

medgen 2013 · 25:235–248
 DOI 10.1007/s11825-013-0383-y
 Online publiziert: 4. Juli 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Synofzik^{1,2} · L. Schöls^{1,2} · O. Riess³

¹ Sektion für Klinische Neurogenetik, Abteilung für Neurodegeneration, Zentrum für Neurologie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität Tübingen

² Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

³ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Tübingen

Hereditäre Ataxien

Aktuelle Übersicht und diagnostische Strategien

Hintergrund

Degenerative Ataxien resultieren aus der Degeneration des Kleinhirns und der spinocerebellären Bahnen (zerebelläre Ataxie) bzw. der Hinterstrangbahnen (Fasciculus cuneatus und gracilis; afferente/propriozeptive Ataxie). Die Degenerationsprozesse können bereits mit der Geburt oder erst in höherem Lebensalter einsetzen und in unterschiedlichem Maße auch andere Anteile des zentralen und peripheren Nervensystems miteinbeziehen (z. B. Pyramidenbahn, Basalganglien, distale periphere Nerven). Drei Arten von Ursachen können zu den Degenerationsprozessen führen:

- erworbene Ursachen, die zu einem sekundären Degenerationsprozess führen können,
- genetische Ursachen (hereditäre Ataxien) sowie
- „sporadische“ Ataxien, mit bislang unbekannter Ursache (■ **Tab. 1**, [63]).

Für die Praxis ist es wichtig, dass gerade die erworbenen Ursachen vor oder parallel zu einer genetischen Diagnostik ausgeschlossen werden. Hier besteht häufig eine unmittelbare Behandlungskonsequenz, die nicht verpasst werden sollte.

Degenerative Ataxien stellen aus mehreren Gründen eine besondere diagnostische Herausforderung für die medizinische Genetik dar:

- Es gibt eine Vielzahl an Ataxie-Genen. Insbesondere in den letzten 3–5 Jahren ist die Zahl der neu identifizierten

dominanten und rezessiven Ataxie-Gene rasant gewachsen, sodass es für Nichtspezialisten kaum noch möglich ist, eine Übersicht zu behalten.

- Ataxie kann mit allen bekannten Vererbungsmodi einhergehen (dominant, rezessiv, X-chromosomal, mitochondrial).
- Der klinische Phänotyp ist gerade für die kürzlich beschriebenen Gene aufgrund der geringen publizierten Patientenzahlen bisher nur unzureichend beschrieben. Viele Subtypen der Ataxien weisen eine breite Überlappung ihres klinischen Erscheinungsbilds auf, und nur in wenigen Fällen ist es aufgrund des Phänotyps möglich, gezielt das Krankheitsgen zu untersuchen. Außerdem sind Biomarker nur in Ausnahmen identifiziert und bildgebende Verfahren nur für wenige Ataxie-Subtypen hinweisend.
- Neben einer begrenzten Zahl häufiger Ataxie-Gene gibt es eine große, rasch anwachsende Zahl äußerst seltener dominanter und rezessiver Gene, bei denen selbst Ataxiespezialisten noch keine oder nur wenige Betroffene gesehen haben. Verlässliche aktuelle Häufigkeitsangaben für die einzelnen Bevölkerungsgruppen – insbesondere für die kürzlich identifizierten Ataxie-Gene – gibt es bei vielen Genen für die deutschen Patienten nicht, sodass dies hier nur eine ungefähre Orientierung für eine genetische Stufendiagnostik darstellen kann.

- Selbst bei scheinbar „sporadischen“ Ataxien lässt sich immer wieder eine hereditäre Genese nachweisen, z. B. im Rahmen eines X-chromosomalen Vererbungswegs (z. B. bei „fragile X tremor ataxia syndrome“/FXTAS/*FMRI*, Adrenomyeloneuropathie oder Arts-Syndrom/*PRPS1*), bei spät beginnenden rezessiven Ataxien (z. B. spät beginnende Friedreich-Ataxie/FRDA), bei De-novo-Mutationen (z. B. bei *SCA7/ATXN7* [18] oder M. Alexander/*GFAP*) oder bei Ataxien mit reduzierter Penetranz (z. B. *OPA1* [70]).

Angesichts dieser diagnostischen Herausforderungen versucht der vorliegende Artikel, zum einen eine Übersicht über die relevantesten aktuell bekannten Ataxie-Gene zu geben, zum anderen aber auch diagnostische Strategien für die Praxis dazulegen. Aufgrund der Vielzahl bekannter Ataxie-Gene (>100) muss notwendigerweise eine Auswahl vorgenommen werden. Hier werden vorrangig diejenigen Ataxien erwähnt, die bekanntermaßen in Deutschland vorkommen oder die eine direkte therapeutische Relevanz besitzen. Die selteneren Formen von ihnen werden nur in den Tabellen (■ **Tab. 2, 4**) genannt. Für weitere, insbesondere rezessive Ataxien, sei auf die Literatur verwiesen [23, 43].

Dominante Ataxien

Ungefähr 3/100.000 Einwohner in Europa leiden unter einer autosomal-domi-

Tab. 1 Klassifikation der Ataxien nach ihrer Ätiologie

Erworben (sekundäre Ataxien)	
Toxisch	Z. B. Alkohol
Medikamentös	Z. B. Phenytoin
Vaskulär	Z. B. Ischämie der posterioren inferioren zerebellären Arterie (PICA)
(Para)infektiös	Z. B. virale Zerebellitis
Autoimmun	Z. B. multiple Sklerose, Miller-Fisher-Syndrom, GAD-II-Antikörper-vermittelt; schilddrüsenantikörpervermittelt (SREAT, "steroid-responsive encephalopathy with antithyroid antibodies")
Paraneoplastisch	Z. B. antineuronale Antikörper (Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2)
Raumforderung	Z. B. Medulloblastom, Metastasen
Nutritiv	Z. B. Vitamin-B ₁ -Mangel
Genetisch (hereditäre Ataxien)	
Autosomal-dominant	Z. B. spinozerebelläre Ataxien (SCAs)
Autosomal-rezessiv (metabolisch und nichtmetabolisch)	Z. B. Friedreich-Ataxie, ARSACS, SYNE1, POLG
X-chromosomal	Z. B. FMR1, Adrenomyeloneuropathie, PRPS1
Mitochondrial (mtDNA)	Z. B. MERRF, NARP, MILS, oder Kearns-Sayre-Syndrom
„Sporadisch“	
Sporadisch (idiopathische sporadische zerebelläre Ataxie/ISCA)	Ausschlussdiagnose!
Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)	Diagnosekriterien gemäß Gilman et al. 2008 [73]

nanten zerebellären Ataxie (ADCA; [18, 50]). ADCAs, welche gemäß der genetischen Nomenklatur als „spinozerebelläre Ataxien“ (SCAs) bezeichnet werden, stellen hinsichtlich des Phänotyps, der Häufigkeit, der zugrunde liegenden Pathophysiologie und der Art der genetischen Mutation eine sehr heterogene Krankheitsgruppe dar. Mittlerweile sind mehr als 30 verschiedene SCA-Typen bekannt. Basierend auf der Art der zugrunde liegenden Mutation und der gegenwärtigen Nomenklatur lassen sie sich zur besseren Übersicht in folgende Gruppen einteilen:

- SCAs mit Polyglutamin-Expansionen (PolyQ-SCAs),
- SCAs mit nichtcodierenden Repeat-expansionen und
- SCAs mit konventionellen Mutationen (s. auch **Tab. 2**).

Polyglutamin-Expansions-SCAs

Die häufigsten SCAs werden durch Polyglutamin-Expansionen verursacht (PolyQ SCAs). Abhängig von der Region können in Mitteleuropa bei 46–83% aller ADCA-Patienten Mutationen in Po-

lyQ-SCAs nachgewiesen werden [18, 49]. Bei diesen SCAs kommt es zu einer überzähligen Wiederholung der codierenden CAG-Repeats über einen bestimmten, für jedes Gen spezifischen Schwellenwert hinaus. Zu den PolyQ-SCAs gehören SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, und SCA17, wobei die SCA3 mit ~42% aller SCAs die häufigste SCA in Deutschland ist [49]. Durch Verlängerungen und Unterbrechungen wird das in der codierenden Region des entsprechenden Gens lokalisierte CAG-Repeat während der Transmission auf nachfolgende Generationen instabil, insbesondere im Fall einer paternalen Transmission, sodass es zu einer klinischen Antizipation kommt, also einem früheren Auftreten der Erkrankung und oftmals einem schwereren Krankheitsverlauf bei betroffenen Nachkommen.

Meist beginnen PolyQ-SCAs in der 3.–4. Lebensdekade, wobei sehr selten auch infantile Fälle beschrieben sind (z. B. bei SCA 2 und SCA7). Der Krankheitsbeginn kann partiell durch die Länge des Repeats erklärt werden: je länger das Repeat, desto früher der Krankheitsbeginn. In der Regel beginnt SCA6 jedoch signifikant spä-

ter als die anderen SCAs: 60% aller SCA6-Patienten zeigen die ersten Symptome erst nach dem 50. Lebensjahr [50]. Aufgrund des Umstands, dass bei fortgeschrittenem Lebensalter ataktische Gangstörungen teilweise als „altersentsprechend“ oder „normal“ angesehen werden, kann die Familienanamnese bei SCA6-Patienten manchmal falsch-negativ sein. Dazu trägt bei, dass Familienangehörige von SCA6-Patienten auch schon vor dem (recht späten) Krankheitsbeginn aufgrund anderer Ursachen verstorben sein können und somit auch aus diesem Grund die Familienanamnese als „negativ“ erscheint. Dieses könnte erklären, warum bei 10% aller Patienten mit vermeintlich „idiopathischer“ Ataxie und einem Krankheitsbeginn nach dem 40. Lebensjahr eine SCA6 gefunden wurde [51].

Der klinische Phänotyp von PolyQ-SCAs reicht von einer spät beginnenden, sehr langsam verlaufenden, rein zerebellären Ataxie (z. B. bei SCA6) bis zu einer schweren, früh beginnenden multisystemischen Neurodegeneration (z. B. bei einigen SCA2-, -3- oder -17-Patienten). Nichtzerebelläre Symptome wie Pyramidenbahnzeichen, periphere Neuropathie und extrapyramidale Bewegungsstörungen sind häufig und können in einigen Fällen sogar das dominierende Symptom darstellen. Die große Variabilität innerhalb eines SCA-Typs und der große Überlappungsbereich zwischen den SCA-Typen [50] macht es in vielen Fällen unmöglich, allein aufgrund des klinischen Phänotyps den zugrunde liegenden SCA-Typ vorherzusagen. Dennoch gibt es phänotypische Charakteristika, die in Einzelfällen eine erste Verdachtsdiagnose bei der Differenzialdiagnostik der PolyQ-SCAs ermöglichen. Zum Beispiel geht oftmals SCA2 mit verlangsamtten Sakkaden, SCA2 und SCA3 mit Parkinson-Symptomen, SCA6 mit einem spät beginnenden, rein zerebellären Phänotyp, SCA7 mit Visusverlust durch Makuladegeneration und SCA17 mit Demenz oder Chorea einher [18, 50]. Dennoch besteht auch *innerhalb* eines SCA-Typs eine gewisse Variabilität, die zumindest partiell mit der Länge des Repeats erklärt werden kann. Beispielsweise scheint ein längeres Repeat bei SCA7 mit schwerer ausgeprägten visuellen Defiziten und bei SCA3 mit

einer deutlicheren Pyramidenbahnschädigung einherzugehen [18]. Somit ist es für die Praxis der genetischen Diagnostik empfehlenswert, die häufigsten PolyQ-SCAs – SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17 – im Rahmen einer Panel-Stufendiagnostik zusammen zu untersuchen (▣ **Abb. 1**).

SCAs mit nichtcodierenden Repeatexpansionen

Wesentlich seltener als PolyQ-SCAs sind SCAs mit nichtcodierenden, d. h. nicht translatierten Repeats. Hier wird angenommen, dass eine Akkumulation von Transkripten, die expandierte CUG-, CCUG- oder GGCCTG-Repeats enthalten, einen toxischen Gain-of-Function-Mechanismus triggert. Zu diesen SCAs mit nichtcodierenden Repeatexpansionen gehören SCA8, SCA10, SCA12, SCA31 und SCA36.

SCA8 wird durch ein expandiertes CTG-Repeat im *ATXN8OS*-Gen verursacht, welches zu einem expandierten CUG-mRNA-Transkript mit einem toxischen „gain of function“ der RNA führt [15]. Die genaue Pathogenese ist komplex, insofern sie auch ein CAG-Repeat in einem zweiten, überlappenden Gen – dem *ATXN8*-Gen – miteinbezieht [40]. Sie beruht auf einer bidirektionalen Transkription: in der CTG-Richtung exprimiert *ATXN8OS* Transkripte mit der CUG-Expansion; in der CAG-Richtung exprimiert *ATXN8* ein nahezu reines PolyQ-Protein. Dieses CTGCAG-Repeat liegt neben einem nichtpathogenen CTATAG-Repeat, das hochgradig polymorph, aber in der Transmission stabil ist. Aus diesem Grund ist es technisch oftmals schwierig, die genaue Anzahl der pathogenen CTG-Repeats zu bestimmen, und die gegenwärtigen Referenzwerte beruhen daher auf der kombinierten Anzahl von CTGCAG-Repeats und CTATAG-Repeats [31]. Normale Allele haben 15–50 dieser (CTATAG)_n(CTGCAG)_n-Repeats. Allele mit 80–250 Repeats sind meistens mit Ataxie assoziiert, jedoch reicht die Spannweite von 71–1300 Repeats. Klinisch geht SCA8 mit einer zerebellären Ataxie mit markanter skandierender Dysarthrie und leichter pyramidalen Schädigung einher. Die Diagnose einer SCA8, die allein auf

medgen 2013 · 25:235–248 DOI 10.1007/s11825-013-0383-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. Synofzik · L. Schöls · O. Riess

Hereditäre Ataxien. Aktuelle Übersicht und diagnostische Strategien

Zusammenfassung

Hereditäre Ataxien stellen aufgrund der Vielfalt der möglichen genetischen Ursachen eine große diagnostische Herausforderung für die medizinische Genetik dar. Dieses Problem wird dadurch verstärkt, dass zwar die Zahl der neu identifizierten Gene in den letzten 3 Jahren durch neue Sequenzieretechnologien rasant zugenommen hat, häufig jedoch nur wenige Familien weltweit Mutationen in diesen Genen aufweisen, d. h. sie extrem selten sind. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über dominante und rezessive Ataxien und berücksichtigt dabei auch die neu identifizierten Ataxie-Gene. Um den Anforderungen einer praktisch-orientierten genetischen Diagnostik gerecht zu werden, versuchen wir dabei auch, Häufigkeitseinschätzungen der betroffenen Genorte zu geben und – sofern möglich – phänotypische Eigenschaften und Biomarker zu definieren, die

eine genetische Diagnostik erfolgversprechend leiten können, insbesondere bei rezessiven Ataxien. Diese diagnostischen Indikatoren werden in Form von diagnostischen Pfaden zusammengefasst, die eine Orientierung bei der mehrstufigen genetischen Diagnostik dominanter und rezessiver Ataxien geben sollen. Aufgrund der Vielzahl der Genkandidaten und des großen phänotypischen Überlappungsbereichs wird es in den meisten Fällen jedoch am zeiteffizientesten und kostengünstigsten sein, Panel-Untersuchungen mittels Next-Generation-Sequencing-Technologien durchzuführen.

Schlüsselwörter

Ataxie · Autosomal-dominante Ataxien · Autosomal-rezessive Ataxien · Friedreich-Ataxie · Mitochondriale Proteine

Hereditary ataxias. Current overview and diagnostic strategies

Abstract

Hereditary ataxias represent a major diagnostic challenge in medical genetics due to the large number of possible genetic causes. This problem has been intensified during the past 3 years by the identification of a large number of novel genes by modern sequencing technologies. However, the newly identified genes are often extremely rare, occurring at only very low frequencies in ataxia families worldwide. We provide an up-to-date overview of dominant and recessive ataxia genes, including those recently identified. We offer practical guidance for genetic diagnosis by providing frequency estimates and—where possible—defining phenotypic features and biomarkers, particularly for recessive ataxias.

These diagnostic indicators are summarized by diagnostic pathways that aim to provide orientation within the multiple genetic diagnostic levels of dominant and recessive ataxia. However, given the high number of candidate genes and the large phenotypic overlap, gene panel approaches based on next-generation sequencing technologies will be most time- and cost-efficient for the majority of ataxia cases in the future.

Keywords

Ataxia · Autosomal dominant ataxias · Autosomal recessive ataxias · Friedreich's ataxia · Mitochondrial proteins

dem Befund eines verlängerten CTG-Repeats basiert, ist jedoch problematisch, da es keine Korrelation zwischen CTG-Repeat und Penetranz gibt [18] und verlängerte Repeats auch bei gesunden Kontrollen und bei Patienten mit gänzlich anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu finden sind [20]. Dieses muss bei der Beratung von Expansionsträgern, insbesondere aber auch der familiären Risikopersonen beachtet werden.

SCA10, SCA 12, SCA31 und SCA36 sind sehr seltene nichtcodierende Repeat-SCAs, die in Deutschland bislang noch nicht beschrieben sind (▣ **Tab. 2**).

SCAs mit konventionellen Mutationen

SCAs mit konventionellen Mutationen (d. h. keine Repeat-Expansionen) stellen die am schnellsten wachsende SCA-Gruppe dar. Insgesamt sind diese SCAs im Ver-

Tab. 2 Gene, die mit autosomal-dominanten spinocerebellären Ataxien (SCAs) assoziiert sind				
SCA-Typ	Gen	Mutationsart	Wichtige nichtzerebelläre Zusatzsymptome	Bemerkungen
Polyglutamin-Expansions-SCAs				
SCA1	<i>ATXN1</i>	CAG-Repeat	Frühe Schluckstörung, Pyramidenbahnzeichen (mit mittlerer Repeatzahl) und ALS (mit langer Repeatzahl)	
SCA2	<i>ATXN2</i>	CAG-Repeat	Verlangsamte Sakkaden, Parkinsonismus	
SCA3	<i>ATXN3</i>	CAG-Repeat	Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen	
SCA6	<i>CACNA1A</i>	CAG-Repeat		Spätbeginnende, überwiegend rein zerebelläre Ataxie
SCA7	<i>ATXN7</i>	CAG-Repeat	Visusreduktion durch Makuladegeneration (bei langer Repeatzahl u. U. vor Ataxiebeginn)	
SCA17	<i>TBP</i>	CAG-Repeat	Demenz, Huntington-ähnliche Chorea	
DRPLA	<i>ATN1</i>	CAG-Repeat	Epilepsie, Chorea, psychiatrische Manifestationen	Vorrangig in Japan, nur einzelne Familien in USA und Europa
SCAs mit nichtcodierenden Repeatexpansionen				
SCA8	<i>ATXN8</i> und <i>ATXN8OS</i>	CTG-Repeat	Skandierende Dysarthrie, leichte Pyramidenbahnstörung	Cave: Repeatverlängerung auch in Kontrollen
SCA10	<i>ATXN10</i>	ATTCT-Repeat		Bislang nur in Lateinamerika beschrieben
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	CAG-Repeat		Vorrangig indische Familien; nur einzelne Familien aus Italien, USA und China
SCA31	<i>BEAN-TK2</i>	TGGAA-Repeat	Hypakusis	Später Krankheitsbeginn; bislang keine sicher pathogene Variante in Europa; Pentanukleotid-Repeats auch in Kontrollen [32]
SCA36	<i>NOP56</i>	GGCCTG-Repeat	Schädigung 1. und 2. Motoneuron; Hypakusis	Vorrangig in Japan, vereinzelt in Spanien und Frankreich; bislang nicht in Deutschland beschrieben
SCAs mit konventionellen Mutationen				
SCA5	<i>SPTBN2</i>	Missense, In-Frame-Deletion	Kognitive Beeinträchtigung bei homozygoter Mutation	
SCA6/EA2	<i>CACNA1A</i>	Missense, Frameshift, Exondeletionen		Episodische Ataxie; aber auch früh beginnende, langsam progrediente Ataxie mit Kleinhirnatrophie
SCA11	<i>TTBK2</i>	Frameshift		
SCA13	<i>KCNC3</i>	Missense	Mentale Retardierung und faziale Dysmorphien bei früh beginnenden Verläufen	
SCA14	<i>PRKCG</i>	Missense	Myoklonus, kognitive Beeinträchtigung, Tremor	
SCA 15/16	<i>ITPR1</i>	Makrodeletionen, Missense	Aktions- und Haltetremor	Vorwiegend rein zerebellär
SCA 19/22	<i>KCND3</i>	Missense	Variabel	
SCA20	(60-kb-Duplikation in der perizentrischen Region von Chromosom 11)	Duplikation	Dysphonie, Dentatuskalzifikation	
SCA 23	<i>PDYN</i>	Missense		Extrem selten
SCA27	<i>FGF14</i>	Missense, Frameshift	Posturaler Tremor, kognitive Defizite	
SCA28	<i>AFG3L2</i>	Missense	Ptosis	
SCA29	<i>ITPR1</i>			Kongenitale nichtprogressive Ataxie
SCA35	<i>TGM6</i>	Missense		Bislang nicht in Europa beschrieben
ALS Amyotrophe Lateralsklerose, DRPLA dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie. Etwa 10 weitere SCA-Loci sind beschrieben, das Gen jedoch noch unbekannt, sodass diese hier nicht weiter aufgeführt werden.				

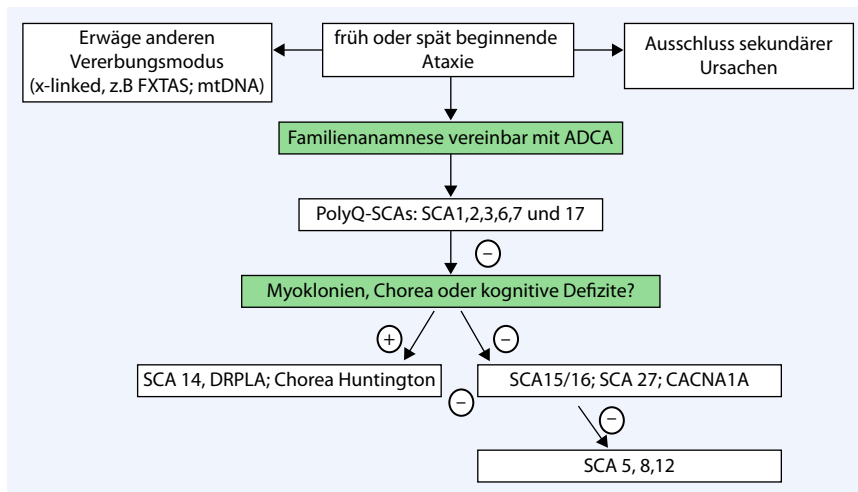


Abb. 1 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei dominanten Ataxien. ADCA autosomal-dominante zerebelläre Ataxie, DRPLA dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie, FRDA Friedreich-Ataxie, FXTAS „fragile X tremor ataxia syndrome“, mtDNA mitochondriale DNA, SCAs spinocerebelläre Ataxien

gleich zu den PolyQ-SCAs jedoch seltener. Auch sind es oftmals nur bei einer Person vorgekommene Mutationen („private mutations“), und der Nachweis der Pathogenität der jeweiligen Variante gestaltet sich als schwierig [18]. Für manche Genorte wurde nur eine Familie beschrieben.

SCA5 wird durch Mutationen im *SPTBN2*-Gen verursacht, welches ein Beta-III-Spectrin codiert, das in zerebellären Purkinje-Zellen stark exprimiert wird und eine Rolle bei dem Transport von Proteinen von Zellorganellen zur Zellmembran spielen könnte [10]. Drei pathogene Mutationen in *SPTBN2* wurden bislang beschrieben (bei Familien aus den USA: „Lincoln ataxia“; Frankreich und Deutschland), darüber hinaus einzelne Missense-Varianten [9, 72], deren Pathogenität noch unklar bleibt [72]. In Deutschland ist SCA5 sehr selten (keine eindeutig pathogene Variante bei 310 Patienten mit familiärer oder sporadischer Ataxie, [72]). SCA5 manifestiert sich mit einer spät beginnenden, langsam progredienten zerebellären Ataxie. Kürzlich wurde jedoch eine konsanguine Familie mit einem *homozygoten* Stop-Codon in *SPTBN2* beschrieben, das mit einer konnatalen Ataxie und kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht [39]. Korrespondierend zeigten sich in einem Knock-out Maus-Modell neben einer Degeneration zerebellärer Purkinje-Zellen auch morphologische Anomalitäten in präfrontalen Neuronen, sodass Beta-

III-Spectrin eine bedeutsame Rolle auch bei der supratentoriellen kortikalen Entwicklung und Kognition spielen könnte [39]. Da zudem die heterozygoten Mutationsträger keine sicheren klinischen Beeinträchtigungen aufwiesen, könnten heterozygote *SPTBN2*-Mutationen – wie sie sich bei SCA5 finden – mit einer reduzierten Penetranz einhergehen.

Es gibt zunehmende Evidenz, dass nicht nur Repeatexpansionen im SCA6-Gen (*CACNA1A*) eine kontinuierlich anhaltende zerebelläre Ataxie mit Kleinhirnatrophie verursachen können, sondern auch Punktmutationen. Bislang wurden Punktmutationen im *CACNA1A*-Gen zu meist nur mit episodischer Ataxie (Typ 2) oder familiärer hemiplegischer Migräne assoziiert. Neuere Fallberichte zeigen jedoch, dass *CACNA1A*-Punktmutationen zu einer früh beginnenden, langsam progredienten zerebellären Ataxie mit Kleinhirnatrophie führen können [13, 41]. Dieses ist wichtig hervorzuheben, da diese dominante Ataxie übersehen werden würde, wenn nur die CAG-Repeats im Exon 47 des *CACNA1A*-Gens untersucht werden.

SCA11 wird durch Mutationen im Gen der Tau-Tubulinkinase 2 (*TTBK2*) verursacht und geht neben dem Verlust von zerebellären Purkinje-Zellen mit Tau-Pathologie in den Basalganglien, Mittelhirn und der Medulla einher. Die Erkrankung manifestiert sich mit einer sehr langsam fortschreitenden zerebellären Ataxie,

in Einzelfällen auch mit leichter Hyperreflexie oder Polyneuropathie [29]. Der Krankheitsbeginn erstreckt sich auf ein Alter von 15–70 Jahren [5]. SCA11 wurde bislang nur in 4 Familien (aus England, Frankreich, Deutschland und Pakistan) gefunden [5, 29] und ist auch in Deutschland sehr selten (eine Variante bei 69 ADCA-Patienten, [5]).

SCA13 wird durch Mutationen im spannungsabhängigen Kaliumkanal *KCNC3* (Kv3.3) verursacht, und geht – abhängig von der Beeinträchtigung der Kanal-dynamik – mit einem breiten Phänotyp einher, der von einer Entwicklungsstörung mit früh beginnender Ataxie, leichter mentaler Retardierung und Epilepsie bis zu spät beginnender zerebellärer Ataxie reicht [21]. SCA13 kommt vereinzelt in Mitteleuropa vor (bei 5/260 ADCA-Patienten aus Mitteleuropa, [21]).

SCA14 wird verursacht durch Mutationen in *PRKCG*, das für eine Proteinkinase C vom γ -Typ codiert (PCK γ , [8]). Auch diese SCA-Erkrankung geht mit einer nur sehr langsam progredienten zerebellären Ataxie und einem sehr variablen Krankheitsbeginn (3–70 Jahre) einher. Es finden sich häufig folgende nichtzerebelläre Zusatzsymptome: axialer Myoklonus, kognitive Beeinträchtigung, Tremor, Parkinsonismus und herabgesetztes Vibrationsempfinden [8]. SCA14 sollte also auch bei Patienten mit einer „Myoklonus-Ataxie“ oder „Myoklonus-Dystonie“ als Differenzialdiagnose mit in Erwägung gezogen werden [24, 68]. Nach bisherigen Literaturberichten findet sich auch SCA14 nur vereinzelt in Mitteleuropa (6/204 französische und 0/48 deutsche ADCA-Patienten, [35]); Screening-Untersuchungen aus unserer Arbeitsgruppe weisen jedoch pathogene SCA14-Mutationen bei mindestens 5 Indexfamilien allein aus dem süddeutschen Raum nach (nicht veröffentlichte Daten).

SCA15 und SCA16 sind ein identischer SCA-Subtyp, die durch Deletionen im Inositoltriphosphatrezeptor-1 (*ITPR1*)-Gen verursacht wird [61] und durch „multiplex ligation probe-dependent amplification“ (MPLA) oder Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP)-Array gleichwertig detektiert werden kann [56]. Eine Dysfunktion des ITPR1-Rezeptors – welcher der Koinzidenzdetektion in Purkinje-Zel-

Tab. 3 Phänotypische Unterschiede zwischen SCAs mit Polyglutaminexpansionen und SCAs mit konventionellen Mutationen. (Nach [18])

	Polyglutamin-Expansions-SCAs	SCAs mit konventionellen Mutationen
Häufigkeit	Hohe Frequenz bei ADCAs	Niedrige Frequenz bei ADCAs
Krankheitsbeginn	Meist >30 Jahre	Z. T. in Kindheit/Jugend
Progredienz	Schneller (0,4–2,1 SARA-Punkte/Jahr, [34])	Z. T. kein Hilfsmittelbedarf nach mehreren Jahrzehnten Krankheitsdauer
Lebenserwartung	Verringert (außer SCA6)	
Klinische Eigenschaften	Multisystemische Degeneration, fortschreitend mit zunehmender Krankheitsdauer	Z. T. variabel, in vielen Fällen aber vermutlich nicht verkürzt, rein zerebellär; kongenitale stabile Eigenschaften, z. B. kognitive Defizite
Neuropathologie und Bildgebung	Atrophie verschiedener Hirnanteile, oft auch Hirnstamm und Kortex	Atrophie oft im Wesentlichen auf das Kleinhirn begrenzt

ADCA Autosomal-dominante zerebelläre Ataxie, SARA Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SCAs spinozerebelläre Ataxien.

len dient – könnte eine gemeinsame Endstrecke verschiedener hereditärer Ataxien darstellen [52]. Dafür spricht auch, dass Missense-Mutationen im *ITPRI*-Gen kürzlich mit einer autosomal-dominanten nichtprogressiven kongenitalen Ataxie (SCA29) in Zusammenhang gebracht wurden [30]. Der klassische Phänotyp der SCA15/16 besteht dagegen aus einer sehr langsam progredienten zerebellären Ataxie mit variablem Erkrankungsbeginn (Altersspanne: 7–67 Jahre; Mittelwert: 44 Jahre), die häufig mit Aktions- und Intentionstremor, aber nur mit wenigen nichtzerebellären Symptomen einhergeht [56]. Überdies ist eine oberwurbmbetonte Kleinhirnatrophie ohne extrazerebelläre Atrophie charakteristisch. SCA15/16 ist zwar insgesamt selten, findet sich jedoch in Deutschland gehäuft bei ADCA-Patienten, die negativ für PolyQ-SCAs sind (5/56 ADCA-Patienten, [56]).

Auch SCA19 und SCA22 sind identische SCAs, die durch Mutationen im *KCND3*-Gen verursacht werden, welches – ähnlich wie bei SCA13 – für einen spannungsgesteuerten Kaliumkanal (Kv4.3) codiert [16, 38]. Varianten in diesem Gen sind bislang mit dem Brugada-Syndrom assoziiert worden [62]. Der Krankheitsbeginn liegt im 3.–5. Lebensjahrzehnt. Abhängig von dem mutationsbedingten Störungsgrad des Kanals kann der Phänotyp rein zerebellär verlaufen oder auch extrapyramidale Symptome und eine kognitive Beeinträchtigung mit einschließen. Die

Häufigkeit ist noch schwierig einzuschätzen (3/231 niederländische Familien; hiervon jedoch nur 30 ADCAs, [16]).

SCA27 wird durch Mutationen im Fibroblast-Growth-Factor-14 (*FGF14*)-Gen verursacht [65]. Sie beginnt oft im Kindesalter mit posturalem Tremor und sehr langsam progredienter Ataxie und geht häufig mit Dyskinesien, niedrigem Intelligenzquotienten (IQ) und exekutiven Störungen einher [6]. SCA27 ist sehr selten, auch in Deutschland (1/208 ADCA-Patienten, [14]).

SCA28 wird durch Mutationen im *AFG3L2*-Gen verursacht. *AFG3L2* ist eine mitochondriale Metalloprotease, die sich in einem m-AAA-hexamerschen Komplex mit dem homologen Protein Paraplegin zusammenfügt, welches bei SPG7 mutiert ist. SCA28 beginnt früh, oft bereits in der Jugend oder frühem Erwachsenenalter und geht mit einer langsam progredienten zerebellären Ataxie, Hyperreflexie zur unteren Extremität, Ophthalmoplegie und Ptosis einher. Kürzlich wurden 2 Brüder aus einer konsanguinen Familie mit einer *homozygoten AFG3L2*-Missense-Mutation beschrieben, die zu einem wesentlich schwereren Phänotyp mit Spastik zur unteren Extremität, peripherer Neuropathie, Ptosis, okulomotorischer Apraxie, Dystonie und progressiver Myoklonusepilepsie führte und somit den Phänotyp von SCA28 und SPG7 teilweise kombiniert (zusammen mit weiteren „mitochondrialen“ Symptomen, [45]). SCA28

findet sich bei 1,5% aller PolyQ-negativen ADCAs in Frankreich [7] und bei 1/140 ADCA-Patienten in Deutschland [19].

Zusammenfassend – und etwas verallgemeinernd – lässt sich sagen, dass konventionelle SCAs im Vergleich zu PolyQ-SCAs

- seltener sind,
- häufiger bereits in der Kindheit oder Jugend beginnen,
- langsamer voranschreiten,
- eher mit einer normalen Lebenserwartung einhergehen,
- seltener schwere multisystemische Neurodegeneration aufweisen,
- eher Entwicklungsstörungen aufweisen, z. B. niedriger IQ oder leichte mentale Retardierung (während PolyQ-SCAs eher eine subkortikale Demenz entwickeln können), und
- bildgebend häufiger eine reine, oft nur moderate zerebelläre Atrophie im Vordergrund steht ([18], **Tab. 3**).

Aus den genannten Häufigkeiten und phänotypischen Merkmalen lässt sich das in **Abb. 1** dargestellte Vorgehen bei der genetischen Diagnostik dominanter Ataxien empfehlen.

Rezessive Ataxien

Ähnlich wie die autosomal-dominanten Ataxien stellen auch autosomal-rezessive Ataxien (ARCAs) hinsichtlich des Phänotyps, der Häufigkeit, der zugrunde liegenden Pathophysiologie und der Art der genetischen Mutation eine sehr heterogene Krankheitsgruppe dar [23]. Gerade im Vergleich zu PolyQ-SCAs ist der Krankheitsbeginn i. d. R. jedoch früher, nämlich meist vor dem 30. Lebensjahr; und im Vergleich zu SCAs mit konventionellen Mutationen besteht der Phänotyp eher aus einer Multisystembeteiligung, und die Krankheitsprogression ist schneller. Der Erfassung nichtzerebellärer Symptome – hier insbesondere einer Polyneuropathie, einer Pyramidenbahnbeteiligung, einer okulomotorischen Apraxie oder Blickparese wie auch nichtzerebellärer Auffälligkeiten in der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) – kommt bei ARCAs noch einmal eine besondere Bedeutung bei. Sie führen häufig nicht nur zu einer zusätzlichen alltagsrelevanten

Tab. 4 Autosomal-rezessive Ataxien

Ataxie-Erkrankung	Gen	Erkrankungsbeginn (Jahre)	Klinische Besonderheiten	MRT-Befunde	Biomarker zur Differenzialdiagnose	Häufigkeit in Deutschland
Degenerative Ataxien						
Friedreich-Ataxie (FRDA)	<i>FXN</i>	Meist 7–25; Spannweite: 2–60	Vorwiegend propriozeptive Ataxie, Areflexie, Pyramidenbahnzeichen, sensorische axonale PNP	Keine oder allenfalls leichte Kleinhirnatrophie; Atrophie des Zervikalmarks	–	Häufigste ARCA
Autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	<i>SACS</i>	Meist 2–20; Spannweite: 1–40	Trias aus früh beginnender Ataxie, Spastik/Pyramidenbahnzeichen und sensorischer axonaler PNP mit demyelinisierender Komponente	T2-hypointense lineare Streifen mittlere Pons und T2-hyperintense Signalsteigerungen laterale Pons; Oberwurmatrophie	Spezifische MRT-Charakteristika	Möglicherweise zweithäufigste ARCA [58]
Marinesco-Sjögren-Syndrom	<i>SIL1</i>	Meist <10	Katarakt, Myopathie, kognitives Defizit, Kleinwuchs, Skelettanomalitäten	Kleinhirnatrophie; z. T. hyperintenser zerebellärer Kortex	Z. T. Serumkreatinkinase erhöht	
„Spastic paraplegia type 7“ (SPG7)	<i>SPG7</i>	Meist frühes Erwachsenenalter; Spannweite: 11–71	Spastische Ataxie, Pyramidenbahnzeichen zur unteren Extremität; z. T. Optikusatrophie, Ptosis, zervikale Dystonie [64]	Kleinhirnatrophie	–	2–6/100.000 Personen
Polyneuropathie, Hörverlust, Ataxie, Retinitis pigmentosa und Katarakt (PHARC)	<i>ABHD12</i>	Meist <20 Jahre	Katarakt, Taubheit, Retinitis pigmentosa, demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie; Ataxie kann z. T. fehlen; insgesamt ähnlich dem Refsum-Syndrom [22]	Zumeist Kleinhirnatrophie	–	Sehr selten
Ataxien bei DNA-Reparatur-Störungen						
Ataxia teleangiectatica (AT)	<i>ATM</i>	Meist <5	Teleangiektasien; okulomotorische Apraxie; sensomotorische axonale PNP; Prädisposition für häufige Infekte und maligne Erkrankungen; Chorea, Dystonie	Kleinhirnatrophie	AFP-Erhöhung; Immunglobulinmangel	
„Ataxia teleangiectasia-like disorder“ (ATLD)	<i>MRE11</i>	Variabel	Okulomotorische Apraxie, keine Teleangiektasien, keine Tumoren	Kleinhirnatrophie	Keine AFP-Erhöhung	
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)	<i>APTX</i>	Mittelwert: 7, Spannweite: 1–20	Sensomotorische axonale PNP; kognitive Defizite; teilweise okulomotorische Apraxie, Chorea, Dystonie	Kleinhirnatrophie	Serumalbuminerniedrigung, Serumcholesterinerhöhung	
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)	<i>SETX</i>	Mittelwert: 15; Spannweite: 7–25	Sensomotorische axonale PNP; teilweise okulomotorische Apraxie, Dystonie, Chorea, Strabismus	Kleinhirnatrophie	AFP-Erhöhung	
„Synaptic nuclear envelope protein 1“ (SYNE1/ARCA1)	<i>SYNE1</i>	Mittelwert: 31; Spannweite: 6–46	Teils rein zerebelläre Ataxie; teils spastische Ataxie, auch mit Vorderhorndegeneration [33]	Kleinhirnatrophie	–	Möglicherweise ähnlich häufig wie AOA2
Spinocerebelläre Ataxie mit axonaler Neuropathie (SCAN1) [60]	<i>TDP1</i>	10–20 Jahre	Axonale PNP	Kleinhirnatrophie	Erniedrigung Serum-Albumin, Erhöhung Serum-Cholesterin	Bislang nur in Saudi-Arabien

Tab. 4 Autosomal-rezessive Ataxien (Fortsetzung)

Ataxie-Erkrankung	Gen	Erkrankungsbeginn (Jahre)	Klinische Besonderheiten	MRT-Befunde	Biomarker zur Differenzialdiagnose	Häufigkeit in Deutschland
Nukleär codierte „sekundär“ mitochondriale Ataxien						
Polymerase γ	<i>POLG</i> ; auch dominante Mutationen	Mittelwert: 26, Spannweite: 7–52	Trias aus gemischter Ataxie; externer Ophthalmoplegie und sensibler axonaler PNP; teilweise auch Epilepsie und hyperkinetische Bewegungsstörungen	Mehrheitlich allenfalls leichte Kleinhirnatrophie; teilweise T2-Signalsteigerungen Zerebellum, Pons, Thalamus, Kortex	Charakteristische klinische Trias; gelegentlich Laktaterhöhung in Serum und/oder Liquor	Häufigste ARCA bei PEO und sensibler axonaler PNP
Mitochondriales DNA-Depletions-Syndrom 7 (MTDPS7)/infantile spinocerebelläre Ataxie (IOSCA)/Twinkle	<i>C10orf2</i> (früher: PEO1); auch dominante Mutationen	IOSCA-Phänotyp: meist <2; SANDO-Phänotyp: auch Erwachsenenalter	IOSCA: Muskelhypotonie, Areflexie, Athetose; bei spät beginnenden Verläufen gemischte Ataxie mit externer Ophthalmoplegie und sensibler axonaler PNP	Zerebelläre, kortikale und Hirnstammatarophie	–	Vorwiegend in Finnland; als rezessive Erkrankung in Deutschland bislang nicht beschrieben
Leukenzephalopathie mit Hirnstamm- und Rückenmarkbeteiligung und Laktaterhöhung	<i>DARS2</i>	2–20	Pyramidenbahn- und Hinterstrangbeteiligung	T2-Signalsteigerungen zerebral: weiße Substanz; spinal: laterale kortikospinale Bahnen und Hinterstränge; Pons: Pyramidenbahn; zudem oft Kleinhirnmarklager; Laktaterhöhung in MRT-Spektroskopie	Charakteristische MRT Befunde zerebral und spinal	Mehrere Indexpatienten in Deutschland
Koenzym-Q10-Mangel-Ataxie bei SCAR2	<i>ADCK3/CABC1</i>	Meist 1–11, Spannweite: 1–27	Z. T. Spastik, Dystonie, Tremor	Kleinhirnatrophie	Z. T. Koenzym-Q10-Defizienz im Muskel; z. T. Laktaterhöhung im Serum	Einzelne Indexpatienten in Deutschland [28]
Metabolische Ataxien						
Adulter M. Niemann-Pick Typ C	<i>NPC1</i> (95%); <i>NPC2</i> (5%)	Adulter Typ: 14–35	Supranukleäre Blickparese, Demenz	Leichte Kleinhirnatrophie und supratentorielle Atrophie	Filipin-Test (Fibroblasten); Chitoriosidase bei adulten Verläufen meist negativ!	Häufigste ARCA bei früh beginnender Ataxie, supranukleärer Blickparese und früh beginnender Demenz [47]
Zerebrotendinöse Xanthomatose	<i>CYP27</i>	Meist Kindheit; Spannweite: 1–35	Chronische Diarrhö, Katarakt, kognitive Defizite/Demenz; Spastik, Sehnenxanthome	Dentatusverkalkung; supratentorielle und zerebelläre Atrophie	Erhöhtes Cholestanol im Serum	Vereinzelt
Vitamin-E-Mangel-Ataxie	<i>TTPA</i>	Mittelwert: 17; Spannweite: 2–50	Ähnlich wie FRDA, aber häufiger Kopftremor und Visusreduktion	Keine Kleinhirnatrophie; Atrophie des Zervikalmarks	Erniedrigtes Vitamin E im Serum	Selten
Refsum-Syndrom	<i>PHYH</i> (90%), <i>PEX7</i> (10%)	Meist 10–20; Spannweite: 1–50	Anosmie, Retinitis pigmentosa, Taubheit, sensomotorische demyelinisierende PNP	Keine Kleinhirnatrophie	Erhöhte Phytansäure	Selten
Abetalipoproteinämie	<i>MTP</i>	1–2	Diarrhö, Steatorrhö	Keine Kleinhirnatrophie	Erniedrigte Werte für Cholesterin, Triglyzeride, Vitamine A, D, E und K; Abetalipoproteinämie; Akanthozytose	Selten

AFP α -Fetoprotein, PNP Polyneuropathie.

Funktionseinschränkung bei den Patienten, sondern können bei vielen ARCAs auch mit hoher prädiktiver Validität zur zugrunde liegenden genetischen Diagnose führen. Zur besseren Übersicht sollen die verschiedenen ARCAs in absteigender Reihenfolge gemäß der jeweiligen (tatsächlichen oder derzeit geschätzten) Häufigkeit dargestellt werden. Für weitere, seltene Formen sei auf **Tab. 4** verwiesen.

Friedreich-Ataxie

Friedreich-Ataxie (FRDA) ist die häufigste ARCA in der westlichen Welt (3/100.000 in Deutschland) und wird durch eine homozygote GAA-Triplett-Expansion (70 bis >1000 GAA-Triplets) in einem Intron des *FXN*-Gens verursacht. In 2–4% der Fälle findet sich neben einer heterozygoten Triplettexpansion auch eine Punktmutation auf dem zweiten *FXN*-Allel. Ein solcher compound-heterozygoter Zustand muss bei solchen Patienten ausgeschlossen werden, bei denen nur eine heterozygote Triplettexpansion gefunden wird. Durch *FXN*-Mutationen kommt es zu einem Mangel des mitochondrialen Proteins Frataxin, welcher sekundär zu Störungen des mitochondrialen Eisentransports, der Atmungskettenfunktion und der Begrenzung des oxidativen Stresses führt [23]. Die FRDA weist einen charakteristischen Phänotyp auf, bestehend aus

- einer kombinierten führend propriozeptiven, diskreter auch zerebellären Ataxie,
- positivem Babinski-Zeichen und
- einer Areflexie auf Grundlage einer sensiblen axonalen Neuropathie im Rahmen einer Degeneration der Hinterwurzelganglien [55].

Typischerweise beginnt FRDA zwischen dem 7. und 25. Lebensjahr. Etwa 25% aller FRDA-Patienten zeigen jedoch eine – mit Blick auf die vorstehend genannten, klassischen Harding-Kriterien – „atypische“ Friedreich-Ataxie mit einem späterem Beginn und Fehlen z. B. eines Babinski-Zeichens oder einer schweren axonalen sensiblen Neuropathie.

Weitere charakteristische, häufig bereits früh im Krankheitsverlauf auftretende Merkmale sind Pes cavus (bis 96%),

Skoliose und Hyperkyphose (bis zu 66%), linksventrikuläre kardiale Hypertrophie (60–75%) und unwillkürlich auftretende, die Fixation unterbrechende Sakkaden („square wave jerks“). Diabetes mellitus, Optikusatrophy und Taubheit treten dagegen häufig erst im späteren Krankheitsverlauf und seltener auf [55]. Das bedeutet, dass im Fall einer führenden oder vor Ataxiebeginn auftretenden Optikusatrophy oder Taubheit eine FRDA unwahrscheinlich ist und eher eine andere hereditäre Ataxie diskutiert werden sollte, z. B. CMTX5 bei *PRPS1*-Mutation, *OPA1* oder *OPA3*. Zwar besteht bereits früh im Krankheitsverlauf eine zerebelläre Pathologie, hier insbesondere des Nucleus dentatus [57], jedoch sprechen das Vorliegen einer deutlichen Kleinhirnatrophie oder eines Nystagmus gegen eine FRDA [55].

ARSACS

Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass die „autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay“ (ARSACS) auf die Region Quebec in Kanada begrenzt wäre. In den letzten Jahren wurde jedoch deutlich, dass sich zwar 2 Gründermutationen vorrangig in Quebec finden, andere ARSACS-Mutationen jedoch auch in anderen Kontinenten vorkommen und es möglicherweise sogar die zweithäufigste ARCA nach FRDA darstellen könnte [66, 67]. Auch in einer deutschen Serie war ARSACS die zweithäufigste ARCA [58]. Verursacht wird ARSACS durch Mutationen im *SACS*-Gen, welches für das Protein Sacsin codiert. Einzelne Domänen dieses Proteins haben eine Hsp90-ähnliche Chaperon-Funktion und es scheint für die regelrechte Trennung („fission“) und intrazelluläre Lokalisation von Mitochondrien notwendig zu sein [26]. ARSACS zeigt eine charakteristische phänotypische Trias, bestehend aus einer früh beginnenden (<20. Lebensjahr) zerebellären Ataxie, Pyramidenbahnzeichen zur unteren Extremität (Spastik, Babinski-Zeichen, Hyperreflexie) und einer axonalen sensomotorischen Polyneuropathie mit demyelinisierender Komponente. Darüber hinaus findet sich bei nahezu allen ARSACS-Patienten ein charakteristischer cMRT-Befund bestehend aus einer oberwurmbetonten Kleinhirnatro-

phy, T2-hypointensen linearen Streifen in der Pons und eine T2-hyperintense laterale Pons (beim Übergang in die mittleren Kleinhirnstiele; **Abb. 2**, [46, 58]). Allerdings werden diese MRT-Auffälligkeiten in der Pons in der radiologischen Routine häufig übersehen oder zumindest in ihrer differenzialdiagnostischen Wertigkeit nicht erkannt, sodass betreuende Ärzte die MRT-Bildgebung aller ARCA-Patienten immer noch einmal selber durchsehen sollten.

Bei der Mehrheit der ARSACS-Patienten finden sich auch eine parietale Atrophie und eine Hypotrophie des Corpus callosum [58]. Durch diese supratentorielle Mitbeteiligung wird auch bildgebend der multisystemische Charakter dieser Erkrankung deutlich. Hypermyelinisierte Retina-Nervenfasern und kognitive Defizite finden sich bei ARSACS-Patienten ohne die Quebec-Gründermutationen dagegen nur selten.

Polymerase- γ -assoziierte Ataxie

Mutationen im *nukleär* codierten Gen der mitochondrialen Polymerase γ (*POLG*) führen zu einer fehlerhaften Reparatur und Replikation der mitochondrialen DNA (mtDNA) mit konsekutiv vermehrten mtDNA-Deletionen und mtDNA-Depletion. Die 2 häufigsten, weltweit verbreiteten *POLG*-Mutationen sind c.1399G > A (p.Ala467Thr) und c.2243G > C (p.Trp748Ser), welche auf einen antiken Haplotyp zurückgehen und sich als heterozygote Allele in manchen Populationen bei bis zu 1% der Bevölkerung finden [27]. Auch in Deutschland findet sich die *POLG*-assoziierte Ataxie bei bis zu 11% aller Patienten mit früh beginnender Ataxie [48].

Die *POLG*-assoziierte Ataxie beginnt im Mittel später als die FRDA und die ARSACS (mittleres Alter bei Krankheitsbeginn: 26 Jahre, Spannweite: 7–52 Jahre, [59]). Entsprechend der mitochondrialen Funktion des codierten Enzyms entspricht der Phänotyp weitestgehend einer „mitochondrialen“ autosomal-rezessiven Ataxie. Charakteristisch ist die Trias aus einer gemischt afferent-zerebellären Ataxie mit externer Ophthalmoparese (PEO) und sensibler axonaler Polyneuropathie. Diese phänotypische Kom-

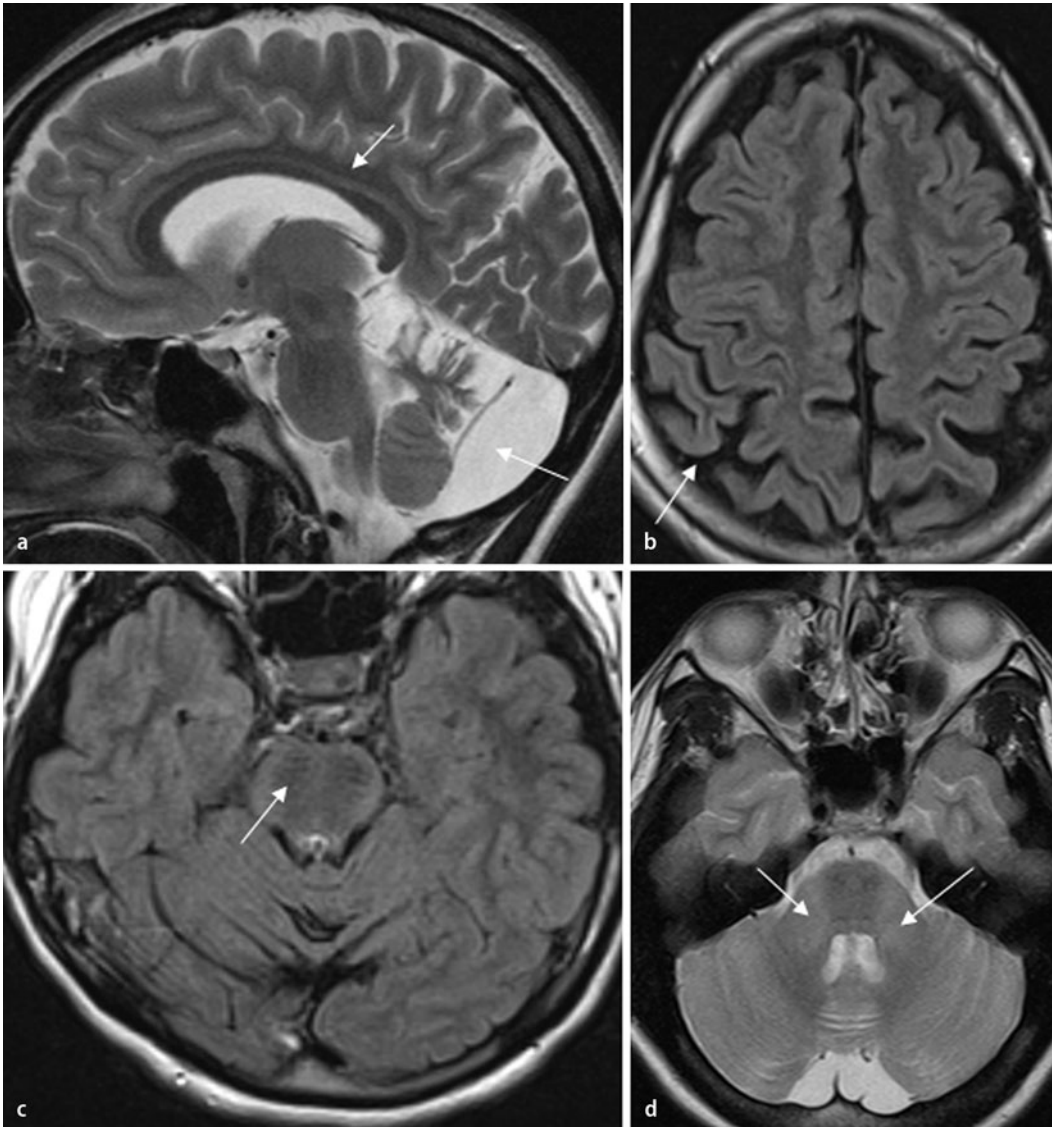


Abb. 2 ◀ Charakteristische MRT-Befunde bei der autosomal-rezessiven Ataxie vom Typ Charlevoix-Saguenay. T2- (a,d) und FLAIR-MRT-Sequenzen (b,c) zeigen eine oberwurbelbetonte Kleinhirnatrophie und eine Verschmächtigung des dorsalen mittleren Anteils des Corpus callosum (Pfeile in a), eine parietale Atrophie (b), lineare hypointense Streifen in der mittleren Pons (c) und Signalsteigerungen in der lateralen Pons vor dem Übergang in die – bei ARSACS verdickten – mittleren Kleinhirnstiele (d). Dargestellt sind die Bilder von 2 verschiedenen Personen (a–c) von Person 1, d von Person 2)

bination hat eine prädiktive Validität von 80% auf zugrunde liegende *POLG*-Mutationen [54]. Somit umfasst *POLG* auch den SANDO-Phänotyp (sensible Ataxie mit Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie, [54]). Die Bezeichnung dieses Phänotyps, welche noch aus Zeiten vor der Identifizierung der *POLG*-Mutationen stammt, ist jedoch irreführend, insofern sie suggeriert, dass dieses einen speziellen, diskreten Phänotyp darstellt. Vielmehr handelt es sich jedoch um eine – recht willkürliche – Zusammenfassung bestimmter phänotypischer *POLG*-assoziierter Eigenschaften, die entlang eines graduellen Kontinuums vorliegen und teilweise nur angedeutet vorhanden sind oder auch ganz fehlen können [11].

Andere häufige phänotypische Merkmale bei *POLG*-assoziierter Ataxie, die i. d. R. *zusätzlich* zu den „SANDO-Merkmalen“ vorliegen, sind: bilaterale Ptosis (69%), Epilepsie (38%) und hyperkinetische Bewegungsstörungen (Chorea 31%, Dystonie 31%, Myoklonus 23%, [59]). Ähnlich wie bei FRDA besteht in der Mehrzahl der Fälle (85%) keine oder eine allenfalls moderate Kleinhirnatrophie [59].

Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2

Die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2) wird durch Mutationen im Senataxin-Gen (*SETX*) verursacht, welches bei der DNA-Reparatur und der Pro-

zessierung nichtcodierender RNA eine bedeutsame Rolle spielt. Zwar scheint AOA2 einen relevanten Teil der ARCAs auszumachen, jedoch hat sich die frühere Vermutung, dass es die zweithäufigste ARCA nach FRDA darstellt [36], bislang nicht bestätigt bzw. wurde durch die häufigen Beschreibungen von ARSACS und *POLG* überholt. AOA2 geht mit dem charakteristischen (aber nicht spezifischen) Phänotyp einer früh beginnenden Ataxie (Beginn <20. Lebensjahr), einer sensomotorischen axonalen Neuropathie (98%) sowie einer Kleinhirnatrophie (96%) einher [2]. Die namensgebende okulomotorische Apraxie (definiert als verzögerte Sakkadeninitiation, zudem häufig mit Zuhilfenahme einer ipsilateralen Kopfdrehung) findet sich „nur“ bei etwa der Hälfte der Pa-

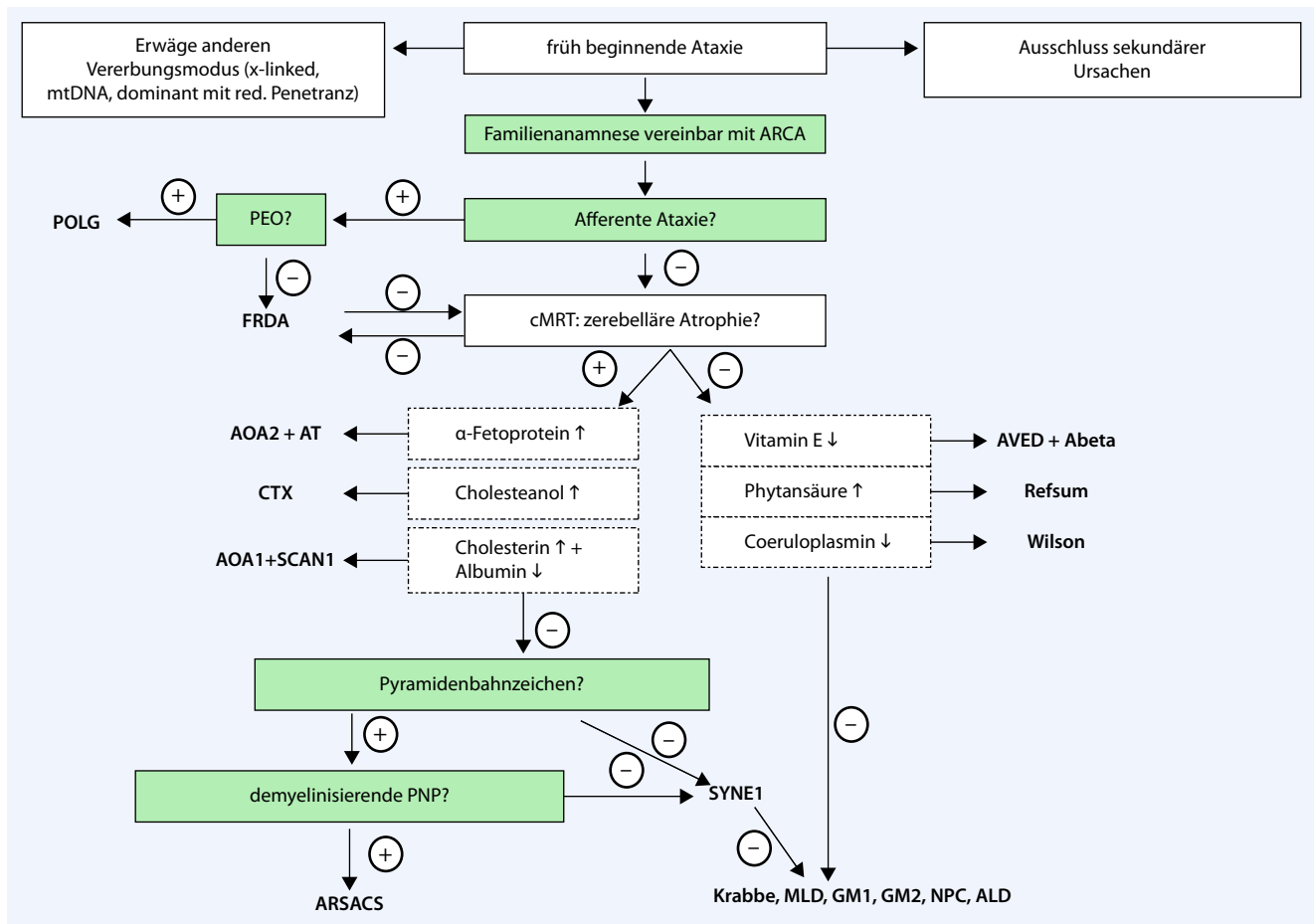


Abb. 3 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei rezessiven Ataxien. *Abeta* Abetalipoproteinämie, *ALD* Adrenoleukodystrophie, *ARCA* Autosomal-rezessive Ataxie, *AOA2* Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2, *ARSACS* autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay, *AT* Ataxia teleangiectatica, *AVED* Vitamin-E-Mangel-Ataxie, *CTX* zerebrotendinöse Xanthomatose, *FRDA* Friedreich-Ataxie, *GM1* GM1-Gangliosidose, *GM2* GM2-Gangliosidose, *Krabbe* M. Krabbe, *MLD* metachromatische Leukodystrophie, *mtDNA* mitochondriale DNA, *NPC* M. Niemann-Pick Typ C, *PEO* progressive externe Ophthalmoplegie, *POLG* Polymerease γ , *PNP* Polyneuropathie, *Refsum* Refsum-Syndrom, *SCAN1* spinocerebelläre Ataxie mit axonaler Neuropathie *SYNE1* "synaptic nuclear envelope protein 1", *Wilson* M. Wilson

tienten. Seltener dagegen finden sich Pyramidenbahnzeichen (21%), Kopftremor (14%), Dystonie (14%), Strabismus (12%) und Chorea (10%, [2]). Für die Differenzialdiagnostik von großer Hilfe ist eine Erhöhung von α -Fetoprotein (AFP) im Serum, die fast bei allen AOA2-Patienten zu finden ist: Die Wahrscheinlichkeit, eine AOA2-Diagnose zu verpassen, wenn nur Patienten mit erhöhtem AFP sequenziert werden, ist 0,23% [2].

Ataxia teleangiectatica

Die Ataxia teleangiectatica (AT) wird durch Mutationen im *ATM*-Gen verursacht, welches für eine Serin-Threonin-Protein-Kinase codiert, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der DNA-Reparatur

spielt. Typischerweise beginnt die AT mit einer progressiven Ataxie zwischen dem 1–4. Lebensjahr mit begleitender – im Vergleich zu AOA2 wesentlich häufigerer – okulomotorischer Apraxie, okulokutanen Teleangiektasien, variabel ausgeprägter Immundefizienz und einem erhöhten Malignomrisiko, insbesondere für Leukämien oder Lymphome. AT-Patienten sind insbesondere hochempfindlich gegenüber ionisierender Strahlung und sollten daher nur mit alternativen bildgebenden Verfahren untersucht werden. Eine Kleinhirnatrophie kann in frühen Krankheitsstadien fehlen. Eine AFP-Erhöhung ist auch hier – neben dem charakteristischen Phänotyp – von zentraler diagnostischer Hilfe: Bei mehr als 95% aller AT-Individuen ist es auf Werte >10 ng/ml erhöht [25].

Die Prävalenz wird in manchen Bevölkerungen auf bis zu 1/40.000 eingeschätzt (USA, [23]); jedoch können wir die Einschätzung anderer Autoren, wonach es die zweithäufigste ARCA nach FRDA sei [3], zumindest für Deutschland nicht bestätigen (unveröffentlichte Daten).

Die „ataxia teleangiectasia-like disorder“ (ATLD) wird dagegen durch Mutationen im *MRE11*-Gen verursacht, welches ebenfalls an der zellulären Reparaturantwort auf DNA-Brüche beteiligt ist. Der Phänotyp ähnelt der AT, jedoch beginnt die Erkrankung bei ATLD später, verläuft langsamer, und Teleangiektasien sowie eine AFP-Erhöhung fehlen meist.

Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1

Phänotypisch ähnlich, aber wahrscheinlich seltener als AOA2 und AT [1], ist die Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1). Sie wird verursacht durch Mutationen im Aprataxin-Gen (*APTX*), welches an der Reparatur von Einzelstrangbrüchen und an der RNA-Prozessierung beteiligt ist. Die progressive Ataxie beginnt im ersten Lebensjahrzehnt (Mittel: 4,3 Jahre; [12]) und geht bei allen Betroffenen mit sensomotorischer axonaler Polyneuropathie und kognitiven Defiziten einher (bei 27% bis hin zur mentalen Retardierung) sowie bei den meisten Individuen mit okulomotorischer Apraxie (86%) und Chorea (bis zu 80%; kann sich im Krankheitsverlauf wieder zurückbilden, [37]). Auch Dystonie ist häufig (50%). Anders als bei AOA2 und AT ist das AFP bei AOA1 in der großen Mehrzahl der Fälle regelrecht. Dagegen stehen hier Albumin und Gesamtcholesterin als Serumbiomarker zur Verfügung: Bei 83% aller AOA1-Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >10 Jahren findet sich eine Hypoalbuminämie (<3,8 g/l) und bei 68% eine Hypercholesterinämie (>5,6 mmol; [12, 37]).

Vitamin-E-Mangel-Ataxie

Anders als in Nordafrika – wo die Vitamin-E-Mangel-Ataxie („ataxia with vitamin e deficiency“, AVED) genauso häufig sein könnte wie die FRDA – ist die AVED in Mitteleuropa selten [23]. Dennoch sollte sie aufgrund der unmittelbaren Behandlungskonsequenz bei jedem Patienten mit früh beginnender Ataxie ausgeschlossen werden. Die AVED wird durch eine Mutation im *TTPA*-Gen verursacht; das codierte α -Tocopherol-Transferprotein vermittelt die Aufnahme von Vitamin E in zirkulierende Lipoproteine. Durch Mutation des Proteins kommt es zu einem reduzierten Vitamin-E-Transfer ins ZNS. Eine supplementäre Vitamin-E-Gabe kann den Krankheitsprogress aufhalten oder zumindest stark verlangsamen [23]. Der Phänotyp ähnelt zunächst dem FRDA-Phänotyp: Beginn einer progressiven Ataxie <25. Lebensjahr (meist in der Pubertät) mit ausgeprägter proprio-

zeptiver Komponente, Areflexie auf der Grundlage einer sensiblen axonalen Polyneuropathie und positives Babinski-Zeichen [53]. Darüber hinaus findet sich jedoch häufig auch ein Kopftremor. Als Serumbiomarker dient ein erniedrigtes Vitamin E.

SYNE1

Mutationen im *SYNE1*-Gen („synaptic nuclear envelope protein 1“, auch ARCA1, „autosomal recessive cerebellar ataxia type 1“) sind zwar bislang nur in Quebec und in Japan beschrieben [17], könnten aber eine mindestens ebenso häufige ARCA darstellen wie *POLG* oder AOA2 (eigene unveröffentlichte Beobachtung). *SYNE1*-Mutationen verursachen in einem Teil der Fälle eine nahezu rein zerebelläre Ataxie [17], können in anderen Fällen jedoch auch mit einer Beteiligung des 1. Motorneurons und teilweise auch des 2. Motorneurons einhergehen [33], sodass dies eine Differenzialdiagnose bei spastischer Ataxie bzw. bei Ataxie mit Motorneuronenerkrankung darstellt. Korrespondierend zeigt sich bei einem Teil der Fälle bildgebend eine Kleinhirnatrophie ohne wesentliche extrazerebelläre Beteiligung [17], in einem anderen Teil auch eine zusätzliche Atrophie des Hirnstamms [33]. Der Krankheitsbeginn variiert stark (Spannweite: 6–46 Jahre, [17, 33]), umfasst also auch Manifestationen, die für eine ARCA vergleichsweise spät beginnen [33]. Auch sind sehr langsame Krankheitsverläufe mit normaler Lebenserwartung beschrieben [17]. Es besteht eine Allelität für die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, welche auch durch Mutationen im *SYNE1*-Gen hervorgerufen werden kann [71], sowie für eine Sonderform der Arthrogryposis multiplex congenita [4]. Nesprin 1, das Genprodukt von *SYNE1*, wiederum interagiert mit Torsin A, einem Schlüsselprotein der idiopathischen Torsionsdystonie DYT1 [42], was mehrere unterschiedliche Erkrankungen pathogenetisch verbinden würde. Eine routinemäßige molekulargenetische Testung des *SYNE1*-Gens mit traditioneller Sanger-Sequenzierung wird aufgrund der Größe des Gens mit 147 Exons gegenwärtig nicht angeboten, ist aber bei den Next-Generation-Se-

quenzierungen in den Genpanels meist mit integriert.

M. Niemann-Pick Typ C

Zwei weitere rezessive (neurometabolische) Ataxien sind zwar sehr selten, jedoch ebenfalls mit direkter therapeutischer Relevanz und sollten aus diesem Grund nicht verpasst werden: die adulte Verlaufsform des M. Niemann-Pick Typ C (NPC) und die zerebrotendinöse Xanthomatose.

Die adulte Verlaufsform der NPC – verursacht durch Mutationen im *NPC1* (95%) oder *NPC2*-Gen (5%) – geht häufig mit einer charakteristischen Trias einher, die aus einer früh beginnenden Ataxie (20.–40. Lebensjahr), einer vertikalen supranukleären Blickparese nach oben (initial oftmals zunächst nur als Verlangsamung der vertikalen Sakkaden imponierend) und einer früh beginnenden Demenz (20.–40. Lebensjahr) besteht [47]. Bei dieser lysosomalen Speichererkrankung kommt es zu einem verminderten Abbau von Glykolipiden und konsekutivem Anschwellen und Absterben der Neurone. Die Substanz Miglustat, welche als Präparat Zavesca® zugelassen ist, hemmt die Glukosylzeramidsynthase, welche für die Synthese vieler Glykolipide verantwortlich ist, und bewirkt so eine gewisse Stabilisierung des Krankheitsverlaufs [44]. Als Biomarker dient der Filipin-Test, welcher eine vermehrte Anfärbung unveresterten Cholesterols in Fibroblasten nachweist. Chiotriosidase ist dagegen als Serummarker bei den adulten NPC-Verläufen nicht geeignet, da sich hier meist regelrechte Werte finden [69].

Zerebrotendinöse Xanthomatose

Die zerebrotendinöse Xanthomatose ist eine durch Störung des Gallensäureabbaus bedingte Lipidspeichererkrankung, die durch Mutationen im *CYP27A1*-Gen verursacht wird. Charakteristischerweise finden sich in Kindheit und Jugend beginnende, wechselnd stark ausgeprägte Diarrhöen, Katarakt und Sehnenxanthome sowie im Erwachsenenalter (20.–30. Lebensjahr) beginnende progressive neuropsychiatrische Störungen (Demenz, psychiatrische Störungen, Ataxie, Pyrami-

denbahnzeichen, Dystonie, Parkinson-Syndrom, periphere Neuropathie). Als Serum Biomarker dient der Nachweis erhöhten Cholestanols. Als Therapie der Wahl dient eine Langzeittherapie mit Cheno-deoxycholsäure.

Aus den genannten Häufigkeiten und phänotypischen Merkmalen lässt sich das in **Abb. 3** dargestellte Vorgehen bei der genetischen Diagnostik rezessiver Ataxien empfehlen.

Fazit für die Praxis

- Jeder Patient mit ungeklärter degenerativer Ataxie sollte in einem Ataxie-Spezialzentrum gesehen werden. Hier sollte eine auf Differenzialdiagnostik der Ataxien ausgerichtete klinisch-neurologische Untersuchung, Sichtung der cMRT-Bilder und Serum Biomarkerdiagnostik erfolgen.
- Auf Grundlage der Häufigkeit, der klinischen Charakteristika und – bei rezessiven Ataxien – der Biomarker lassen sich zumindest grobe Leitfäden für die klinisch-genetische Diagnostik hereditärer Ataxien erstellen (**Abb. 1, 3**). Diese sollten die Diagnostik leiten, werden aber angesichts der rasch fortschreitenden Kenntnis neuer Gene und Mutationshäufigkeiten möglicherweise schon frühzeitig wieder angepasst werden müssen.
- Trotz dieser diagnostischen Leitfäden wird es in vielen Fällen nicht möglich sein, eine betroffene Person direkt einer genetischen Diagnose zuzuführen. Aus diesem Grund empfehlen sich „Ataxie-Panel-Untersuchungen“, die die häufigsten dominanten und rezessiven Gene abdecken. Im Vergleich zu Sequenzierungen, die auf herkömmlicher Sanger-Sequenzierung beruhen, ist dieses nun kostengünstig und zeiteffektiv mit Next-Generation-Sequencing-Verfahren möglich.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Synofzik

Sektion für Klinische Neurogenetik
Abteilung für Neurodegeneration
Zentrum für Neurologie
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Universität Tübingen
Hoppe-Seyley-Str. 3, 72076 Tübingen
matthis.synofzik@uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. M. Synofzik erhielt eine Forschungsförderung der Volkswagen-Stiftung, Reisekostenerstattung von Ataxia UK/Ataxia Ireland und Beratungshonorare von Actelion Pharmaceuticals Ltd. Dr. Schöls erhielt Forschungsförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SCH0754/4-1 und SCH0754/5-1), Fördergelder vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für Leukonet (01GM0644) und mitoNET (01GM0864) sowie E-RARE-Fördermittel für EUROSPA (01GM0807) und RISCA (01GM0820). Er erhielt außerdem Fördergelder von der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e. V. Die Arbeitsgruppe von O. Riess wurde durch die E-RARE-Förderung RISCA (01GM0820) unterstützt.

Literatur

1. Anheim M, Fleury M, Monga B et al (2010) Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics* 11:1–12
2. Anheim M, Monga B, Fleury M et al (2009) Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain* 132:2688–2698
3. Anheim M, Tranchant C, Koenig M (2012) The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 366:636–646
4. Attali R, Warwar N, Israel A et al (2009) Mutation of SYNE-1, encoding an essential component of the nuclear lamina, is responsible for autosomal recessive arthrogryposis. *Hum Mol Genet* 18:3462–3469
5. Bauer P, Stevanin G, Beetz C et al (2010) Spinocerebellar ataxia type 11 (SCA11) is an uncommon cause of dominant ataxia among French and German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1229–1232
6. Brusse E, De Koning I, Maat-Kievit A et al (2006) Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): a new phenotype. *Mov Disord* 21:396–401
7. Cagnoli C, Stevanin G, Brussino A et al (2010) Missense mutations in the AFG3L2 proteolytic domain account for approximately 1.5% of European autosomal dominant cerebellar ataxias. *Hum Mutat* 31:1117–1124
8. Chen DH, Bird TD, Raskind WH (2005/2013) Spinocerebellar ataxia type 14. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1399/>. Zugegriffen: 14. Mai 2013

9. Cho E, Fogel BL (2012) A family with spinocerebellar ataxia type 5 found to have a novel missense mutation within a SPTBN2 spectrin repeat. *Cerebellum* 12:162–164
10. Clarkson YL, Gillespie T, Perkins EM et al (2010) Beta-III spectrin mutation L253P associated with spinocerebellar ataxia type 5 interferes with binding to Arp1 and protein trafficking from the Golgi. *Hum Mol Genet* 19:3634–3641
11. Cohen BH, Naviaux RK (2010) The clinical diagnosis of POLG disease and other mitochondrial DNA depletion disorders. *Methods* 51:364–373
12. Coutinho P, Barbot C (2002/2010) Ataxia with oculomotor apraxia type 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1456/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2012
13. Cricchi F, Di Lorenzo C, Grieco GS et al (2007) Early-onset progressive ataxia associated with the first CACNA1A mutation identified within the I-II loop. *J Neurol Sci* 254:69–71
14. Dalski A, Atici J, Kreuz FR et al (2005) Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias. *Eur J Hum Genet* 13:118–120
15. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W et al (2009) RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. *PLoS Genet* 5:e1000600
16. Duarri A, Jezierska J, Fokkens M et al (2012) Mutations in potassium channel *kcnd3* cause spinocerebellar ataxia type 19. *Ann Neurol* 72:870–880
17. Dupré N, Gros-Louis F, Bouchard JP et al (2007/2011) SYNE1-related autosomal recessive cerebellar ataxia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1379/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2012
18. Durr A (2010) Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9:885–894
19. Edener U, Wollner J, Hehr U et al (2010) Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel AFG3L2 mutation. *Eur J Hum Genet* 18:965–968
20. Factor SA, Qian J, Lava NS et al (2005) False-positive SCA8 gene test in a patient with pathologically proven multiple system atrophy. *Ann Neurol* 57:462–463
21. Figueroa KP, Minassian NA, Stevanin G et al (2010) KCNC3: phenotype, mutations, channel biophysics—a study of 260 familial ataxia patients. *Hum Mutat* 31:191–196
22. Fiskerstrand T, H'mida-Ben Brahim D, Johansson S et al (2010) Mutations in ABHD12 cause the neurodegenerative disease PHARC: an inborn error of endocannabinoid metabolism. *Am J Hum Genet* 87:410–417
23. Fogel BL, Perlman S (2007) Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 6:245–257
24. Foncke EM, Beukers RJ, Tijssen CC et al (2010) Myoclonus-dystonia and spinocerebellar ataxia type 14 presenting with similar phenotypes: trunk tremor, myoclonus, and dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 16:288–289
25. Gatti R (1999/2010) Ataxia-telangiectasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2012

26. Girard M, Lariviere R, Parfitt DA et al (2012) Mitochondrial dysfunction and Purkinje cell loss in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:1661–1666
27. Hakonen AH, Davidzon G, Salemi R et al (2007) Abundance of the POLG disease mutations in Europe, Australia, New Zealand, and the United States explained by single ancient European founders. *Eur J Hum Genet* 15:779–783
28. Horvath R, Czermin B, Gulati S et al (2012) Adult-onset cerebellar ataxia due to mutations in *CABC1/ADCK3*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:174–178
29. Houlden H (2008/2013) Spinocerebellar ataxia type 11. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1757/>. Zugegriffen: 14. Mai 2013
30. Huang L, Warman J, Carter MT et al (2012) Missense mutations in *ITPR1* cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 7:67
31. Ikeda Y, Dalton JC, Day JW et al (2001/2007) Spinocerebellar ataxia type 8. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1268/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2012
32. Ishikawa K, Durr A, Klopstock T et al (2011) Pentanucleotide repeats at the spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) locus in Caucasians. *Neurology* 77:1853–1855
33. Izumi Y, Miyamoto R, Morino H et al (2013) Cerebellar ataxia with SYNE1 mutation accompanying motor neuron disease. *Neurology* 80:600–601
34. Jacobi H, Bauer P, Giunti P et al (2011) The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology* 77:1035–1041
35. Klebe S, Durr A, Rentschler A et al (2005) New mutations in protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Ann Neurol* 58:720–729
36. Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Pechoux S et al (2004) Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. *Brain* 127:759–767
37. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S et al (2003) Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 126:2761–2772
38. Lee YC, Durr A, Majczenko K et al (2012) Mutations in *KCND3* cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann Neurol* 72:859–869
39. Lise S, Clarkson Y, Perkins E et al (2012) Recessive mutations in *SPTBN2* implicate beta-III spectrin in both cognitive and motor development. *PLoS Genet* 8:e1003074
40. Moseley ML, Zu T, Ikeda Y et al (2006) Bidirectional expression of CUG and CAG expansion transcripts and intranuclear polyglutamine inclusions in spinocerebellar ataxia type 8. *Nat Genet* 38:758–769
41. Naik S, Pohl K, Malik M et al (2011) Early-onset cerebellar atrophy associated with mutation in the *CACNA1A* gene. *Pediatr Neurol* 45:328–330
42. Nery FC, Zeng J, Niland BP et al (2008) TorsinA binds the KASH domain of nesprins and participates in linkage between nuclear envelope and cytoskeleton. *J Cell Sci* 121:3476–3486
43. Palau F, Espinos C (2006) Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 1:47
44. Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al (2007) Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 6:765–772
45. Pierson TM, Adams D, Bonn F et al (2011) Whole-exome sequencing identifies homozygous *AFG3L2* mutations in a spastic ataxia-neuropathy syndrome linked to mitochondrial m-AAA proteases. *PLoS Genet* 7:e1002325
46. Prodi E, Grisoli M, Panzeri M et al (2012) Supratentorial and pontine MRI abnormalities characterize recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. A comprehensive study of an Italian series. *Eur J Neurol* (epub ahead of print)
47. Schicks J, Muller Vom Hagen J, Bauer P et al (2013) Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. *Neurology* 80:1169–1170
48. Schicks J, Synofzik M, Schulte C et al (2010) *POLG*, but not *PEO1*, is a frequent cause of cerebellar ataxia in central Europe. *Mov Disord* 25:2678–2682
49. Schols L, Amoiridis G, Buttner T et al (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 42:924–932
50. Schols L, Bauer P, Schmidt T et al (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3:291–304
51. Schols L, Szymanski S, Peters S et al (2000) Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 107:132–137
52. Schorge S, Van De Leemput J, Singleton A et al (2010) Human ataxias: a genetic dissection of inositol triphosphate receptor (*ITPR1*)-dependent signaling. *Trends Neurosci* 33:211–219
53. Schuelke M (2005/2010) Ataxia with vitamin E deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1241/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2012
54. Schulte C, Synofzik M, Gasser T et al (2009) Ataxia with ophthalmoplegia or sensory neuropathy is frequently caused by *POLG* mutations. *Neurology* 73:898–900
55. Schulz JB, Boesch S, Burk K et al (2009) Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev* 5:222–234
56. Synofzik M, Beetz C, Bauer C et al (2011) Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. *J Med Genet* 48:407–412
57. Synofzik M, Godau J, Lindig T et al (2011) Transcranial sonography reveals cerebellar, nigral, and forebrain abnormalities in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis* 8:470–475
58. Synofzik M, Soehn AS, Gburek-Augustat J et al (2013) Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix Saguenay (ARSACS): expanding the genetic, clinical and imaging spectrum. *Orphanet J Rare Dis* 8:41
59. Synofzik M, Srulijes K, Godau J et al (2012) Characterizing *POLG* ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. *Cerebellum* 11:1002–1011
60. Takashima H, Boerkoel CF, John J et al (2002) Mutation of *TDP1*, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 32:267–272
61. Van De Leemput J, Chandran J, Knight MA et al (2007) Deletion at *ITPR1* underlies ataxia in mice and spinocerebellar ataxia 15 in humans. *PLoS Genet* 3:e108
62. Van Den Berg MP, Bezzina CR (2011) *KCND3* mutations in Brugada syndrome: the plot thickens. *Heart Rhythm* 8:1033–1035
63. Van Gaalen J, Van De Warrenburg BP (2012) A practical approach to late-onset cerebellar ataxia: putting the disorder with lack of order into order. *Pract Neurol* 12:14–24
64. Van Gassen KL, Van Der Heijden CD, De Bot ST et al (2012) Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain* 135:2994–3004
65. Van Swieten JC, Brusse E, De Graaf BM et al (2003) A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia (corrected). *Am J Hum Genet* 72:191–199
66. Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ et al (2008) ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 9:207–214
67. Vermeer S, Van De Warrenburg BP, Kamsteeg EJ (2012) ARSACS. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (Hrsg) *GeneReviews* (Internet). University of Washington, Seattle/WA. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1255/>. Zugegriffen: 22. Nov. 2012
68. Visser JE, Bloem BR, Van De Warrenburg BP (2007) *PRKCG* mutation (*SCA-14*) causing a Ramsay Hunt phenotype. *Mov Disord* 22:1024–1026
69. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembé B et al (2009) Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 98:152–165
70. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS et al (2010) Multi-system neurological disease is common in patients with *OPA1* mutations. *Brain* 133:771–786
71. Zhang Q, Bethmann C, Worth NF et al (2007) *Nesprin-1* and *-2* are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 16:2816–2833
72. Zuhlke C, Bernard V, Dalski A et al (2007) Screening of the *SPTBN2* (*SCA5*) gene in German SCA patients. *J Neurol* 254:1649–1652
73. Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71:670–676