

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Hereditäre Ataxien

Zimprich F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2006; 7 (4), 30-34

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in

EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

Hereditäre Ataxien

F. Zimprich

Die klinische Abklärung familiärer und sporadischer Ataxien konnte in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Insbesondere molekularbiologische und genetische Erkenntnisse ermöglichen uns nun eine rationale Klassifikation hereditärer Ataxien und erlauben mittlerweile auch eine routinemäßige genetische Diagnostik. Im vorliegenden Artikel werden die wesentlichen Erkenntnisse hereditärer Ataxien zusammengefaßt und die notwendigen Abklärungsschritte für die klinisch-neurologische Praxis besprochen.

Schlüsselwörter: spinocerebelläre Ataxien, SCA, episodische Ataxien, Friedreich-Ataxie, Differentialdiagnose, genetische Testung

Hereditary Ataxias. The clinical diagnosis of hereditary and sporadic ataxias has seen substantial improvements in recent years. Due to genetic insights into hereditary ataxias, a rational classification system could be devised and genetic testing is now routinely available. The present article offers a short review of some of these findings with an emphasis on diagnostic aspects as they are relevant for a clinical neurologist. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7 (4): 30–4.

Key words: spinocerebellar ataxias, SCA, episodic ataxias, Friedreich ataxia, differential diagnosis, genetic testing

In der klinisch-neurologischen Routine sind nicht selten Patienten mit dem Leitsymptom einer Ataxie abzuklären. Klinisch leidet ein Teil dieser Patienten an einer isolierten (spino-)zerebellären Ataxie, bei anderen Erkrankten besteht ein breiteres Spektrum an Symptomen durch eine zusätzliche Involvierung anderer neurologischer Systeme. Ätiologisch kann man hereditäre (monogenetische) Ataxien von sporadisch-degenerativen und von erworbenen Ataxien unterschieden. Der Fokus dieses Beitrags soll auf den hereditären Ataxien liegen, wobei zum besseren Verständnis der Abklärungsschritte auch die relevanten Differentialdiagnosen erwähnt werden.

Autosomal dominante Ataxien

Autosomal dominante (AD) Ataxien werden in spinocerebelläre Ataxien (SCA) mit persistierender, progressiver Symptomatik und in episodische Ataxien mit intermittierender Symptomatik unterteilt.

Spinozerebelläre Ataxien

Die Prävalenz der spinozerebellären Ataxien (SCA) wird mit 3 : 100.000 angegeben, allerdings vermutet man, daß die wahre Frequenz, bedingt durch nicht erkannte milde Verlaufsformen, höher sein könnte [1–4]. Mittlerweile wurden bereits 25 Genorte beschrieben und bei 12 von diesen konnte auch das ursächliche Gen identifiziert werden. Im mitteleuropäischen Raum sind aber nur wenige der SCAs häufig. In unseren Breiten werden zwischen 70 % und 85 % der spinozerebellären Ataxien durch SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 verursacht. Die SCA3 ist als häufigste Variante für etwa ein Drittel der AD-Ataxien verantwortlich. Die Frequenzen von SCA7, SCA8, SCA17 und in Japan der dentatorubro-pallidoluysianischen Atrophie (DRPLA) betragen jeweils über 1 % aller SCAs [3–6].

Pathogenese

Die meisten Formen der SCAs sind durch „CAG-triplet repeat“-Expansionen in den jeweiligen Genen verursacht. Der genaue Mechanismus, wie diese Expansionen in verschiedenen Genen zu einer ähnlichen Pathologie führen, ist noch umstritten. Ein Konsens besteht darüber, daß ein „toxic gain of function“ vorliegt und durch die CAG-

kodierten längeren Polyglutaminabschnitte vermittelt wird [2]. Wahrscheinlich verursachen diese Polyglutaminketten eine abnorme Faltung des jeweiligen Proteins mit der Folge einer pathologischen Akkumulation von Proteinaggregaten. Je länger diese Abschnitte sind, desto früher setzt die Krankheit ein und desto schwerer ist der klinische Verlauf [2, 7]. Gemeinsam mit ähnlichen degenerativen Erkrankungen (z. B. Mb. Huntington) werden die CAG-repeat-Ataxien auch als Polyglutamin-Erkrankungen bezeichnet.

In der Familienanamnese ist ein autosomal dominanter Erbgang (d. h. Betroffene in mehreren Generationen) weisend. Das Fehlen einer positiven Familienanamnese ist allerdings kein absoluter Ausschlußgrund für eine SCA, da oft nur unvollständige Daten vorliegen oder milder Verlaufformen bei älteren Personen möglicherweise nicht diagnostiziert wurden (trifft insbesondere auf die SCA6 zu).

Klinisch sind die häufigen spinozerebellären Ataxien kaum voneinander zu unterscheiden und durch ein breites, variables Spektrum verschiedenster Symptome charakterisiert (s. Tabelle). Neben der namensgebenden Ataxie, die Rumpf und Extremitäten in unterschiedlichem Ausmaß betreffen kann, besteht häufig eine Dysarthrie und eine Störung der Okulomotorik. Auch extrapyramidal Zeichen, eine periphere Neuropathie, ein kognitiver Abbau, Sphinkterstörungen und eine Optikusatrophie sind nicht selten Begleiterscheinungen. In der Magnetresonanztomographie finden sich je nach Affektion anderer Systeme entweder eine isolierte zerebelläre Atrophie oder eine zusätzliche Degeneration des Hirnstamms (olivopontozerebelläre Atrophie) oder auch eine generelle kortikale Atrophie. In den meisten Fällen sind die Patienten 15 Jahre nach Krankheitsbeginn auf den Rollstuhl angewiesen. Der Tod tritt im Schnitt nach 25 Jahren ein [3, 4].

Das verantwortliche Gen für die SCA1 wird als Ataxin-1 bezeichnet. Die Funktion dieses Gens ist unbekannt. CAG-Expansionen im SCA1-Gen werden bei ca. 5–10 % der AD-Ataxien gefunden. Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der vierten Lebensdekade, kann aber zwischen der Kindheit und dem 70. Lebensjahr schwanken. Klinisch ist das Bild sehr heterogen. Neben den oben erwähnten zerebellären Zeichen kann ein fehlender vestibulo-okulärer Reflex (VOR) auffällig sein. Auch choreatische Hyperkinesien und andere „Basalgangliensymptome“ können bestehen. Eine Störung der Exekutivfunktion kann bei längerer Krankheitsdauer auftreten [8–10]. Eine axonale Polyneuro-

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: friedrich.zimprich@meduniwien.ac.at

pathie lässt sich in ca. 50 % der Patienten nachweisen. Klinisch können dabei eine sensible Symptomatik oder eine Muskelatrophie bestehen. Die zentrale Leitzeit bei motorisch evozierten Potentialen wurde als verzögert beschrieben und könnte zur Differentialdiagnose beitragen [11].

Die SCA2 wird durch CAG-Wiederholungen im Ataxin-2-Gen verursacht. Die Funktion dieses Gens ist ebenfalls unbekannt. Diese Variante dürfte für ca. 15 % aller SCAs verantwortlich sein. Klinisch ist die SCA2 nicht verlässlich von der SCA1 zu unterscheiden. Als charakteristisch gelten allerdings eine Hyporeflexie, eine Verlangsamung der Sakkaden und ein ausgeprägter (Kopf-)Tremor [12].

Die SCA3, auch als Machado-Joseph-Erkrankung bekannt, wird durch Expansionen im Ataxin-3-Gen, einem katalytischen Protein, verursacht, welches im Abbau von Ubiquitin-markierten Proteinen eine Rolle zu spielen scheint. In den meisten Fallserien ist die SCA3 für ca. ein Drittel (oder mehr) aller SCAs verantwortlich. Neben den oben erwähnten zerebellären und nicht-zerebellären SCA-Symptomen scheint bei der SCA3 häufiger als bei den anderen Formen ein Restless-Legs-Syndrom sowie eine Störung des Temperatursinns vorzuliegen [13–15]. Eine axonale Neuropathie wurde bei 75 % der Patienten beschrieben. Bei dieser Variante können auch ein Parkinsonismus oder eine schwere Spastizität im Vordergrund der Symptomatik stehen.

Die SCA6 (15 % der SCAs weltweit) stellt sich meist als rein zerebelläre Form dar. Als typisch gilt neben der Ataxie, der Dysarthrie und dem Tremor eine prominente Störung der Okulomotorik (typisch wäre z. B. ein „Downbeat“-Nystagmus) [3, 16]. Die Erkrankung beginnt später als bei den anderen Ataxien, in der Regel nach dem 50. Lebensjahr und verläuft milder. Die SCA6 wird vermehrt auch bei scheinbar sporadischen Ataxien des Erwachsenenalters diagnostiziert, was wahrscheinlich daran liegt, daß eine Affektion vorheriger Generationen durch die milde und späte Manifestation übersehen werden kann [5].

Die SCA7 ist weltweit für ca. 5 % der spinozerebellären Ataxien verantwortlich. Sie wird durch eine Expansion im Ataxin-7-Gen verursacht. Neben der Ataxie und der oben beschriebenen nicht-zerebellären Symptomatik wird typischerweise auch eine Makuladegeneration mit Pigmentierung gesehen. Ein frühes Zeichen dieser Erkrankung – noch vor der Ataxie – ist eine Farbsehschwäche im Blau-Gelb-Bereich [3, 17]. Die SCA8 ist durch eine CTG-Expansion in einem Gen am Chromosom 13q21 bedingt. Klinisch liegt eine rein zerebelläre Symptomatik vor [18]. Bei der SCA17 bestehen CAG-Wiederholungen im TBP-Gen, das für einen TATA-Box-bindenden Transkriptionsfaktor kodiert. Klinisch finden sich neben der zerebellären Ataxie oft auch psychiatrische Symptome wie Psychosen [19]. In Japan verursacht die dentatorubro-pallidoluisanische Atrophie (DRPLA) ca. 5 % der AD-Ataxien. Neben einer Ataxie und einer myoklonischen Epilepsie bestehen auch eine Choroathetose und Demenz [20]. Diese Erkrankung wird auch unter die progressiven Myoklonusepilepsien gereiht.

Autosomal dominante episodische Ataxien

Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem intermittierenden Auftreten von Ataxien, weswegen initial oft Epilepsien als Differentialdiagnose erwogen werden. Zwei Varianten sind bekannt, die beide zur Gruppe der Ionenkanalerkrankungen zählen. Beim Typ 1 (EA1, Episodische Ataxie Typ 1) konnten Mutationen in einem Kaliumkanal-Gen

(KCNA1) als Ursache identifiziert werden [21]. Klinisch sind Ataxie-Anfälle durch Schreck auslösbar, wobei Myokymien im Gesichtsbereich zwischen den Episoden als charakteristisch gelten. Bei der EA2 können Ataxie-Episoden durch psychische oder körperliche Belastung hervorgerufen werden. Hier liegen Mutationen im Gen für die α 1A-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals vor [22]. Im Vergleich zu den CAG-Mutationen bei den SCAs ist die genetische Testung der episodischen Ataxien aufwendiger.

Autosomal rezessive Ataxien

Es sind mittlerweile mehr als 10 Loci für autosomal rezessive Ataxien bekannt (s. Tabelle). Genetisch gesehen liegen hier inaktivierende Mutationen in Proteinen vor, die den Energiehaushalt der Zelle betreffen oder in der „Qualitäts sicherung“ der DNA eine Rolle spielen [2]. Klinisch setzt die Symptomatik bei den rezessiven Ataxien in der Regel vor dem 3. Lebensjahrzehnt ein.

Friedreich-Ataxie

Die Friedreich-Ataxie ist die häufigste hereditäre Ataxie mit einer Inzidenz von 3 : 100.000. Der genetische Defekt besteht in einer instabilen GAA-Trinukleotidexpansion im ersten Intron des Frataxin-Gens (FRDA) [23]. Während normale Individuen bis zu 36 Repeats aufweisen, liegen bei Friedreich-Patienten zwischen 90 und 1300 Wiederholungen an beiden Allelen vor, wobei das Ausmaß der Expansion mit dem Erkrankungsalter, der Progression und der Inzidenz einer Kardiomyopathie korreliert [24, 25]. Frataxin ist ein mitochondriales Protein mit einer Bedeutung für den Eisenstoffwechsel. Eine Defizienz des Proteins scheint zu einer Eisen-Akkumulation in der Zelle und damit sekundär zu einer oxidativen Schädigung zu führen [2]. Pathophysiologisch steht eine Degeneration des sensorischen Systems im Vordergrund, initial mit einer Atrophie der Spinalganglien mitsamt sensibler myelinisierter peripherer Nervenfasern und der Hinterstränge im Rückenmark. Später kommt es auch zu einer Atrophie der spinozerebellären Systeme sowie der kortikospinalen Bahnen. Klinisch finden sich neben der fortschreitenden Ataxie eine Hyporeflexie, ein Verlust der Hinterstrangsqualitäten, Pyramidenbahnzeichen sowie atrophische Paresen bedingt durch die axonale Neuropathie. An nicht-neurologischen Komplikationen können eine Kardiomyopathie (in 50 %) und ein Diabetes mellitus (in 10 %) hinzukommen. Der Beginn des Erkrankungsalters liegt zwar in der Regel zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr, aber einer Untersuchung zufolge erkranken bis zu 14 % aller Patienten erst nach dem 25. Lebensjahr [25]. Der Verlust der Gehfähigkeit tritt etwa 15 Jahre nach dem Erkrankungsbeginn ein, der Tod im Durchschnitt 37 Jahre danach. In der Bildgebung ist in erster Linie eine Atrophie des Myelons bei nur minimaler oder fehlender zerebellärer Atrophie auffällig.

Andere rezessive Ataxien

Im Vergleich zur Friedreich-Ataxie sind andere autosomal rezessive Ataxien selten. Die Ataxie mit isolierter Vitamin-E-Defizienz entspricht klinisch weitgehend dem Phänotyp einer Friedreich-Ataxie, geht aber ohne Kardiomyopathie und Diabetes mellitus einher. Ätiologisch liegen Mutationen im α -Tocopherol-Transferprotein (TTTPA) vor, wodurch ein Mangel an Vitamin E entsteht, das als fettlösliches Antioxidans Zellen vor Sauerstoffradikalen schützt [2]. Bei der A-Betalipoproteinämie erklärt sich die Pathogenese ebenfalls durch einen Vitamin-E-Mangel. Ursäch-

lich liegen dieser Erkrankung Mutationen im Gen für das mikrosomale Triglyceridtransferprotein (MTP) zugrunde. Klinisch kommt es neben der Ataxie auch zu einer Polyneuropathie, einer Retinopathie und einer Fettmalabsorption. Im Labor lassen sich Akanthozyten und niedrige Beta-lipoproteinspiegel nachweisen [2]. Die seltene Ataxia telangiectasia wird durch Mutationen im Gen für das ATM-Protein verursacht, einer nukleären Kinase, die in der DNA-Reparatur eine entscheidende Rolle spielt [2].

Differentialdiagnosen zu hereditären Ataxien

Aufgrund der klinisch-praktischen Bedeutung bei der Abklärung hereditärer Ataxien seien hier auch kurz die wesentlichen Differentialdiagnosen erwähnt.

Bei sporadischen Ataxien (d. h. bei negativer Familienanamnese), vor allem bei einer Manifestation ab dem 6. Lebensjahrzehnt, ist an die Möglichkeit einer Multisystematrophie (MSA) zu denken, da diese Erkrankung mit einer Prävalenz von 4 : 100.000 vergleichsweise häufig auftritt [4, 5, 26]. Bei der zerebellären Verlaufsform (ca. 20 % aller MSA-Fälle) steht die Ataxie im Vordergrund, wobei Parkinsonismus-Symptome anfangs noch fehlen können. Eine rasche klinische Progression sowie ein schwere Dysautonomie (orthostatische Dysregulation und eine autonome Blasenstörung) können in der Differentialdiagnose hilfreich sein.

Bei erworbenen Ataxien und Alkoholabusus sollte die Möglichkeit einer alkoholischen Kleinhirndegeneration erwogen werden [4]. Neben einer direkten toxischen Wir-

Tabelle: Hereditäre Ataxien, ausgewählt nach klinischer Relevanz

Bezeichnung der Ataxie	Gen/Mutation	Bemerkungen
Autosomal dominante Ataxien		
<i>Spinozerebelläre Ataxien</i>		
SCA1	Ataxin-1, CAG-Repeats	Klinik: Ataxie, Dysarthrie, extrapyramidal Symptome, Spastizität, Ophthalmoplegie, langsame Sakkaden und pathologischer VOR, Nystagmus, axonale PNP, cognitive Beeinträchtigung u. a. MRT: olivopontozerebelläre Atrophie
SCA2	Ataxin-2, CAG-Repeats	Klinik: Ataxie, Dysarthrie, langsame Sakkaden, Hyporeflexie, Tremor (Titubation), Demenz, Parkinsonismus u. a. MRT: olivopontozerebelläre Atrophie und ev. spinale und kortikale Atrophie
SCA3 (Machado-Joseph-Erkrankung)	Ataxin-3, CAG-Repeats	Klinik: Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Zungenfaszikulationen, Dystonie, Parkinsonismus, Spastizität, Restless-Legs-Syndrom, path. Temperaturreaktionen u. a. MRT: olivopontozerebelläre Atrophie
SCA6	CACNA1A, (P/Q Kalziumkanal), CAG-Repeats	Klinik: Rein zerebelläre Ataxie, Nystagmus, milde PNP u. a.; insgesamt späteres Erkrankungsalter und milderer Verlauf MRT: zerebelläre Atrophie
SCA7	Ataxin-7, CAG-Repeats	Klinik: Ataxie, Dysarthrie, Pyramidenbahnzeichen, Retinadegeneration mit Pigmentablagerung u. a. MRT: olivopontozerebelläre Atrophie
SCA17	TBP-Gen, CAG-Repeats	Klinik: Ataxie, Dysarthrie etc., psychotische Symptome MRT: zerebelläre Atrophie ± kortikale Atrophie

Weitere spinozerebelläre Ataxien

SCA4, 5, 8, 10–16, 18, 19, 21, 22, 25, FGF14, DRPLA

Episodische Ataxien

EA1 (episodische Ataxie, Typ 1)	KCNA1-Gen (Kaliumkanal-Gen)	Episodische Ataxien als „startle response“, intermittierend Myokymien
EA2 (episodische Ataxie, Typ 2)	CACN1A (Kalziumkanal-Gen)	Ataxie nach Belastung, Migräne

Autosomal rezessive Ataxien

Friedreich-Ataxie (FRDA)	FDRA-Gen, intronische GAA-Repeats	Ataxie, Hyporeflexie, Verlust der Hinterstrangqualitäten, Pyramidenbahnzeichen, Skoliose, Friedreich-Fuß, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus
Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Mangel	TTPA-Gen	Ähnlich wie FRDA, Kopftremor, Retinopathie
A-Betalipoproteinämie	MTP-Gen	Ataxie, PNP, Retinopathie, Akanthozytose, Fettmalabsorption, β-Lipoproteinmangel
Ataxia telangiectasia	ATB-Gen	Teleangiektasien, Immunschwäche, Neigung zu Neoplasien, chromosomale Instabilität, erhöhtes α-Fetoprotein
Refsum-Erkrankung	PAHX-Gen oder PEX7-Gen	Mangel an Phytanoyl-CoA-Hydroxylase, zerebelläre Ataxie, Retinitis pigmentosa, PNP

Weitere seltene autosomal rezessive Ataxien

Cayman-Ataxie, AR-Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und Typ 2, spinozerebelläre Ataxie mit axonaler Neuropathie, zerebrotendinöse Xanthomatose u. a.

kung des Alkohols dürfte der meist gleichzeitig bestehende Vitamin-B1-Mangel relevant sein. Da die Atrophie besonders den Kleinhirnwurm betrifft, ist klinisch eine Stand- und Rumpf-Ataxie prominent. Toxische Ataxien können als Nebenwirkung einer langjährigen Medikation mit Phenyltoin oder Lithium auftreten. Auch exogene Vitaminmangelzustände (Vitamine B12, E) können eine Ataxie verursachen. Paraneoplastische Ataxien sind vor allem beim kleinzelligen Bronchuskarzinom und bei Lymphomen, aber auch bei anderen Tumoren möglich. In der Bildgebung kann eine sichtbare Atrophie fehlen. Ataxien im Zusammenhang mit GAD-Antikörpern werden diskutiert, sind aber noch umstritten. Auch eine Hypothyreose käme als Ursache einer Ataxie in Frage [4].

Nach gründlichem Ausschluß aller anderen abklärbbaren Genesen wird eine sporadische Ataxie des Erwachsenenalters („sporadic adult onset ataxia“, SAOA) diagnostiziert [4, 5]. Bis zu 60 % aller sporadischen Ataxiepatienten (Prävalenz 8 : 100.000) erhalten letztlich diese Ausschlußdiagnose [5]. Klinisch finden sich häufig assoziierte Symptome und Zeichen wie Polyneuropathien, Pyramidenbahnzeichen oder Störungen der Hinterstränge. In der Bildgebung ist meist eine isolierte Kleinhirnatrophie auffällig. Von manchen Autoren wird plausibel eine ätiologische Ähnlichkeit zur MSA diskutiert [5]. Es ist aber wahrscheinlich, daß das Spektrum der SAOA auch noch nicht erkannte, genetisch bedingte Ataxien beinhalten wird. Die Klinik verläuft langsamer als bei der MSA, 10 Jahre nach Beginn ist nur etwa die Hälfte der Patienten auf Gehhilfen angewiesen.

Praktische Abklärung von Ataxien inklusive genetischer Testung

Nach einer initialen klinischen Untersuchung sowie Durchführung einer zerebralen MRT (zur Klärung des Typs der Atrophie) und einer Nervenleitgeschwindigkeitsmessung (zur Frage der Involvierung des peripheren Nervensystems) hängt die weitere Abklärung vom Phänotyp und der Familienanamnese ab [4].

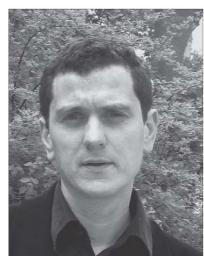
- Bei frühem Erkrankungsalter (vor dem 25. Lebensjahr) und bestehenden Hinweisen für einen autosomal-rezessiven Erbgang (d. h. mehrere Betroffene in einer Generation) kommen in erster Linie autosomal rezessive Ataxien in Frage. Eine Friedreich-Ataxie läßt sich aufgrund der typischen Symptomkonstellation oft schon klinisch mit guter Treffsicherheit diagnostizieren. Die molekulargenetische Testung für die häufige GAA-Expansion ist vergleichsweise einfach und steht deshalb vielerorts zur Verfügung. Die Differentialdiagnose anderer autosomal rezessiver Ataxien kann zum Teil durch die klinische Konstellation und entsprechende Laborveränderungen eingeengt werden, der definitive Nachweis wäre durch eine meist aufwendige Suche nach Mutationen zu erbringen.
- Liegen Hinweise auf eine autosomal dominante Übertragung vor, besteht der Verdacht auf eine der spinocerebellären Ataxien. Da sich die verschiedenen SCAs klinisch nicht mit Sicherheit voneinander unterscheiden lassen und die molekulargenetische Testung wenig aufwendig und billig ist, erscheint es sinnvoll, die molekulargenetischen Untersuchungen auf alle in Mitteleuropa häufigen SCAs durchführen zu lassen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, evtl. auch SCA7 und SCA17).
- Bei sporadischen Ataxien (d. h. ohne Familienanamnese) sollten exogene Ursachen ausgeschlossen werden

(d. h. toxische Ataxien, Vitaminmangelzustände oder paraneoplastische Genesen). Etwa ein Drittel aller Patienten mit sporadischer Ataxie im Erwachsenenalter wird letztlich mit einer Multisystematrophie diagnostiziert. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil der (scheinbar) sporadischen Patienten leidet trotz negativer Familienanamnese an einer genetisch bedingten Ataxie. In einer Studie von 112 Patienten mit progressiver Ataxie (Beginn nach dem 20. Lebensjahr und fehlende Familienanamnese, vorausgesetzt die Eltern waren bis zum 50. Lebensjahr verfolgbar) wiesen 13 % eine genetische Ursache auf (4 % Friedreich-Ataxie, 6 % SCA6, 2 % SCA3 und 1 % SCA1). Ist auch dieser molekulargenetische Nachweis negativ, kann als Ausschlußdiagnose eine SAOA festgestellt werden.

Literatur:

- Van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschueren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, Maat-Kievit JA, Dooijes D, Notermans NC, Lindhout D, Knoers NV, Kremer HP. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurol* 2002; 58: 702–8.
- Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 641–55.
- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291–304.
- Klockgether T. Ataxiekrankheiten: Diagnostisches Vorgehen und Therapie. *Nervenarzt* 2005; 76: 1275–83.
- Abele M, Burk K, Schols L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zuhlke C, Riess O, Klockgether T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 2002; 125: 961–8.
- Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, Fetoni V, Mariotti C, Migone N, Di Donato S, Taroni F. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol* 2004; 61: 727–33.
- Van de Warrenburg BP, Hendriks H, Durr A, van Zijl MC, Stevanin G, Camuzat A, Sinke RJ, Brice A, Kremer BP. Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol* 2005; 57: 505–12.
- Burk K, Globas C, Bosch S, Klockgether T, Zuhlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 2003; 250: 207–11.
- Burk K, Bosch S, Globas C, Zuhlke C, Daum I, Klockgether T, Dichgans J. Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *Eur Neurol* 2001; 46: 43–8.
- Sasaki H, Fukazawa T, Yanagihara T, Hamada T, Shima K, Matsumoto A, Hashimoto K, Ito N, Wakisaka A, Tashiro K. Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 64–71.
- Schols L, Amoiridis G, Buttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42: 924–32.
- Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E, Federico A, Plasmati R, Frontali M, Wood NW. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families. Frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 1998; 121: 459–67.
- Schols L, Amoiridis G, Epplen JT, Langkafel M, Przuntek H, Riess O. Relations between genotype and phenotype in German patients with the Machado-Joseph disease mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 466–70.
- Konieczny M, Bauer P, Tomiuk J, Weisser G, Haan J, Berger K, Riess O, Schols L. CAG repeats in restless legs syndrome. *Am J Med Genet B* 2006; 141: 173–6.
- Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51: 1603–7.
- Schols L, Kruger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 67–73.
- Giunti P, Stevanin G, Worth PF, David G, Brice A, Wood NW. Molecular and clinical study of 18 families with ADCA type II: evidence

- for genetic heterogeneity and de novo mutation. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1594–603.
18. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Ranum LP. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999; 21: 379–84.
 19. Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H, Schols L, Riess O. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 2003; 54: 367–75.
 20. Koide R, Onodera O, Ikeuchi T, Kondo R, Tanaka H, Tokiguchi S, Tomoda A, Miike T, Isa F, Beppu H, Shimizu N, Watanabe Y, Horikawa Y, Shimohata T, Hirota K, Ishikawa A, Tsuji S. Atrophy of the cerebellum and brainstem in dentatorubral pallidoluysian atrophy. Influence of CAG repeat size on MRI findings. *Neurology* 1997; 49: 1605–12.
 21. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, Litt M. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994; 8: 136–40.
 22. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543–52.
 23. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Canizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Cocoza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1423–7.
 24. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37: 1–8.
 25. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169–75.
 26. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 93–103.



Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Zimprich

Jahrgang 1964, Medizinstudium in Wien, dreijährige neuroimmunologische Forschungstätigkeit bei Prof. Lassmann in Wien, 1991 Turnusjahr in Südafrika, ab 1992 PhD in Neurophysiologie (University College London) und anschließend klinische Ausbildung am University Hospital Southampton, UK. Seit 1997 an der Universitätsklinik für Neurologie, Wien, seit 2001 habilitiert und ab 2002 Oberarzt an der Klinik. Forschungsschwerpunkt: Epilepsiegenetik.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)