



FA

Die Friedreich'sche Ataxie	2
Symptome / Diagnose	3
Der Verlauf der Friedreich'schen Ataxie	5
FRDA-Gen	7
Wofür ist das Protein Frataxin verantwortlich?	8
Wie wird die FA vererbt?	10

Bernhard Bauernhofer
mit freundlicher Unterstützung von
Univ.-Prof. Dr. Juan J. Archelos

Die Friedreich´sche Ataxie

Bevor ich ins Detail gehe, möchte ich eine kurze Definition sowie eine allgemeine Begriffserklärung der FA darlegen.



Die FA ist eine fortschreitende neurologische Erkrankung, die nach dem berühmten deutschen Internisten und Neurologen Nicolaus Friedreich (Klinikum Heidelberg, 1825-1883) benannt wurde, der diese Krankheit zum ersten Mal beschrieb.

Ataxie ist eine allgemeine Zustandsbeschreibung und bedeutet Störung der Bewegungs-koordination, des geordneten Zusammenwirkens von Muskelgruppen, mit der Folge, dass z.B. der Gang torkelnd (Gangataxie), der Stand unsicher (Standataxie) wird und Zielbewegungen der Finger oder Füße nicht mehr zielsicher sind (auf Österreichisch: „potschert“).

Es gibt verschiedene Formen der Ataxie. Bei der FA handelt es sich um eine spinocerebelläre Ataxie, die auf eine Mutation eines bestimmten Gens zurückzuführen ist.

Symptome / Diagnose

Die FA ist die spinale Form der Heredoataxie, eine früh in Erscheinung tretende rezessiv erbliche Kleinhirn-Rückenmark-Erkrankung mit fortschreitendem Schwund der Hinterstränge und der Rückenmark-Kleinhirn-Bahnen (Tractus spinocerebellaris), oft auch der Pyramidenbahnen und der Kleinhirnrinde, mit nachfolgender Störung der Bewegungsabläufe (Ataxie) und Störung der Ober-flächen- und Tiefensensibilität.



Die FA äußert sich auch in Pyramidenbahnzeichen des Typs Babinski. Ca. 10% der Erkrankten leiden an Diabetes mellitus. Weiters tritt mit Fortschritt der Krankheit eine starke Skoliose auf, die Benützung eines Rollstuhls wird unumgänglich.

Die ersten Störungen der Bewegungsabläufe treten meist im frühen Kindheits-alter auf, manchmal aber auch im späten Jugendalter bis 25 Jahre (im Schnitt etwa 12,6). Oft tritt auch eine Kardiomyopathie sowie eine Dysarthrie auf.

Weitere Symptome sind Nystagmus, Spastik (als **Friedreich Fuß**: nach innen gedrehter Spitz- und Hohlfuß mit Krallenzehen; als **Friedreich Hand**: Über-streckung des Handgelenks und der Fingergrundgelenke bei gleichzeitiger Beugestellung in den anderen Fingergelenken).



Friedreich Fuß



Friedreich Hand

Statistiken:

Die FA beginnt vor dem 20. Lebensjahr: Die Erkrankungsdauer beträgt maximal 25 - 30 Jahre, im Mittel 10 /-7 Jahre.

Die FA beginnt vor dem 25. Lebensjahr: Die Lebenserwartung nach Erkrankungsbeginn beträgt im Schnitt 34,7 Jahre.

Todesursachen bei FA:

- Neurologisches Fachgebiet: Zerebrovaskuläre Ereignisse (Infarkte, kardial embolisch, Blutungen) - 7%
- Internistisches Fachgebiet: „Heart failure“ - 56%
Pneumonien - 10%
Diabetisches Koma - 4%
- Andere Todesursachen - 8%
- Unbekannte Todesursachen - 15%

Der Verlauf der Friedreich'schen Ataxie

Die FA beginnt in den meisten Fällen im frühen Kindheitsalter, in etwa zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr. Ein frühes Manifestationsalter ist meist Zeichen für ein rasches Fortschreiten der Krankheit. Die FA kann auch im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter auftreten, es sind jedoch auch Fälle mit einem hohen Manifestationsalter (nach dem 30. oder 40. Lebensjahr) und eher gutartigem Verlauf bekannt geworden.



Der Krankheitsverlauf ist anfangs sehr schleichend, ein an FA erkranktes Kind fällt zuerst durch Gleichgewichtsstörungen bzw. leichten Stand- und Gangataxien auf, die ohne Benutzung des optischen Sinnes stärker auftreten. Genau deshalb wird die FA oft jahrelang nicht erkannt. Langsam treten dann auch Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität auf und der Patient wird durch einen „Pinguingang“ auffällig, d.h. durch ein unsicheres, wackeliges Gangbild, der Patient steigt vermehrt mit dem Fußballen statt mit der Ferse auf. Später breiten sich die ataktischen Störungen im Sinne von Ungeschicklichkeiten, Zielunsicherheiten beim Greifen sowie eines Tremors aus. Es kommt dann auch zu Areflexien bzw. Hyporeflexien und manchmal auch zu schmerzhaften Muskelverspannungen vor allem in den Beinen.

Die FA verläuft ständig schleichend fortschreitend, nach und nach treten weitere Symptome auf, in Ausnahmefällen bleibt die FA aber auch über Jahre stabil. Mit Fortschritt der Krankheit wird das zentrale Nervensystem, vor allem die Pyramidenbahnen, in Mitleidenschaft gezogen und die Benutzung eines Rollstuhles wird unumgänglich. Neben den Störungen des Nervensystems kommt es auch zu Skelettverformungen (Friedreich Fuß, Friedreich Hand, Skoliose) sowie häufig zu einer Kardiomyopathie. Auch weitere Symptome wie z.B. häufig kalte Füße mangels

Blutzirkulation, Ohrgeräusche, Nystagmus, diabetes mellitus, Atrophie der Sehnerven, Blasen- und Mastdarmleerungsstörungen sowie Schluckbeschwerden können mit Fortschritt der Krankheit auftreten. Oft kommt es auch zu einer Einschränkung des sogenannten „Partyhörens“, d.h. bei einer anhaltend lauten Geräuschpegel der Umgebung, kann die Stimme eines Gesprächspartners schwer herausgefiltert werden.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein geistiger Abbau nicht zur Symptomatik der FA gehört!

FRDA-Gen

Das FRDA-Gen wurde 1996 von Dr. Massimo Pandolfo und seinem Team bei Forschungsarbeiten am Department of Neurology und Neurosurgery der McGill University in Montreal entdeckt. Das Gen befindet sich auf **Chromosom 9/q13-q21.1**.

Bei FA gibt es eine Mutation dieses Gens, welches für ein Protein namens Frataxin kodiert.



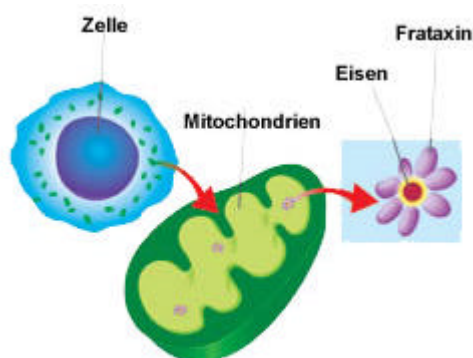
Bei diesem Gen wird im ersten Intron eine Expansion eines Triplet-Repeats beobachtet. In den meisten Fällen betrifft es das Triplet GAA. Dieses Triplet wird normalerweise ungefähr 40 Mal repetiert, bei FA jedoch ist dieser Wert viel zu hoch, GAA wird bis zu tausend Mal repetiert. Dadurch entsteht in diesem DNA-Abschnitt keine normale Doppelhelix, sondern eine komplizierte Struktur aus drei oder mehreren DNA-Strängen, die man als DNA-Triplex bezeichnet. Da sich der Repeat in einem Intron befindet, wird die Ausdrucksfähigkeit des Gens nicht beeinträchtigt, es verhindert aber, dass Frataxin in normalen Mengen produziert wird. Es handelt sich um einen rezessiven Erbgang, da beide Genkopien einen Fehler aufweisen müssen. Ist nur eine Kopie fehlerhaft, kann die andere immer noch genug Frataxin herstellen. FA-Patienten haben also zu wenig Frataxin, aber was ist Frataxin?

Wofür ist das Protein Frataxin verantwortlich?

Das Protein Frataxin besteht aus 216 Aminosäuren. Um verstehen zu können, welche Funktion Frataxin hat, muss man zunächst herausfinden, wo es in der Zelle lokalisiert ist. Es wurde bewiesen, dass es in den Mitochondrien einer Körperzelle lokalisiert ist (siehe auch GFP). Beim Menschen hauptsächlich im Kleinhirn bzw. in motorischen Nervenzellen (verursacht die Ataxie), in Herzzellen (verursacht Kardiomyopathie), in Pancreaszellen (verursacht Diabetes mellitus) sowie noch einigen anderen Zellen (für FA jedoch nicht relevant).

Frataxin ist in allen Lebewesen vorhanden. Bei allen Arten, die Frataxin und Mitochondrien besitzen, befindet sich das Frataxin in den Mitochondrien. In Bäckerhefe kann man die Auswirkungen des Nichtvorhanden-Seins von Frataxin sehr gut beobachten, da man das FRDA-Gen in der Hefe leicht zerstören kann. Im Labor wurden dabei folgende Feststellungen gemacht:

Es zeigte sich, dass die Mitochondrien der Hefezellen, wenn kein oder viel zu wenig Frataxin vorhanden ist, nach einiger Zeit nicht mehr funktionsfähig sind. Sie können keine Energie mehr produzieren und werden stillgelegt. Eine menschliche Zelle kann so nicht mehr überleben.

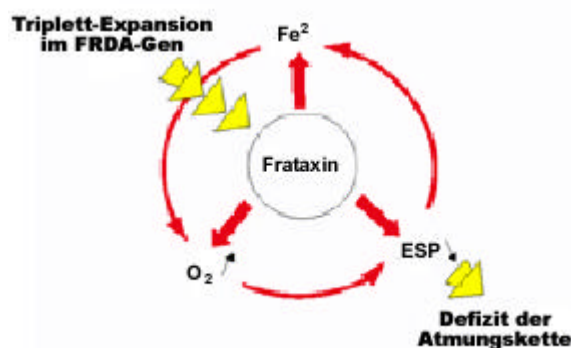


Weiters wurde beobachtet, dass die Mitochondrien der Hefezellen, bei denen kein Frataxin vorhanden ist, Eisen anreichern. Gewöhnlich wird Eisen hauptsächlich in den Mitochondrien verwertet. Es wird dort in Energie verwandelt oder es werden auch andere Produkte erzeugt (z.B. Häm).

Eisen wird also in die Mitochondrien aufgenommen und dort für diese Zwecke verwendet. Das nicht verwertete Eisen wird durch ein Transportsystem aus den Mitochondrien extrudiert. Wie sich gezeigt hat, wird bei Frataxinmangel das in die Mitochondrien eingebrachte Eisen teilweise für die normalen Zwecke verwendet, allerdings weniger effizient als im Normalfall.

Der Rest kann nicht extrudiert werden, sondern bleibt in den Mitochondrien blockiert. Während in den Mitochondrien immer mehr Eisen angereichert wird, registriert die übrige Zelle einen Eisenmangel, da sich der Mechanismus, der den Eisengehalt der Zelle regelt, außerhalb der Mitochondrien befindet. Eisen, das in die Mitochondrien gelangt, wird dort angereichert, während außerhalb der Mitochondrien nur wenig Eisen vorhanden ist. Die Zelle registriert diese Situation als Eisenmangel, absorbiert weiter Eisen aus der Umgebung und setzt so einen Teufelskreis in Gang. Dieser Zyklus hat schädliche Folgen für die Zelle, da die Mitochondrien sehr empfindlich sind.

Eisen gelangt in die Mitochondrien und wird dort verwertet, es muss jedoch auch gegen Sauerstoff und Freie Radikale geschützt werden. Sauerstoff kann mit einigen Bestandteilen der Mitochondrien reagieren und in einen reaktiven Sauerstoffkomplex umgewandelt werden. Dieser kann mit Eisen reagieren, falls Eisen in übermäßigen Mengen vorhanden ist und nicht gegen die Einwirkung geschützt wird. In der Folge kommt es zur Produktion größerer Mengen toxischer Freier Radikale, darunter Hydroxylradikal, das in den Mitochondrien alles zerstören kann.



Eine logische Schlussfolgerung wäre, dass die Aufgabe von Frataxin darin besteht, Eisen in den Mitochondrien vor der Reaktion mit Sauerstoff zu schützen, um in Folge nicht verwertetes Eisen wieder abzutransportieren.

Neueste Versuche haben gezeigt, dass Frataxin für den Abtransport von Eisen-Schwefel-Proteinen verantwortlich ist. Es bildet praktisch einen „Schubkarren“ dafür, was meine Annahme zum Teil bestätigt.

Wie wird die FA vererbt?

Die FA wird rezessiv vererbt. Damit eine rezessiv vererbte Krankheit in Erscheinung tritt, müssen beide Chromosomen eines Chromosomenpaares einen Fehler aufweisen. Ist nur ein Chromosom fehlerhaft, tritt die Krankheit nicht auf, kann jedoch weitervererbt werden. So ist es möglich, dass die FA über Generationen hinweg weitergegeben wird, ohne die Krankheit in Erscheinung treten zu lassen. Wenn dann zwei Träger ein Kind zeugen besteht eine 25% Chance (bei jedem Kind), dass es an FA erkrankt.

In den folgenden Grafiken sind alle Möglichkeiten der rezessiven Vererbung symbolisch dargestellt:

