganisationen offen und ist kostenfrei zugänglich. Eine Verlinkung zur Homepage anderer Organisationen, vor allem der ACHSE, ist ausdrücklich erwünscht und wird von Seiten der DHAG gefördert und unterstützt.

8.4. Aktualisierung

8.4.1. Erstellungsdatum: 11. November 2008

8.4.2. Aktualisierungsdatum: 19. November 2008