

Aus dem Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration  
des Zentrums für Nervenheilkunde  
der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Rolfs

## Phenotypische Charakterisierung der Spinocerebellären Ataxie Typ 17 (SCA 17)

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von:  
Kathrin Brockmann  
geboren am 26.08.1981 in Nauen  
aus Rostock

Rostock 2008  
urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0050-2

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger  
Rembrandtstraße 16/17  
18057 Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Arndt Rolfs  
Albrecht-Kossel-Institut  
Universität Rostock  
Gehlsheimerstraße 20  
18147 Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Arndt Rolfs

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Wree  
Institut für Anatomie  
Universität Rostock  
Gertrudenstraße 9  
18055 Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Wree

3. Gutachter: Prof. Dr.med. Christine Klein  
Klinik für Neurologie  
Campus Lübeck  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

# Inhalt

1.	Einleitung .....	5
1.1.	Epidemiologie .....	7
1.2.	SCA Subtypen .....	7
1.3.	Klinische Manifestation der SCA 17 .....	14
1.4.	Differentialdiagnostische Abgrenzung SCA 17 .....	18
1.5.	Ätiologie.....	19
1.5.1.	TBP und die Transkription in der gesunden Bevölkerung.....	19
1.5.2.	Mutation im TBP.....	19
1.6.	Pathogenese.....	22
1.7.	Therapie.....	24
1.8.	Ziel der Studie .....	25
2.	Material und Methoden .....	26
2.1.	Stammbaum.....	26
2.2.	Patienten .....	29
2.3.	Genetische Untersuchung.....	29
2.4.	Anamnese .....	30
2.5.	Korrelation zwischen CAG/CAA Anzahl und Alter bei Erstmanifestation.....	30
2.6.	Klinische Untersuchung .....	31
2.7.	Apparative Zusatzbefunde.....	31
2.7.1.	Transcranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) .....	31
2.7.2.	Magnetresonanztomographie (MRT).....	31
2.7.3.	Evozierte Potentiale (EP) .....	31
2.7.4.	Elektroneurographie (ENG) .....	34
2.8.	Zuordnung morphologischer Befunde zur Symptomatik.....	35
3.	Ergebnisse .....	36
3.1.	Genetik .....	36
3.1.1.	Ergebnisse des genetischen Test .....	36
3.1.2.	Genetische familiäre Besonderheiten.....	37
3.2.	Epikrise.....	38
3.2.1.	Stammbäume der Familien.....	38
3.2.3.	Jetzige Anamnese .....	40
3.2.4.	Zusammenfassung Eigen-/Sozialanamnese .....	44

3.3. Klinisches Bild und Verlauf.....	45
3.3.1. Relation zwischen CAG/CAA Repeat Anzahl und Alter bei Erstmanifestation .....	45
3.3.2. Klinische Untersuchung Symptomatik bei Erkrankungsbeginn .....	47
3.3.3. Klinischer Verlauf.....	49
3.3.4. Nebenbefunde der körperlichen Untersuchung.....	51
3.4. Apparative Zusatzbefunde.....	52
3.4.1. Transcranielle Hirnparenchymsonographie (TCS) .....	53
3.4.2. Magnetresonanztomographie (MRT).....	53
3.4.3. Evozierte Potentiale (EP) .....	54
3.4.4. Elektroneurographie (ENG) .....	54
3.5. Zuordnung morphologischer Besonderheiten zu klinischer Symptomatik.....	57
3.5.1. Korrelation zwischen Degeneration der grauen Substanz und.....	58
Bewegungsstörungen .....	58
3.5.2. Korrelation zwischen Degeneration der grauen Substanz und.....	60
Neuropsychiatrischen Dysfunktionen .....	60
3.6. Patientenbeispiel.....	62
4. Diskussion der Ergebnisse .....	64
5. Zusammenfassung.....	73
6. Literaturverzeichnis.....	75
7. Anhang .....	82
8. Thesen der vorliegenden Arbeit .....	100

Abkürzungsverzeichnis  
Danksagung  
Lebenslauf der Antragstellerin  
Erklärung der Antragstellerin

## 1. Einleitung

Die autosomal dominant vererbten cerebellären Ataxien (ADCA) werden entsprechend genetischer Nomenklatur als spinocerebelläre Ataxien (SCA) bezeichnet und stellen eine komplexe Gruppe unter den erblich bedingten neurodegenerativen Erkrankungen dar.

Allen gemeinsam ist eine progressive Degeneration in Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark (Nakamura et al., 2001).

Derzeit sind insgesamt 27 unterschiedliche Formen von SCAs beschrieben (Manto 2005). Diese werden gemäß molekulargenetischer Kriterien klassifiziert, wobei die Einteilung entsprechend der Reihenfolge der Erstbeschreibung der als ursächlich angesehenen Gene vorgenommen wird (Lasek et al., 2006). Eine ältere Klassifikation aus dem Jahr 1993 nach Harding geht von der klinischen Symptomatik aus und unterteilt in 3 Gruppen, je nach Präsenz zusätzlicher Symptome, die neben der Ataxie zu beobachten sind. Dabei ergeben sich folgende 3 Gruppierungen: ADCA I wird diagnostiziert, wenn nicht-cerebelläre (pyramidale/extrapramidale) Pathologien bestehen. Lassen sich Retinopathien nachweisen, wird diese Unterform den ADCA II zugeordnet. Das gänzliche Fehlen zusätzlicher Nebenfunde wird als ADCA III typisiert.

Für sechs Subformen der spinocerebellären Ataxien (SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7 und SCA 17), den Morbus Huntigton, die ebenfalls dominant vererbte Ataxieform Dentatorubrale-Pallidolysische Atrophie (DRPLA) und die Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) sind ätiologisch Expansionen von CAG Trinukleotid Repeats im Genom nachgewiesen und machen damit eine genetische Routinediagnostik möglich und sinnvoll. Diese erweiterten CAG Wiederholungen codieren Polyglutamine (Poly-Q) in einer Reihe von verschiedenen Proteinen.

Bei Familien mit Fällen von SCA 17 in Japan, Deutschland und Belgien werden Polyglutamin Expansionen in dem Transkriptionsfaktor TATA-Binding-Protein (TBP) gefunden, ausgehend von einer erweiterten CAG Wiederholung im TBP Gen (Rolfs et al., 2003).

Diverse Studien zeigen, dass sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Länge der CAG Wiederholungssequenz und dem zeitlichen Auftreten erster Symptome sowie der Progredienz des Krankheitsverlaufes herstellen lässt. Dabei ist von einer negativen Korrelation hinsichtlich der CAG Repeat Anzahl und dem Alter auszugehen. Je größer die nachzuweisende Trinukleotid Expansion ist, desto jünger erscheint das Erstmanifestationsalter der Patienten (Nakamura et al., 2001, W.M.C. van Roon-Mom et al., 2005, Rolfs et al., 2003, Schöls et al., 2004).

Aktuell bleiben der molekulare Mechanismus und die Pathogenese, welche zu der neuronalen Degeneration und Gliosebildung bei den spinocerebellären Ataxien führen, trotz intensiver Forschung zum großen Teil unklar und unverstanden (Nakamura et al., 2001, Schöls et al., 2004, Johann M. Hagenah 2003).

Klinisch imponieren die SCAs vor allem aufgrund cerebellärer Atrophie mit Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus und Intentionstremor. Daneben finden sich häufig extrapyramidale Bewegungsstörungen (Schöls et al., 2000) und psychiatrische Symptome. Dabei sind jedoch Unterschiede in Auftreten und Ausprägung zwischen den einzelnen Subtypen der dominant hereditären Ataxien zu beobachten.

Therapeutisch sind zurzeit noch keine Optionen verfügbar, die den neuronalen Zelltod und damit den Zeitpunkt für die Manifestation von Symptomen vermeiden oder günstig beeinflussen könnten. Es steht lediglich die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Diese Arbeit befasst sich im Speziellen mit der SCA 17, mit dem Ziel, klinische Merkmale und Besonderheiten aufzuzeigen.

## 1.1. Epidemiologie

Generell muss man anmerken, dass sich die epidemiologischen Daten der Spinocerebellären Ataxien auf einige wenige Studien beschränken und diese in Abhängigkeit von Ätiologie und Genetik auch stark variieren. Zudem scheint es regionale geographische Unterschiede in Häufigkeit und Ausprägung der einzelnen Subtypen zu geben (Schöls et al. 2004), die teilweise wahrscheinlich auf einem „Gründer-Effekt“ (genetische Abweichung einer isolierten Population) basieren.

Insgesamt wird die Prävalenz der SCAs zurzeit mit 3:100 000 angegeben, wobei die Frequenz aufgrund eventuell nicht erkannter milder Verlaufsformen höher einzuschätzen ist (Wolters et al. 2005, Zimprich 2006).

Die SCA 3 oder auch Machado-Joseph-Erkrankung wird in Europa als der häufigste Subtyp angesehen. Für andere Formen wie die SCA 1, SCA 2, SCA 6, SCA 7 und SCA 8 wird in der Literatur eine Prävalenz von 2% angegeben. Zu den seltenen Ataxieformen mit einer Prävalenz von 1% werden die SCA 14 und SCA 17 gezählt (Schöls et al. 2004, Zimprich 2006).

## 1.2. SCA Subtypen

Die einzelnen SCA Subtypen lassen sich nicht nur im Hinblick auf den defekten Genort unterscheiden, sondern weisen auch verschiedene, z.T. sehr spezifische, klinische Merkmale und Besonderheiten auf. Im Folgenden soll daher ein kurzer Abriss über die einzelnen Unterformen erfolgen, Tabelle 1 gibt vorab einen zusammenfassenden Überblick.

## SCA Subtypen im Überblick

Subtyp	Gen, Genprodukt	Lokus	Durchschnittsalter bei Erstmanifestation (Spannweite) in Jahren	charakteristische klinische Merkmale	CT oder MRT Befunde	Kommentar
SCA 1	SCA 1, Ataxin 1	6p23	37 (4 74)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, langsame Sakkaden, Ophthalmoplegie, Spastik, PNP	OPCA	
SCA 2	SCA 2, Ataxin 2	12q24	32 (1 65)	Ataxie, Dysarthrie, langsame Sakkaden, Hyporeflexie, Demenz, Parkinsonismus	OPCA, spinale Atrophie	
SCA 3	MJD, Ataxin 3	14q24.3 q31	36 (5 70)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Diplopie, faziolinguale Faszikulationen, Dystonie, Parkinsonismus, restless legs, PNP Beginn<35 Jahre Ataxie + Spastik Beginn>45 Jahre Ataxie + PNP	OPCA, 4. Ventrikel vergrößert	Machado Joseph Erkrankung, häufigster Subtyp
SCA 4	Q9H7K4, Puratrophin 1	16q22.1	(19 72)	Ataxie, Dysarthrie, sensorische axonale Neuropathie, Pyramidenbahnzeichen	CA	Familien in USA, Japan, Deutschland
SCA 5	SCA5, Beta III Spectrin	11p11 q11	30 (10 68)	“reine” Ataxie, Dysarthrie, normale Lebenserwartung	CA	Familien in USA, Deutschland
SCA 6	SCA 6, Ca Kanal CACNA1A	19p13	52 (30 71)	“reine” Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Diplopie, Pyramidenbahnzeichen, normale Lebenserwartung	CA	
SCA 7	SCA 7, Ataxin 7	3p21.1 p12	35 (0 75)	Ataxie, Dysarthrie, Visusverlust aufgrund Retinopathia pigmentosa, langsame Sakkaden, Pyramidenbahnzeichen	OPCA	
SCA 8	SCA 8, Kelch like 1	13q21	40 (1 73)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Tremor	CA	
SCA 10	SCA 10, Ataxin 10	22q13	36 (26 45)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Epilepsie	CA	alle Familien mexikanischen Ursprungs
SCA 11	SCA 11	15q14 q21.3	25 (15 43)	“reine” Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, normale Lebenserwartung	CA	eine Britische Familie
SCA 12	SCA 12	5q31 q33	35 (8 55)	Ataxie, Nystagmus, Tremor, Bradykinesie, Hyperreflexie	CA, cerebrale Atrophie	
SCA 13	SCA 13	19q13.3 q13.4	Kindheit (<1 45)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Hyperreflexie, mentale + motorische Retardierung, langsame Progression	OPCA	eine Französische Familie
SCA 14	SCA 14, PKCy Proteinkinase	19q13.4 qter	27 (12 42)	Ataxie, Kopftremor oder Myoklonus	CA (Vermis)	



SCA 15		3p24.2 pter	26 (10 50)	“reine” Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, normale Lebenserwartung	CA (Vermis)	eine Australische Familie
SCA 16	SCA 16	8q22.1 q24.1	40 (20 66)	“reine” Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, normale Lebenserwartung	CA	eine Japanische Familie
SCA 17	TBP, TATA Box Binding Protein	6q27	33 (6 48)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Demenz, langsame Sakkaden, Epilepsie, Hyperreflexie, Akinese, Dystonie, Chorea, Psychosen	CA, allgemeine Hirnatrophie	
SCA 18	SCA 18	7q22 q32	15 (12 25)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, sensorisch motorische axonale Neuropathie	CA	eine Irisch Amerikanische Familie
SCA 19	SCA 19	1p21 q21	34 (11 45)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, kognitive Beeinträchtigung, Myoklonus, Tremor	CA, cerebrale Atrophie	gleicher Genlokus wie SCA22
SCA 21	SCA 21	7p21 15	18 (7 30)	Ataxie, Dysarthrie, Akinese, Rigidity, Tremor, kognitive Defizite	CA	eine Französische Familie
SCA 22	SCA 22	1p21 q23	(10 46)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Hyporeflexie, langsame Progression	CA	gleicher Genlokus wie SCA19
SCA 23	SCA 23	20p13 12.3	>40 (43 56)	isolierte Ataxie, Dysarthrie, langsame Progredienz	CA, cerebrale Atrophie	eine Holländische Familie
SCA 24	unbekannt	1p36	unbekannt	Ataxie, schnelle Sakkaden, Pyramidenbahn zeichen, axonale PNP, Myoklonus	unbekannt	autosomal rezessiver Erbgang
SCA 25	SCA 25	2p15 21	(1 39)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, sensorische Neuropathie	CA	eine Französische Familie
SCA 26	SCA 26	19p13.3	42 (26 60)	isolierte Ataxie, Dysarthrie, langsame Progredienz	CA	eine Norwegische Familie, ähnlicher Genlokus wie SCA6
SCA 27	FGF 14, Fibroblasten wachstums faktor 14	13q34	(15 21)	Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, hochfrequenter Tremor beider Hände, kognitive Defizite, aggressive Ausbrüche, Depressionen	CA	

**Tab. 1: Überblick der einzelnen SCA Subtypen**

CA = cerebelläre Atrophie; OPCA = olivopontocerebelläre Atrophie; PNP = Polyneuropathie

Tabelle erstellt unter Zuhilfenahme der Daten von L. Schöls 2004.

### SCA 1

Der Ort des defekten Gens befindet sich auf dem Chromosom 6p23. Als Genprodukt wird das Ataxin 1 angesehen. Klinisch bietet diese Unterform eine hohe Variabilität und beinhaltet neben einer Gang-, Stand- und Gliedmaßenataxie sowie Dysarthrie besonders okulomotorische Pathologien wie sakkadierte Blickfolgebewegungen und einen gesteigerten optokinetischen Nystagmus. Häufig lassen sich auch Pyramidenbahnzeichen wie Hyperreflexie und Spastik beobachten. Mit fortschreitendem Verlauf kommen Ophthalmoparesen und verlangsamte Sakkaden als Hinweis auf eine pontine Genese, aber auch choreatiforme Bewegungsstörungen hinzu. Im Gegensatz zu anderen Formen der SCAs scheint hier keine starke Progredienz bezüglich einer sich eventuell diskret entwickelnden Demenz vorzuliegen (Bürk et al., 2003).

### SCA 2

Ataxin 2 wird als Genprodukt des sich auf Chromosom 12q24 befindenden defekten Gens beschrieben. Als typische klinische Merkmale lassen sich langsame sakkadierte Blickfolgebewegungen, Hyporeflexie und Tremor bemerken (Giunti et al., 1998). Einige wenige Patienten, insbesondere jene mit einer geringen CAG Repeat Expansion, werden anfangs häufig unter der Diagnose eines „familiären Parkinson“, ohne Zeichen einer cerebellären Dysfunktion (Shan et al., 2001), geführt.

### SCA 3

Die SCA 3 mit einer Genmutation auf Chromosom 14q ist auch als Machado-Joseph Disease (MJD) bekannt und stellt in den meisten ethnischen Bevölkerungsgruppen den häufigsten Subtyp unter den spinocerebellären Ataxien dar. Der Name Machado-Joseph Erkrankung geht auf zwei portugiesische Familien zurück, bei denen 1970 erstmals typische Symptome beschrieben werden. Aktuelle Daten belegen, dass diese Form der SCAs auch heute als der häufigste Subtyp in der portugiesischen Bevölkerung angesehen werden muss. Klinisch ähnelt sie sehr der SCA 1 und manifestiert sich mit einer variablen neurodegenerativen Symptomatik, besonders jedoch mit cerebellärer Ataxie. Häufig werden auch parkinsonoide Merkmale (Tuite et al. 1995) sowie Symptome, die an ein restless-legs Syndrom denken lassen, beschrieben (Schöls et al. 1998). Faziolinguale wellenförmige Muskelkontraktionen (Myokomien), Faszikulationen, Polyneuropathie sowie distal betonte Muskelatrophien scheinen ebenfalls charakteristisch für die SCA 3 (Lima et Coutinho 1980).

#### SCA 4 / SCA 18 / SCA 25

Diese 3 Subtypen stellen seltene Unterformen der ADCA dar und sind neben der Ataxie insbesondere durch eine sensorische Polyneuropathie gekennzeichnet (Hellenbroich et al. 2006).

#### SCA 5 / SCA 6 / SCA 11 / SCA 15 / SCA 16 / SCA 22 / SCA 23 / SCA 26

Diese Unterformen werden allesamt als „reine Ataxien“ mit primär cerebellärer Symptomatik bezeichnet und weisen keine weiteren charakteristischen Nebenfunde auf. Sie zeigen meist einen milden Verlauf die Progression betreffend.

#### SCA 6

Diese Subform wird oft als „reine cerebelläre Ataxie“ bezeichnet. In Assoziation dazu lassen sich im MRT sowie in postmortalen Studien lediglich Atrophien im Bereich des Kleinhirns nachweisen (Schöls et al. 2004). Nebenfundlich erkennt man bei einigen Patienten klinisch dennoch diskrete Pathologien wie Dystonie, Bradykinese, Spastik oder periphere Neuropathie (Schöls et al. 1998). Ungefähr zwei Drittel der Patienten weisen erst jenseits des 50. Lebensjahres erste Symptome auf, der Verlauf ist zwar progredient, jedoch milde und nicht lebenslimitierend, da die Hirnstammfunktionen nicht beeinträchtigt werden.

#### SCA 7

Charakteristisches Merkmal der SCA 7 ist neben einer Ataxie der Verlust des Sehvermögens durch eine Netzhautdegeneration (Retinopathia pigmentosa) im Bereich der Makula. Besonders bei sich früh manifestierenden Formen kann der visuelle Verlust im Vordergrund stehen und der Ataxiesymptomatik bis zu neun Jahren vorausgehen. Dabei zeigt sich zuerst eine Dysfunktion im Farbsehen, insbesondere der blau-gelben-Axe (McLaughlin ME et Dryja TP 2002; Schöls et al. 2004). Im Gegensatz dazu ist bei der sich spät manifestierenden Form die Ataxie erstes Symptom, Jahre später lässt sich dann ein Sehverlust nachweisen. Die pathologischen CAG Repeats der SCA 7 weisen eine hohe meiotische Instabilität auf, was sich in einem ausgeprägten Antizipationsphänomen beobachten lässt. Es sind sogar Fälle beschrieben, bei denen Kinder noch vor ihren Eltern klinisch erkrankt sind (Schöls et al. 2004).

## SCA 8

Der SCA 8 liegt eine CTG Repeat Expansion zugrunde. Diskussionsbedarf besteht hinsichtlich der CTG Repeat Anzahl, die als pathologisch angesehen werden kann. Die Repeat Länge, welche am häufigsten mit einer Ataxie assoziiert ist, reicht von 80 bis 250. Es sind jedoch auch einzelne Kasuistiken beschrieben, bei denen unter einer CTG Repeat Anzahl zwischen 71 und 1300 Ataxien zu beobachten sind (<http://www.geneclinics.org/profiles/sca8/index.html>). Einig ist man sich darüber, dass unterhalb einer Repeat Länge von 100 eine geringere Penetranz im Vererbungsmodus besteht. Klinisch charakteristisch sind eine skandierend imponierende Dysarthrie sowie cerebelläre Ataxie. Insgesamt ist von einer langsamen Progression der Symptomatik auszugehen, eine Limitierung der Lebenserwartung wird nicht beschrieben.

## SCA 10

Neben cerebellären Symptomen in Form von Ataxie und Dysarthrie richtet sich das Augenmerk bei der SCA 10 besonders auf epileptische Anfälle (Grewal et al. 2002). Epidemiologisch scheint diese seltene Form auch regionale Unterschiede aufzuweisen. So sind bisher lediglich Familien aus Mexiko (Grewal et al. 1998; Matsuura et al. 1999) und Brasilien (Teive et al. 2004) beschrieben.

## SCA 12

Als markantes Merkmal der SCA 12 ist neben Ataxie und Nystagmus ein Tremor zu nennen, der typischerweise bei Erkrankungsbeginn auftritt, anfangs die oberen Extremitäten und später den Kopf betrifft (O'Hearn et al. 2001).

## SCA 13

Herman-Bert, et al. beschreibt 2000 eine französische Familie, in der acht Mitglieder an SCA 13 erkrankt sind. Klinisch fallen eine bereits in der Kindheit beginnende, langsam progredient verlaufende Ataxie und Dysarthrie sowie eine mentale Retardierung auf.

## SCA 14

Auch bei dieser Form findet sich ein früh beginnender, dennoch langsam voran schreitender Krankheitsbeginn. Neben cerebellären Dysfunktionen seien insbesondere Myoklonus (Yamashita et al. 2000) und ein Tremor des Kopfes (Stevanin et al. 2004) zu nennen.

### SCA 17

Ursächlich liegt der SCA 17 eine CAG/CAA Repeat Expansion in dem den Transkriptionsfaktor TBP codierenden Gen zugrunde. Klinisch stehen zu Beginn Ataxie und/oder Demenz im Vordergrund. Daneben lassen sich im weiteren Krankheitsverlauf häufig Hyperreflexie, Spastik und dystone Bewegungsstörungen beobachten. Besonders charakteristisch für die SCA 17 sind choreatiforme Hyperkinesien ähnlich dem Morbus Huntington, paranoide Psychosen oder auch Epilepsien, sodass sich aufgrund der komplexen phenotypischen Ausbildung und Variabilität differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben können. Neben einem progredienten Verlauf ist in Bezug auf den Vererbungsmodus das Phänomen der Antizipation beschrieben (Maltecca et al. 2003).

### SCA 19 / SCA 22

Diese beiden Unterformen weisen genetisch offensichtlich den gleichen Genlokus auf. Dieser ist auf Chromosom 1p21-q21 für die SCA 19 bzw. 1p21-q23 für die SCA 22 beschrieben (Schelhaas et al. 2004). Klinisch machen sie durch typisch cerebelläre Dysfunktionen wie Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus aufmerksam.

### SCA 24

Die SCA 24 scheint einem autosomal rezessiven Erbgang zu folgen (Van de Warrenburg et al. 2005). Es zeigt sich eine spät beginnende Ataxie in Kombination mit schnellen Sakkaden. Zusätzlich lassen sich Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien und axonale Polyneuropathien erkennen (Schwartz et al. 2002).

### SCA 27

Die Mutation im Gen, was den Fibroblastenwachstumsfaktor 14 (FGF 14) codiert und auf Chromosom 13q34 zu finden ist, manifestiert sich als SCA 27. Die betroffenen Patienten werden insbesondere im Jugendalter durch einen hochfrequenten Tremor mit niedriger Amplitude beider Hände auffällig. Dieser Tremor exazerbiert besonders durch emotionalen Stress sowie physikalische Anstrengungen (Van Swieten et al. 2003). Daneben finden sich klinisch Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, kognitive Defizite und psychische Abweichungen wie Aggressivität und Demenz (Dalski et al. 2005).

### 1.3. Klinische Manifestation der SCA 17

Klinisch zeichnet sich die Spinocerebelläre Ataxie Typ 17 durch eine phenotypische Heterogenität ihre Symptomatik betreffend aus, was es oft schwierig macht, diese Erkrankung anhand ihrer Klinik dem richtigen Formenkreis zuzuordnen. Umso wichtiger erscheint es, klinische Merkmale und Besonderheiten sowie Differentialdiagnosen der SCA 17 heraus zu filtern, die den einzelnen dann bei gegebener Konstellation und Kasuistik an diese Erkrankung denken lassen.

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten stehen drei große funktionelle Symptomenkomplexe im Vordergrund. Dies sind zum einen cerebelläre Dysfunktionen in Form von Ataxie, Nystagmus, sakkadierten Blickfolgebewegungen, Dysarthrie mit ataktisch skandierend imponierender Sprache, Dysdiadochokinese sowie Dysmetrie und Intentionstremor in den Zeigeversuchen (Rolfs et al., 2003). Daneben sind bei der SCA 17 besonders psychiatrische, psychopathologische und neuropsychologische Abweichungen zu beobachten, was diese Erkrankung von den anderen SCA Subtypen unterscheidet.

Aus psychiatrischer Sicht erscheinen bipolare Psychosen mit Depression oder Manie und paranoide Angststörungen erwähnenswert. Psychopathologisch imponieren eine sich progredient entwickelnde Demenz (Kock 2006) sowie Affektinkontinenz/Affektlabilität. Apraktische Störungen sind Ausdruck neuropsychologischer Funktionsverluste.

Des Weiteren werden bei der SCA 17 häufig extrapyramidale Bewegungsstörungen (Hernandez et al., 2003; Nakamura et al., 2001; Kock 2006) beobachtet, die Ausdruck einer Dysfunktion der Basalganglien sind. Hier seien insbesondere choreatiforme Hyperkinesen (Toyoshima et al., 2004), Dystonie (Hagenah et al., 2004), auch mit fokaler Akzentuierung wie Blepharospasmus, Torticollis, Fußdystonie und „writer’s hand“ (Rolfs et al., 2003), Spastik (Koide et al., 1999; Hagenah et al., 2003) und Parkinson-Merkmale (Salvatore et al., 2005) genannt.

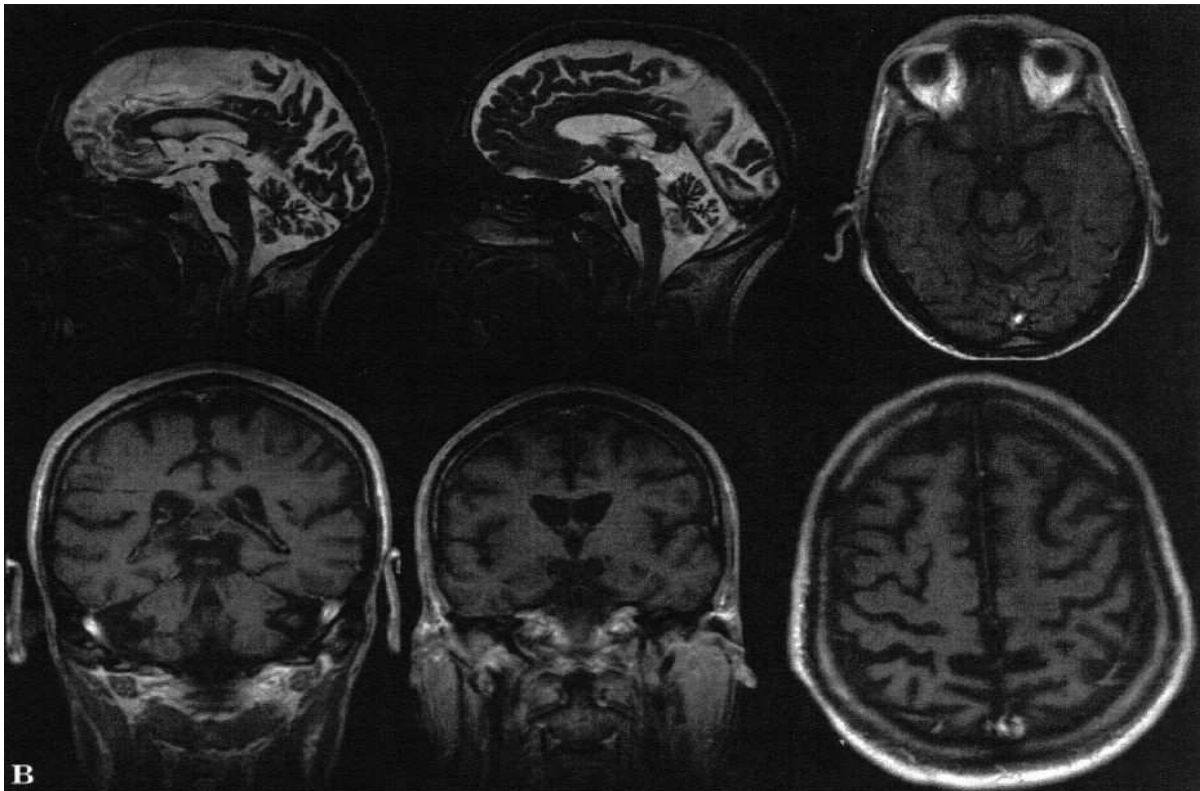
Einige Autoren (De Michele et al., 2003; Maltecca et al., 2003; Rolfs et al., 2003; Schöls et al., 2004) beschreiben bei Patienten mit SCA 17 neben der oben aufgeführten Symptomatik auch Formen von Epilepsie.

Aktuelle Studien belegen, dass sich im Rahmen dieser Erkrankung Dysfunktionen im Bereich der Okulomotorik erkennen lassen. Es finden sich Beeinträchtigungen der langsamen Blickfolgebewegungen sowie gesteigerte Vestibulookularreflexe (Mariotti et al., 2007).

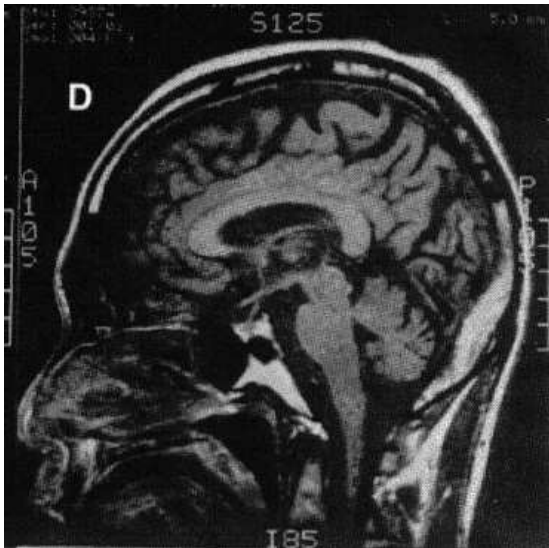
Das Alter bei Manifestation erster Symptome ist sehr variabel und wird in einer Arbeit um die Gruppe von L. Schöls (2004) von sechs bis achtundvierzig Jahren angegeben, wobei anfangs insbesondere Ataxie und Demenz zu beobachten sind. Generell ist jedoch mit dem Auftreten erster klinischer Krankheitsmerkmale im frühen mittleren Lebensalter zu rechnen (W.M.C. van Roon-Mom et al., 2005). Vergleicht man die Daten vieler Publikationen lässt sich sagen, dass eine negative lineare Korrelation zwischen der Anzahl pathologisch verlängerter CAG/CAA Sequenzen im TBP Gen und dem Alter bei Erstmanifestation klinischer Symptome besteht (Fujigasaki et al., 2001; Nakamura et al., 2001; Zühlke et al., 2001; Hagenah et al., 2003; Rolfs et al., 2003; Bruni et al., 2004).

Von einem progressiven Verlauf über mehrere Jahrzehnte mit steter Verschlechterung der Symptomatik ist auszugehen.

Zusätzlich zu diesen klinischen Merkmalen lassen sich signifikante morphologische Veränderungen in der Bildgebung nachweisen. Generell ist eine diffuse cortikale und insbesondere cerebelläre Atrophie zu beobachten (Nakamura et al., 2001; Stevanin et al., 2005), wie in den Abbildungen 1 und 2 zu erkennen.



**Abb. 1. MRT Bilder des Kopfes eines Patienten mit diffuser cortikaler und cerebellärer Atrophie (Rolfs et al., 2003).**



**Abb. 2. MRT Bilder des Kopfes eines Patienten mit diffuser kortikaler und cerebellärer Atrophie. T1 gewichteter Sagittalschnitt (Nakamura et al., 2001).**

In Assoziation zu den einzelnen Bewegungsstörungen zeigen sich im MRT Atrophien der grauen Substanz in Kleinhirn und Basalganglien. Im Gegensatz dazu lassen sich die psychiatrischen Symptome mit einer Degeneration im frontoparietalen Cortex, Cuneus, Cingulum und Nucleus Accumbens erklären, wobei aufgrund einer hohen Korrelation zwischen dem klinisch erhobenen Mini Mental Status (MMSE) und der Atrophie im Nucleus Accumbens insbesondere diesem eine essentielle Rolle bei der Entwicklung der Demenz zu zukommen scheint (Lasek et al., 2006).

Die Arbeitsgruppe um A. Wolters zeigt erste Ergebnisse im Bereich der Transcraniellen Hirnparenchym Sonographie (TCS). Dabei ergeben sich Erweiterungen im vierten Ventrikel, Hyperechogenitäten im Bereich der Basalganglien sowie eine Hypoechogenität der Hirnstammraphe (Wolters et al., 2005).

Positronen-, Emmisionscomputertomographien (PET) mit  $^{18}\text{F}$ -Flour-Deoxyglucose zur Beschreibung funktioneller Pathologien ergeben für andere Subtypen der SCAs eine verringerte Glucose Utilisation in Cerebellum, Hirnstamm, Cortex und Basalganglien (Schöls et al., 2004). Ähnliche Untersuchungen für Patienten mit SCA 17 sind zurzeit durch L. Schöls und Kollegen in Arbeit und lassen auf baldige Ergebnisse sowie neue Erkenntnisse für diesen Typ der hereditären Ataxien hoffen.



Makroskopische postmortale Untersuchungen von SCA 17 Patienten ergeben Atrophien im Bereich von Großhirnrinde (frontal und temporal), Kleinhirn, Hirnstamm, Substantia Nigra, Nucleus Caudatus und Putamen (Striatum).

Mikroskopisch zeigt sich in diesen Bereichen ein Untergang an Neuronen mit Umbauvorgängen in Form von Gliose. Im Kleinhirn ist besonders ein Verlust von Purkinje-Zellen zu beobachten (Nakamura et al., 2001; Rolfs et al., 2003).

Eine Reihe von Autoren (Nakamura et al., 2001; Rolfs et al., 2003; W.M.C. van Roon-Mom 2005) beschreibt bei postmortalen immunhistochemischen Untersuchungen intranukleäre Einschlusskörperchen, die eine Reaktion mit spezifischen Antikörpern wie anti-TBP, anti-Ubiquitin und 1C2 (Polyglutamin-Antikörper) zeigen (siehe diesbezüglich auch Abbildung 6 in Kapitel 1.6.). Die Arbeitsgruppen um Rolfs (2003) und Schöls (2004) gehen davon aus, dass diese Einschlusskörperchen genau in den durch Degeneration gekennzeichneten Hirnarealen (cerebellärer Cortex, Frontallappen des Cerebrums, Ponsbasis und Thalamus) zu finden sind, während vergleichbare Untersuchungen bei Patienten ohne neurologische Erkrankung keine Immunreaktionen mit anti-TBP oder 1C2 zeigen.

## 1.4. Differentialdiagnostische Abgrenzung SCA 17

Aufgrund der sehr heterogenen Ausprägung bezüglich des klinischen Phenotyps besteht oft eine Überlappung der Symptomatik mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die bei der Einordnung des Krankheitsbildes beachtet werden sollten bzw. die den einzelnen auch an die Möglichkeit einer vorliegenden SCA 17 denken lassen müssen.

Die Arbeitsgruppe um P. Bauer (2004) beschreibt Untersuchungen und genetische Tests von Betroffenen, die eine klinische Symptomatik ähnlich der des Morbus Huntington aufweisen. Dabei ergibt sich für neun Patienten eine CAG Trinukleotid Verlängerung im TBP Gen und es wird die Diagnose SCA 17 gestellt. Der Huntington Erkrankung, welche auch einem dominanten Erbgang folgt, liegt ebenfalls eine pathologisch verlängerte CAG Trinukleotid Sequenz zugrunde, hier im Huntingtin Gen lokalisiert. Als Genprodukt lassen sich Polyglutamin Expansionen im Huntingtin Protein nachweisen. Charakteristische klinische Merkmale des Morbus Huntington, die meist zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr in Erscheinung treten, sind choreatiforme Bewegungsstörungen, Dysarthrie, Demenz und Persönlichkeitsveränderungen.

Die Ergebnisse von Bauer (2004) stimmen mit denen von Stevanin und Kollegen (2003) exakt überein, die erstmalig Repeat Expansionen im TBP Gen bei Patienten mit einer klinisch gleich dem Morbus Huntington imponierenden Symptomatik nachweisen können.

Andere Autoren (Salvatore et al., 2005; Wu YR et al., 2004) beschreiben SCA 17 Patienten, bei denen vornehmlich ein dem Morbus Parkinson ähnlicher Phenotyp zu beobachten ist, der sich unter einer Therapie mit Levodopa bessern lässt.

Fokale Dystonien können ebenfalls auf das Vorliegen einer SCA 17 Erkrankung hinweisen. Drei SCA 17 Patienten der Lübecker Arbeitsgruppe um J. Hagenah (2003) weisen dystone Bewegungsstörungen in Form von Tortikollis, „writer’s hand“ (durch Schreiben ausgelöste unwillkürliche dystone Bewegungen der Hand) sowie fokale Dystonien des Fußes auf.

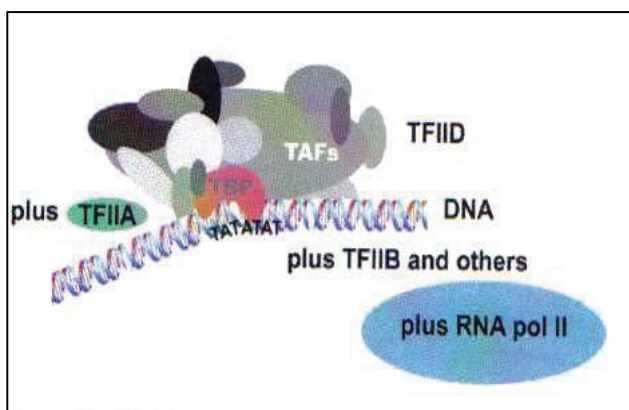
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Differentialdiagnosen der SCA 17 aufgrund deren großer klinischer Variabilität ein buntes Feld an Erkrankungen ergeben, wobei insbesondere eine Demenz und andere psychiatrische Symptome sowie Merkmale der Huntington Erkrankung, des Morbus Parkinson, dystone Bewegungsstörungen und alle Formen der Ataxie an das Vorliegen einer Spinocerebellären Ataxie Typ 17 denken lassen sollten.

## 1.5. Ätiologie

### 1.5.1. TBP und die Transkription in der gesunden Bevölkerung

TBP (TATA-Binding-Protein) stellt einen allgemeinen Transkriptionsfaktor dar und spielt bei der Einleitung der Transkription eine entscheidende Rolle. Dabei interagiert TBP mit TATA-binding-protein-associated-Faktoren (TAFs) und bildet so den Transkriptionsfaktor IID (TFIID), welcher wiederum an die TATA-Box eines Promotors der DNA bindet (Roeder, 1991). Die TATA-Box ist eine A-T-reiche Sequenz der DNA, welche ungefähr 25 Nukleotide von der Startposition der Transkription entfernt lokalisiert ist (Martinez et al., 1995). Der TFIID-Komplex befähigt nun die RNA Polymerase, an der DNA in korrekter Position zu binden und die Transkription zu beginnen, siehe Abbildung 3.

Es ist derzeit allgemein anerkannt, dass dem TBP sowohl bei der Transkription durch die Polymerase I (Synthese ribosomaler RNA) und Polymerase II (Synthese von Messenger RNA) als auch bei der Transkription durch die Polymerase III (Synthese von Transfer RNA) eine wichtige Rolle zukommt (W.M.C. van Roon-Mom et al., 2005).



**Abb. 3. Vereinfachte Darstellung des TFIID während der Transkription. TBP befindet sich innerhalb des TFIID Komplexes, bindet an die TATA Box eines Promotors und befähigt mithilfe von TFIIA und TFIIB die RNA Polymerase II, an die DNA zu binden und die Transkription zu beginnen (van Roon-Mom et al., 2005).**

### 1.5.2. Mutation im TBP

Als Ursache der SCA 17 wird eine verlängerte Polyglutamin Sequenz im TATA-Binding-Protein (TBP) angenommen. Dies wird auf eine Mutation in Form einer instabilen CAG/CAA Trinukleotid Expansion im codierenden Gen zurück geführt. Die Arbeitsgruppe um Zühlke (2003a) gibt das Chromosom 6q27 als Ort für das defekte TBP Gen an.

Im Gen des Wildtyp TBP der gesunden Bevölkerung hat man eine CAG Wiederholungssequenz gefunden, die von 29 bis 42 Repeats reicht. Diese CAG Repeats werden an verschiedenen Lokalisationen durch ein CAA Triplet unterbrochen. Man nimmt an, dass dies zur Stabilisierung der CAG Repeat Sequenz dient, wobei der Polyglutamin codierende DNA Abschnitt in fünf Regionen unterteilt werden kann:  $(CAG)_3 (CAA)_3 / (CAG)_n / CAA CAG CAA / (CAG)_n / CAA CAG$  (Zühlke et al., 2003a; van Roon-Mom et al., 2005), siehe Abbildung 4. Des Weiteren ist aufgefallen, dass es in einigen Kasuistiken zu einem Verlust bzw. einer Mutation im unterbrechenden CAA Triplet kommt, was zu einer Instabilität des Gens führt und damit die Expansion der CAG Sequenz begünstigt.

Aktuell geht man davon aus, dass 29 bis 42 Wiederholungen als Norm angesehen werden können, wohingegen ab einer Repeat Sequenz von 43 und darüber familiäre und sporadische Ataxien zu beobachten sind.

Die meisten zurzeit bekannten Patienten sind heterozygot für die expansiven CAG Triplets. Zühlke (2003a) jedoch beschreibt einen Kasus, bei dem eine Patientin homozygot für die pathologische CAG Sequenz ist und phenotypisch eine besonders stark ausgeprägte Symptomatik bietet. Ein früherer Erkrankungsbeginn im Vergleich zu heterozygoten Genträgern scheint jedoch ausgeschlossen.

<u><i>CAG(3)CAA(3)</i></u>	<u><i>CAG(n)</i></u>	<u><i>CAA CAG CAA</i></u>	<u><i>CAG(n)</i></u>	<u><i>CAA CAG</i></u>
<i>Region 1</i>	<i>Region 2</i>	<i>Region 3</i>	<i>Region 4</i>	<i>Region 5</i>

**Abb. 4. Schematische Darstellung der CAG/CAA Triplets im Gen des TBP Wildtyps (nach van Roon-Mom et al., 2005).**

#### TBP und SCA 17

CAG Trinukleotid Expansionen werden als auslösende Ursache bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen angesehen (Cummings und Zoghbi, 2000).

Dabei wird durch Translation die CAG Wiederholung des Gens in eine Polyglutamin Sequenz in diversen Proteinen überführt.

Mehrere Studien berichten in den letzten Jahren über familiäre Fälle mit einer Polyglutamin Expansion im TBP (Fujigasaki et al., 2001; Nakamura et al., 2001; Zühlke et al., 2003a; Rolfs et al., 2003).

2001 beschreiben Nakamura und Kollegen in Japan Stammbäume, bei denen der autosomal dominant vererbten SCA ätiologisch eine Polyglutamin Sequenz im TBP zugrunde liegt und legen dies als eine neue Form der SCA fest, die SCA 17. Die lange Polyglutamin-domäne ist im N-Terminus des TBP lokalisiert, welches die Bindungsaktivität für die DNA im C-Terminus des Proteins reguliert.

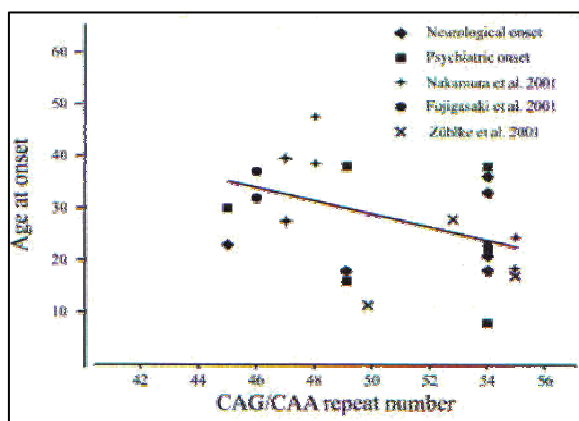
Die meisten familiären Fälle der SCA 17 werden seitdem in Europa und Japan beschrieben, wobei die unterschiedlichen Familien auch unterschiedliche Genotypen aufweisen.

Das Auftreten von Symptomen wird zumeist im mittleren Lebensalter beobachtet. Es besteht eine negative lineare Korrelation zwischen der Anzahl der CAG Repeats im TBP Gen und dem Alter der Patienten bei Symptombeginn, im Sinne früh auftretender klinischer Merkmale bei hoher Trinukleotid und damit Polyglutamin Anzahl (Fujigasaki et al., 2001; Nakamura et al., 2001; Zühlke et al., 2001; Hagenah et al., 2003; Rolfs et al., 2003; Bruni et al., 2004), dargestellt in Abbildung 5.

Verlängerungen der Triplettssequenz von 43 und darüber sind mit dem Auftreten familiärer und sporadischer Ataxien assoziiert.

Es sind jedoch auch Fälle mit 43 und mehr Wiederholungen bekannt, bei denen noch keine Symptome zu eruieren sind, sodass derzeit bei einer Repeat Anzahl zwischen 43 und 45 von einer sogenannten „Grauzone“ im Sinne einer geringeren Penetranz ausgegangen wird, wo sich nicht mit Bestimmtheit sagen lässt, ob und wann sich eine klinische Symptomatik manifestiert (Rolfs et al., 2003).

Darüber hinaus beschreibt die Arbeitsgruppe um L. Schöls einen früheren Krankheitsbeginn sowie schwerwiegendere phenotypische Charakteristika in den nachfolgenden Generationen von Patienten und geht damit von dem Prinzip der Antizipation aus (Schöls et al., 2004).



**Abb. 5. Korrelation zwischen CAG/CAA Repeats und dem Alter bei Krankheitsbeginn unter Einbeziehung der Daten von Nakamura und Kollegen, Fujigasaki und Kollegen sowie Zühlke und Kollegen (Rolfs et al., 2003).**

## 1.6. Pathogenese

Trotz intensiver Forschung bleiben die molekularen Mechanismen, welche der SCA 17, aber auch den anderen SCA Subtypen zugrunde liegen, zurzeit weitgehend unklar, nicht zuletzt deshalb, weil die einzelnen Proteine als Produkt der pathologischen CAG Anzahl sowie deren Funktionen nicht genau bekannt sind. Im Falle der SCA 17 wissen wir, dass das Genprodukt das TATA-Box-Bindende-Protein (TBP) mit seiner pathologisch verlängerten Polyglutaminsequenz ist. Inwieweit das jedoch zum neuronalen Zelltod beiträgt, ist derzeit nicht erwiesen. Es sind jedoch Hypothesen und Erklärungsversuche in der Literatur beschrieben, die hier kurz vorgestellt werden sollen.

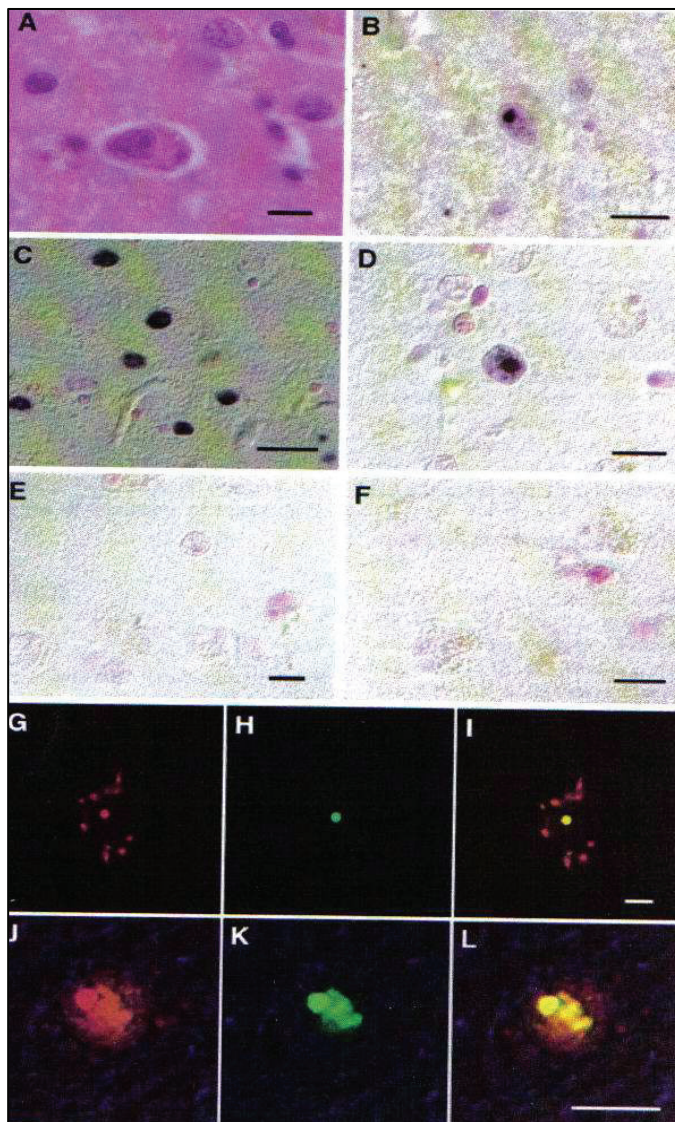
Vieles, was wir bisher über die Pathogenese der dominant vererbten spinocerebellären Ataxien wissen, geht aus Analysen des Morbus Huntington hervor. Dieser Erkrankung liegt ursächlich ebenfalls eine verlängerte Polyglutamin Sequenz zugrunde. Die Arbeitsgruppe um Perutz geht 1994 davon aus, dass verlängerte Polyglutaminketten zum einen  $\beta$ -Faltblatt Strukturen bilden und zum anderen Proteine über „polar zippers“ miteinander verknüpfen können, sodass im Folgenden Konformationsänderungen bzw. Proteinhäufungen zu beobachten sind. Neben Patienten mit der Huntington Erkrankung werden auch bei SCA Patienten nichtlösliche Proteinaggregationen in neuronalen Zellen ganz bestimmter Hirnregionen gefunden, siehe auch Abbildung 6 (Paulson et al., 1997, Becher et al., 1998, Holmberg et al., 1998, Koyano et al., 2000, Nakamura et al., 2001, Stevanin et Brice, 2007). Der Begriff „neuronal intranuclear inclusion bodies“ wird aufgrund dessen seitdem weltweit mit den SCAs assoziiert. Analysen der Zusammensetzung dieser neuronalen Einschlusskörperchen ergeben, dass diese ausschließlich den Anteil des Proteins enthalten, der aus der Polyglutaminsequenz besteht (Schmidt et al., 1998, Schöls et al., 2004).

Dem Ubiquitin scheint bei der Bildung dieser „inclusion bodies“ eine wichtige Rolle zu zukommen, denn es wird häufig in den neuronalen Einschlüssen gefunden und kann als wichtiger Marker für Polyglutamin Erkrankungen und deren Pathogenese angesehen werden. Ubiquitin gilt als ein elementarer Bestandteil im Zyklus der intrazellulären Proteolyse, die in den Proteasomen stattfindet und ist für die Markierung der zum Abbau vorgesehenen Proteine zuständig. Besondere Bedeutung haben die Ubiquitierung und der nachfolgende Abbau im Proteasom u.a. für den Proteinabbau bei der Rückbildung von Geweben und Organen sowie für den Abbau falsch synthetisierter oder falsch gefalteter Proteine (Löffler, Basiswissen Biochemie, 5. Auflage).

Cummings und Kollegen beschreiben 1999 eine Reduktion der „inclusion bodies“ durch den Ubiquitinzyklus. Dennoch ist eine Progredienz der Neurodegeneration zu beobachten, sodass der Bildung von intranukleären Einschlüssen eine Form von Schutzmechanismus zu zusprechen ist, da die entarteten Polyglutamin Proteine nativ toxischer zu sein scheinen als ihre Untereinheiten in den Einschlusskörperchen (Saudou et al., 1998).

Weshalb nur bestimmte Hirnregionen dieser Neurodegeneration bei den SCAs unterliegen, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erwiesen (Schöls et al., 2004).

Ebenso unklar erscheint die Tatsache, dass Fälle beschrieben sind, bei denen es trotz pathologischer CAG Repeat Verlängerungen im TBP Gen selbst in höherem Alter nicht zur Manifestation von Symptomen kommt (Zühlke et al., 2003b; Oda et al., 2004).



**Abb. 6. Postmortale immunhistochemische Analyse des Gehirns eines SCA 17 Patienten.**

- (A) Intranukleärer Einschlusskörper eines Neurons im Putamen.
- (B) Anti-Ubiquitin AK: intranukleärer Einschlusskörper im Putamen.
- (C) Diffuse 1C2-AK im Frontalkortex.
- (D) Anti-TBP AK: intranukleärer Einschlusskörper im Putamen.
- (E) Keine 1C2-AK immunreaktiven Neurone im Frontalkortex (E) und im Putamen (F) in gesunden Kontrollen.
- (G-L) Immunfluoreszenz Studie intranukleärer Einschlusskörper in Nucleus Caudatus (G-I) und Putamen (J-L). 1C2-AK markierte Neurone in (G + J). Anti-Ubiquitin AK markierte Neurone in (H). Anti-TBP AK markierte Neurone in (K). (Nakamura et al., 2001).

## 1.7. Therapie

Aufgrund der zum großen Teil unbekanntem Pathogenese der einzelnen SCA Variationen ist zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Therapie verfügbar, die es ermöglichen würde, den neuronalen Zelltod zu verhindern und damit die Manifestation von Symptomen bzw. die Progredienz des Krankheitsverlaufes zu reduzieren.

Umso wichtiger erscheint es, die genetischen und molekularen Grundlagen der einzelnen SCA Unterformen zu eruieren, um zukünftig spezifische Symptome suffizient behandeln zu können.

Es existieren derzeit rein symptomatische Therapieoptionen.

Den extrapyramidalen Bewegungsstörungen, welchen eine Dysfunktion der Basalganglien und ihrer Projektionen zum Thalamus, Cortex und Hirnstamm zugrunde liegt, wird versucht, wie folgt beschrieben entgegen zu wirken. Parkinson Symptome können effektiv mit Levodopa oder Dopamin-Agonisten behandelt werden. Dem Anti-Parkinson Medikament Amantadin wird eine Verbesserung bei dystonen Bewegungsstörungen und Bradykinesien im Rahmen der SCA 3 zugesprochen. Symptome der Dystonie mit unwillkürlichen tonischen Muskelkontraktionen sprechen gut auf die Behandlung mit Botulinum Toxin an. Problematisch dagegen erscheint die Therapie des Tremors bei SCA Patienten. Es sind Behandlungsversuche mit Clonazepam und Budipinen beschrieben sowie eine erfolgreiche Intervention mithilfe der chronischen Thalamus Stimulation bei einem Patienten mit SCA 2 (Schöls et al., 2004).

Spastische Tonusanomalien der Muskulatur lassen sich mit Baclofen oder Memantin behandeln.

Muskelkrämpfe, wie sie besonders bei der SCA 3 beschrieben werden, bessern sich bei Gabe von Magnesium, Chinin oder Mexiletin.

Cerebelläre Symptome wie die Ataxie lassen sich nur sehr schwer therapieren. Fragliche Versuche werden mit Serotonin und dem Serotonin-Agonisten Buspiron unternommen, jedoch mit mäßigem Erfolg. Im Vordergrund bei Stand-, Gang- und Rumpfataxie steht die physiotherapeutische Behandlung ebenso wie die logopädische Intervention bei Dysarthrie.



## 1.8. Ziel der Studie

Ziel dieser Arbeit ist es, das Krankheitsbild der Spinocerebellären Ataxie Typ 17 (SCA 17) anhand mehrerer Patienten möglichst ausführlich darzustellen. Dabei ist es uns im Vorfeld gelungen, mithilfe zahlreicher Informationen der Patienten sowie Recherchen in alten Kirchenbüchern des Landeskirchenamtes in Schwerin neue Familienmitglieder und Verwandtschaftszweige der betroffenen Familien ausfindig zu machen, um auf diesem Weg weitere Patienten eruieren und komplexe Stammbäume erstellen zu können.

Besonderes Augenmerk soll der Beschreibung klinischer Merkmale und Besonderheiten der SCA 17 gelten, auch im Hinblick bezüglich einiger Unterschiede zu anderen Subtypen der Spinocerebellären Ataxien, um dieses Krankheitsbild im Allgemeinen etwas transparenter werden zu lassen und den einzelnen Untersucher für diese Form der Ataxie zu sensibilisieren, auch oder gerade weil die einzelnen SCA Subtypen untereinander, aber besonders innerhalb eines Typs durch eine heterogene klinische Präsentation charakterisiert sind.

Des Weiteren werden wichtige Aspekte bildmorphologischer Auffälligkeiten bei dieser Form der SCA dargestellt, wobei Untersuchungen von Bildgebung und Klinik in dieser Komplexität und an einer Kohorte erkrankter Personen von diesem Ausmaß so noch nicht in der Literatur beschrieben sind.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Stammbaum

Für diese Studie standen uns vier Familien mit Ursprung und auch heutigem Wohnsitz in Mecklenburg Vorpommern zur Verfügung. Durch intensive Kontaktaufnahme und Gespräche mit den uns bis vor Beginn dieser Arbeit bekannten Patienten und deren Familienangehörigen war es uns möglich, dahingehend Informationen zu erhalten, dass wir die Stammbäume der einzelnen Familien vervollständigen und um weitere Mitglieder ergänzen konnten.

Für die Stammbäume gilt folgende Zeichenerklärung:

*schwarz markiert* Mutationsträger (erkrankte Person)

+ genetisch untersuchte Familienmitglieder,

? unbekannt

Der ersten Familie gehörten siebenunddreißig Familienmitglieder über vier Generationen an. Davon waren insgesamt elf Personen, acht männliche und drei weibliche, von der neurologischen Symptomatik betroffen.

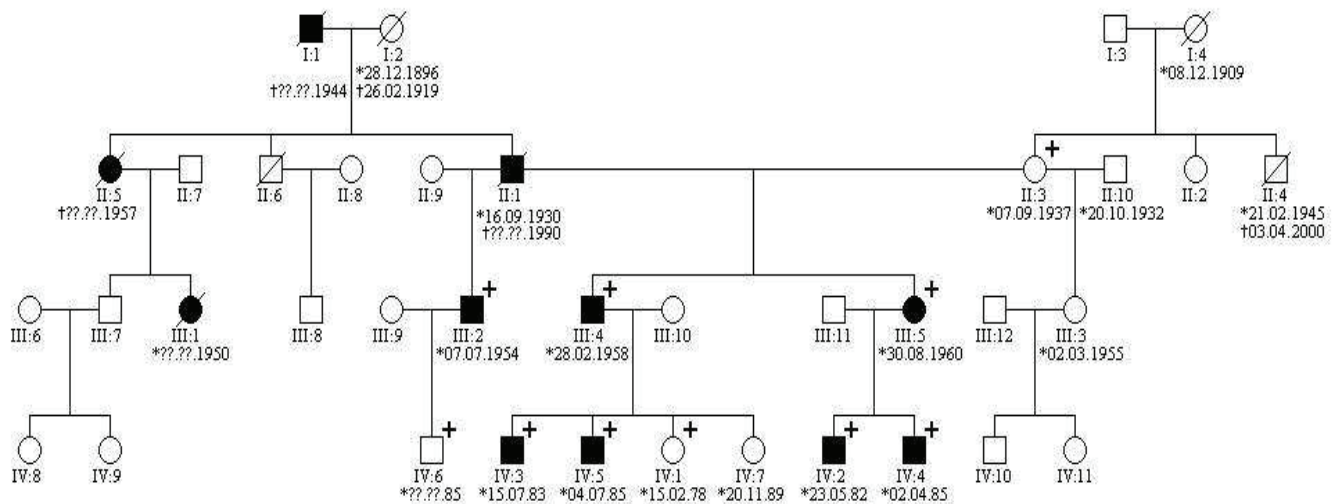


Abb. 7: Stammbaum Familie 1

Die zweite von uns untersuchte Familie umfasste einhundertundsechs Mitglieder über sieben Generationen. Neurologische Symptome wiesen sechszehn Personen, zehn Männer und sechs Frauen, auf.

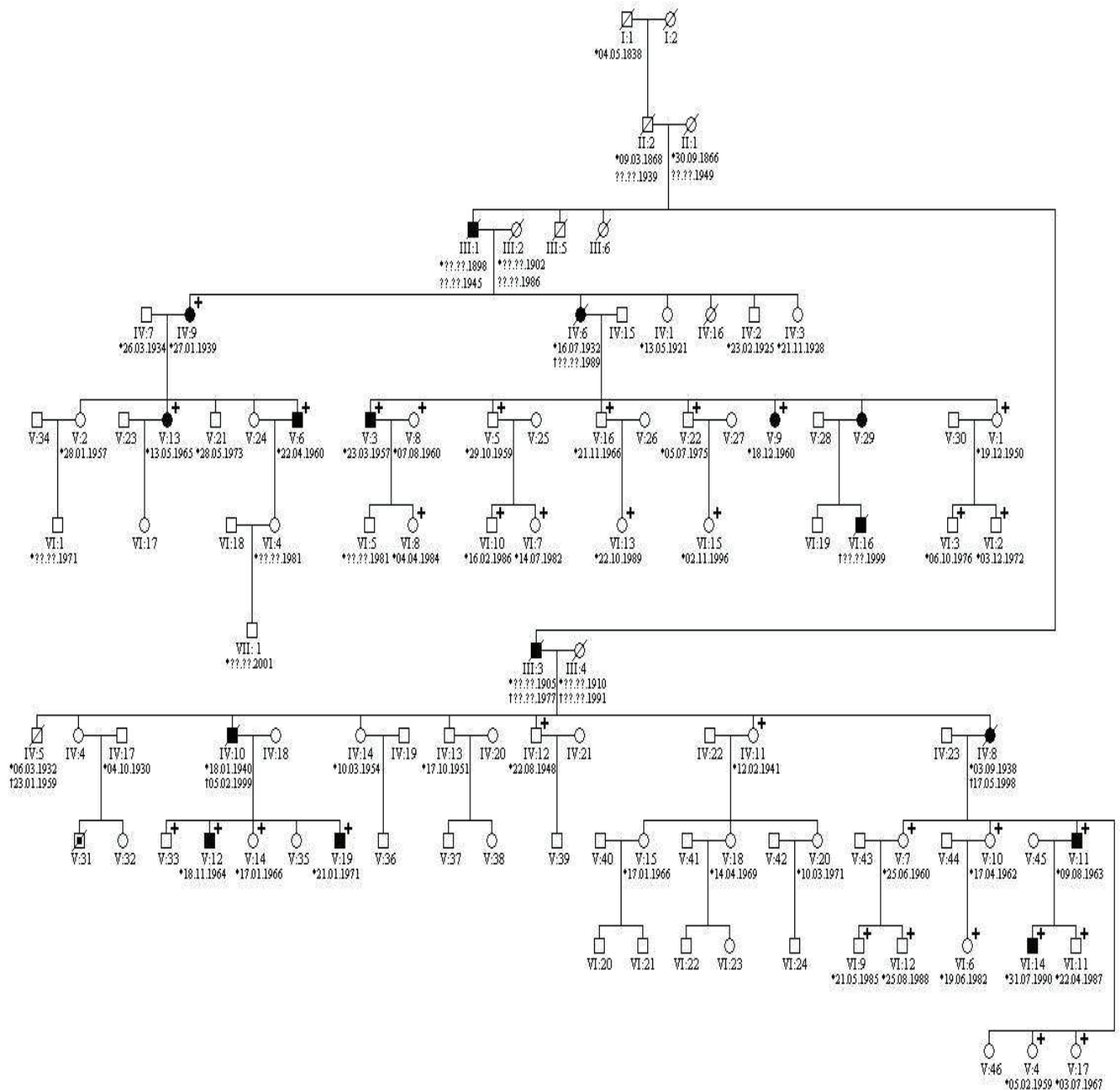


Abb. 8: Stammbaum Familie 2

Neunzehn Familienmitglieder über drei Generationen gehörten der dritten Familie an. Davon zeigten insgesamt sechs Mitglieder, vier männliche und zwei weibliche, die von uns untersuchte neurologische Symptomatik.

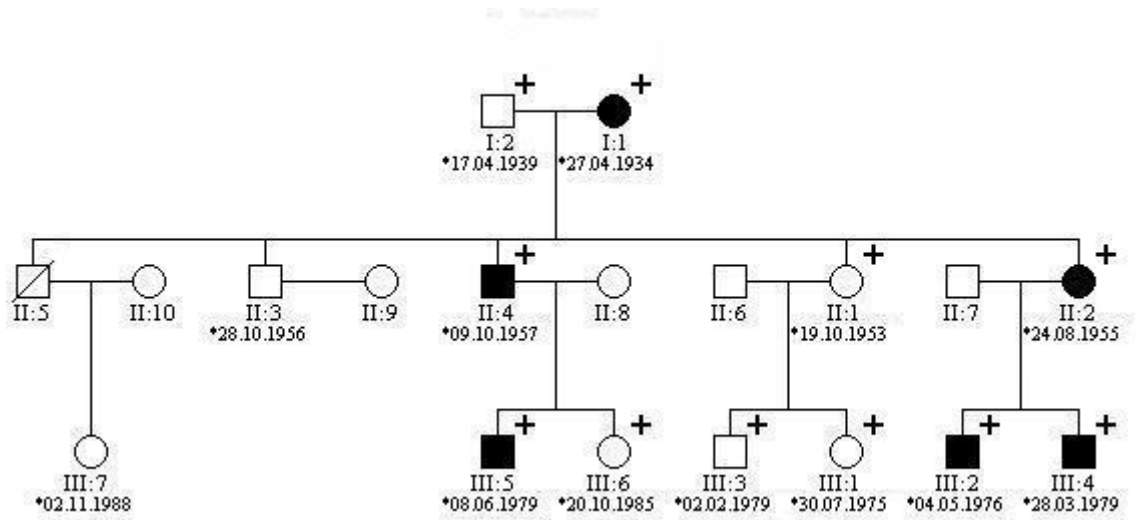


Abb. 9: Stammbaum Familie 3

Die vierte Familie setzte sich aus vier Mitgliedern über zwei Generationen zusammen. Neurologische Symptome waren bei zwei männlichen Betroffenen nachzuweisen.

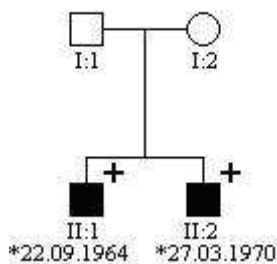


Abb. 10: Stammbaum Familie 4

## 2.2. Patienten

Im Verlauf dieser Arbeit wurden aus allen vier Familien zusammen insgesamt sechshundfünfzig Personen auf das Vorliegen einer SCA 17 genetisch getestet, zehn aus Familie 1, dreiunddreißig aus Familie 2, elf aus Familie 3 und zwei Mitglieder aus Familie 4. Davon ließen sich bei insgesamt vierundzwanzig Personen pathologische Veränderungen in der CAG Trinukleotidsequenz im Sinne einer SCA 17 nachweisen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 3 in Kapitel 3.1.1. dargestellt. Leider waren anschließend nicht alle Betroffenen, bei denen das Testergebnis bezüglich einer SCA 17 positiv ausgefallen ist, für Befragungen und Untersuchungen im Rahmen dieser Studie zu motivieren. Die Basis der vorliegenden Arbeit beruht auf ausführlichen Informationen, klinisch neurologischen Untersuchungen und Befunden von sechzehn Patienten. Diese sind in Kapitel 3.2.1. bei der jeweiligen Vorstellung der einzelnen Familien aufgeführt.

## 2.3. Genetische Untersuchung

Von allen sechshundfünfzig Personen wurden peripher zwanzig ml Vollblut in EDTA Röhrchen entnommen und anschließend in unserem Neurogenetischen Labor der Neurologischen Universitätsklinik Rostock auf das Vorliegen einer SCA 17 untersucht. Dabei wurde mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) eine Vervielfachung der CAG Repeat Region des TBP Gens vorgenommen. Anschließend wurden die PCR Fragmente mittels Elektrophorese auf einem 2% Agarosegel aufgetrennt. DNA Proben mit pathologisch verlängerten Gensequenzen wurden mit einem Marker zur Größenbestimmung, einer M13 Sequenz, radioaktiv markiert und auf 6% denaturierendem Polyacrylamidgel separiert.

Im Hinblick auf die Diagnosestellung der SCA 17 orientierten wir uns an den derzeit international allgemein anerkannten Richtlinien, die folgende Einteilung bei pathologisch verlängerten CAG Sequenzen im TBP Gen zulassen: 29 bis 42 CAG Wiederholungen entsprechen einem Normbefund. 43 bis 45 CAG Repeats werden als sogenannte Grauzone angesehen, wo in der Literatur Fälle mit, aber auch ohne SCA 17 typischer Symptomatik beschrieben sind (Rolfs et al., 2003). Ab einer CAG Repeat Anzahl über 45 ist nach heutigem Stand der Wissenschaft sicher von dem Vorliegen einer SCA 17 auszugehen. Gemäß dieser Einteilung erfolgte unsere Diagnosestellung und wurde den einzelnen Patienten entsprechend dargestellt.

## 2.4. Anamnese

Die Erhebung der Anamnese aller an dieser Studie teilgenommenen Patienten erfolgte zum einen anhand ausführlicher persönlicher Gespräche (Schwerpunkte sind im Anhang angeführt) mit den Patienten und ihren Angehörigen. Zum anderen dienten uns einer im Rahmen dieser Arbeit erstellte standardisierte Fragebogen (siehe Anhang) sowie vorhandene Epikrisen aus den Jahren von 1999 bis 2006 der Neurologischen Universitätsklinik Rostock zur Informationsgewinnung.

Oben genannter Fragebogen wurde in zwei Varianten angewendet. Je nach Schwere der ausgeprägten Symptomatik wurden die Fragen von den Patienten selbst oder aber von Angehörigen beantwortet.

Die persönlichen Gespräche fanden meist in der Häuslichkeit der Betroffenen statt. Neben der allgemeinen Krankheitsgeschichte konnte hier besonders auf die Sozialanamnese und eventuellen Veränderungen mit fortschreitendem Krankheitsverlauf eingegangen werden. So haben wir zusätzlich einen Einblick in die familiären, sozialen und auch pflegerischen Gegebenheiten erhalten und einen kleinen Eindruck davon bekommen, wie diese Erkrankung in das gesamte Familiengefüge und deren Umwelt eingreift.

## 2.5. Korrelation zwischen CAG/CAA Anzahl und Alter bei Erstmanifestation

Die Berechnung des Maßkorrelationskoeffizienten  $r$  bezüglich einer eventuell nachweisbaren Korrelation zwischen der Anzahl der CAG/CAA Wiederholungen und dem Alter bei Manifestation erster Symptome erfolgte nach Karl Pearson und dient der Anschaulichkeit linearer Zusammenhänge. Dabei sind folgende Interpretationen in Abhängigkeit vom Betrag des Korrelationskoeffizienten üblich:

<b>Betrag des Korrelationskoeffizienten</b>	<b>Interpretation</b>
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

**Tab. 2: Interpretation des Korrelationskoeffizienten.**

## 2.6. Klinische Untersuchung

Die allgemein internistische, neurologische und psychische Untersuchung erfolgte standardisiert anhand des im Anhang aufgeführten Untersuchungsbogens.

Der in der neuropsychologischen Untersuchung verwendete Test zur Erfassung der Demenz (Mini Mental Status Examination - MMSE) ist ebenfalls im Anhang zu finden.

## 2.7. Apparative Zusatzbefunde

### 2.7.1. Transcranielle Hirnparenchymsonographie (TCS)

Die Transcranielle Hirnparenchymsonographie bietet bei Patienten mit Bewegungsstörungen eine neue nicht-invasive Methode der Strukturdarstellung, die aufgrund eines anderen Prinzips der Bilderstellung (piezoelektrischer Effekt) als Ergänzung zu den konventionellen bildgebenden Verfahren (CT, MRT) angesehen werden kann. Dabei können Strukturen, deren Genese in Mittelhirn und Basalganglien anzunehmen ist, gut eingesehen und beurteilt werden. Im Rahmen dieser Studie erfolgte die seitengetrennte Untersuchung von Hirnstammraphe, Basalganglien und Ventrikelsystem.

### 2.7.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

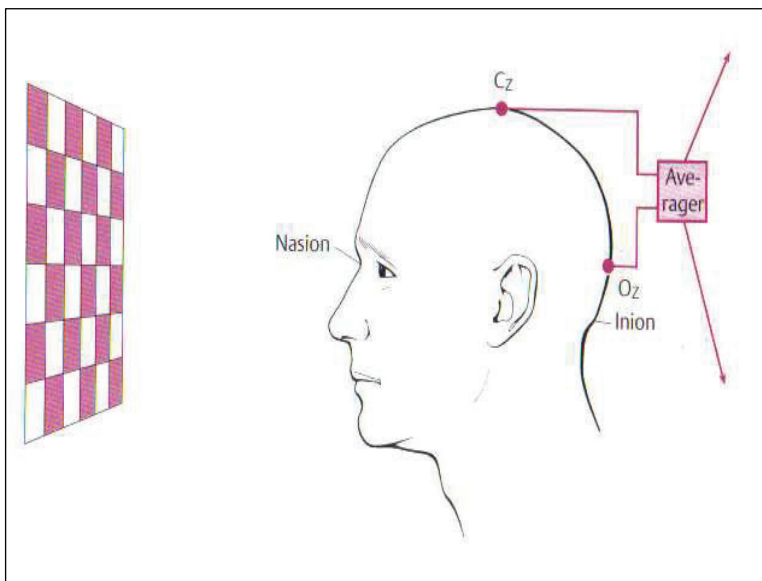
Die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie erfolgte in einem 1,5 Tesla Gerät mit T1 gewichteten Sequenzen ohne Kontrastmittel.

### 2.7.3. Evozierte Potentiale (EP)

Es erfolgte die Ableitung visuell evozierter Potentiale (VEP), somatosensibel evozierter Potentiale (SSEP) und motorisch evozierter Potentiale (MEP). Die Ableitverfahren sollen an dieser Stelle einmal ausführlich dargestellt werden.

### Visuell evozierte Potentiale (VEP):

Die visuell evozierten Potentiale wurden durch alternierende Kontrastumkehr (Fixation eines Schachbrettmusters) erzeugt. Zur Ableitung (siehe Abbildung 11) dienten uns Oberflächenelektroden, die fünf Zentimeter oberhalb der Protuberantia occipitalis externa angebracht wurden. Die anschließende Auswertung erfolgte für beide Augen getrennt mithilfe eines Averagers (Mittelwertrechner) nach 64 Reizdurchgängen. Die Latenz nach Blick auf das Schachbrettmuster bis zum Auftreten von ableitbaren Potentialen beträgt normalerweise 100 ms, entsprechend VEP<sub>100</sub>.

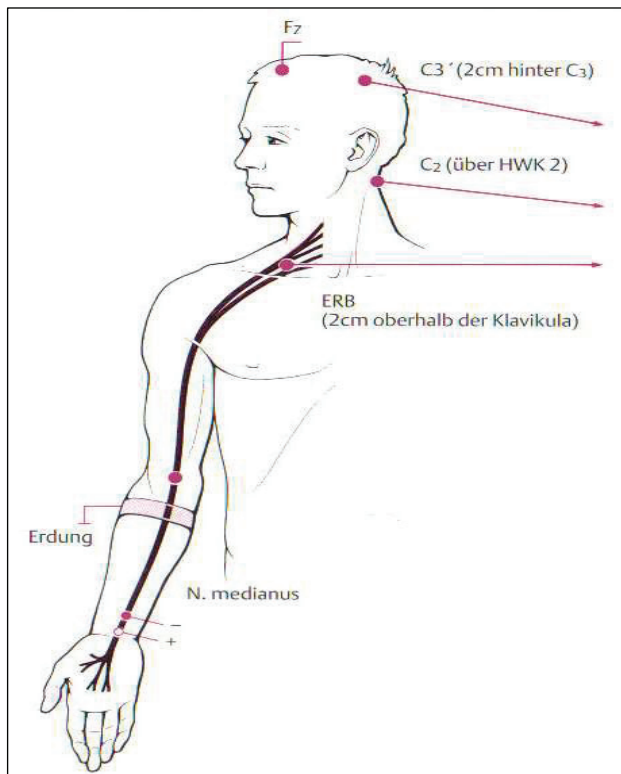


**Abb. 11: Methode zur Ableitung der VEP (Masuhr, Neurologie, 5. Auflage).**



### **Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP):**

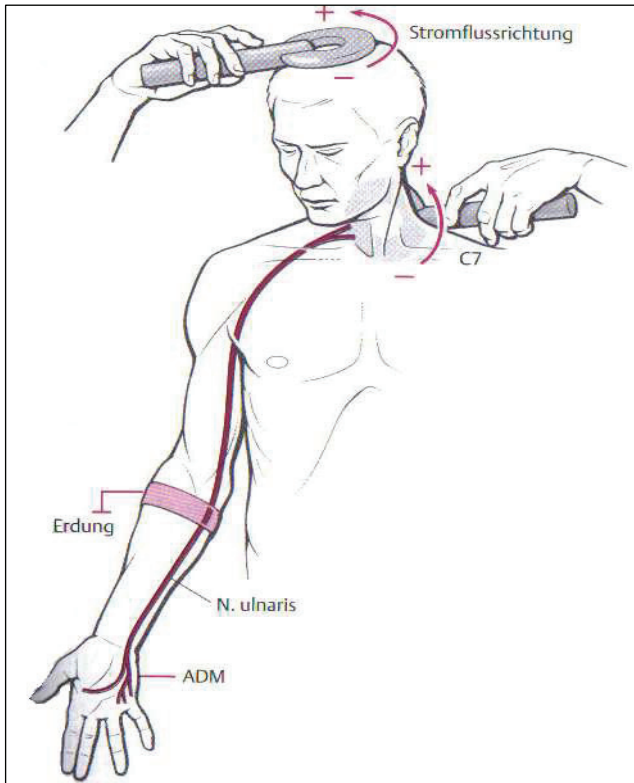
Die Elektrostimulation des gemischten peripheren Nervus tibialis diente zur Auslösung der somatosensibel evozierten Potentiale. Abgeleitet wurden diese anschließend über der kontralateralen Postzentralregion und dem Rückenmark (Höhe C2). Abbildung 12 gibt einen Überblick zur Ableitetechnik, jedoch in abgewandelter Ausführung mit Stimulation des Nervus medianus.



**Abb. 12: Methodik der Ableitung von SSEP mit Stimulation des N. medianus und Reizantworten über dem Erb-Punkt, dem 2. HWK und dem Skalp (Masuhr, Neurologie, 5. Auflage).**

### **Motorisch evozierte Potentiale (MEP):**

Mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (in Abbildung 13 vereinfacht dargestellt) über eine parietal/paravertebral positionierte Magnetspule war es möglich, mit einem elektrischen Reiz ein magnetisches Feld zu erzeugen, welches wiederum in Nervengewebe, Gehirn und Rückenmark einen Strom induzierte. Nach Stimulation konnten so Muskelaktionspotentiale an den Extremitäten (in unserem Fall der oberen Extremität) gemessen und somit die Leitgeschwindigkeit efferenter zentraler Impulse (Latenz vom Kortex zum Muskel) bestimmt werden.



**Abb. 13: Magnetische Stimulation von Kortex und Spinaler Vorderwurzeln (C7) mit Ableitung MEP am M. abductor digiti minimi (ADM) (Masuhr, Neurologie, 5. Auflage).**

#### 2.7.4. Elektroneurographie (ENG)

##### Motorische Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Zur Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurde ein peripherer Nerv der unteren Extremität an zwei Punkten im proximalen und distalen Verlauf gereizt und das Antwortpotential vom dazugehörigen Muskel abgeleitet. Mithilfe der Differenz der proximalen und distalen Latenzzeit sowie der Distanz zwischen den beiden Reizpunkten wurde die motorische NLG entsprechend Geschwindigkeit (m/s)  $\text{Weg} : \text{Zeit}$  berechnet. Sie beträgt für die untere Extremität im Normalfall zwischen 40 – 60 m/s.

##### Sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG)

Mittels antidromer Methode erfolgte die elektrische Stimulation eines peripheren Nervs der unteren Extremität proximal der Ableitelektrode. Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber der orthodromen Methode (Stimulation distal der Ableitelektrode) bezieht sich auf die Amplituden, welche sonst sehr niedrig und damit schwer ableitbar sind.

## 2.8. Zuordnung morphologischer Befunde zur Symptomatik

Dreizehn der sechzehn Patienten nahmen 2005/2006 an einer gemeinsamen Studie zwischen der Neurologischen Universitätsklinik Rostock und der Neurologischen Universitätsklinik Lübeck teil. In die definitive Auswertung wurden anschließend neun Betroffene unserer Klinik und drei Personen aus der Universitätsklinik Lübeck einbezogen. Ziel dieses Projekts war es, einen Zusammenhang zwischen bildmorphologischen Besonderheiten und der klinischen Symptomatik bei SCA 17 Patienten herzustellen. Im ersten Schritt verglichen wir mithilfe des MRT die graue Substanz der zwölf Patienten mit den Befunden von zwölf in Alter und Geschlecht annähernd übereinstimmenden Kontrollpersonen, um die SCA 17 typischen Atrophiemuster aufzeigen zu können. In einem weiteren Schritt wurde jeder Patient klinisch neurologisch untersucht und anhand der folgenden Skalen beurteilt. Die Einteilung der Ataxie erfolgte anhand der International Cooperative Ataxia Rating Scale of the World Federation of Neurology (WNF scale), Spastik wurde mithilfe des Ashworth Score beurteilt, die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) nutzten wir zur Beschreibung parkinsonoider Symptome, zur Erfassung der Demenz diente uns die Mini Mental Status Examination (MMSE), Persönlichkeitsveränderungen wurden anhand der Kriterien (F07) gemäß der International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition (ICD-10) objektiviert. Eine Beeinträchtigung im alltäglichen Leben konnte anhand des Global Assessment of Functioning (GAF) Scores eingeteilt werden. Die einzelnen Skalen sind im Anhang zu finden. Anschließend brachten wir die bildmorphologischen Daten mit den Befunden der einzelnen Klinischen Untersuchungen in Zusammenhang, um genau jene neuroanatomischen Strukturen ausfindig zu machen, die mit den motorischen und psychiatrischen Symptomen bei SCA 17 Patienten korrelieren.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Genetik

##### 3.1.1. Ergebnisse des genetischen Test

Die einzelnen Ergebnisse der von uns positiv auf das Vorliegen einer SCA 17 getesteten Personen sind in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt. Von den insgesamt sechsfundfünfzig genetisch untersuchten Mitgliedern der vier Familien zeigten vierundzwanzig pathologische CAG Repeat Muster des TBP Gens im Sinne einer SCA 17. Im Einzelnen unterteilte sich dies in den Familien wie folgt: bei sieben von den zehn aus Familie 1 untersuchten Personen wurde genetisch eine SCA 17 nachgewiesen, von den dreiunddreißig Untersuchten in Familie 2 waren es neun Betroffene, bei sechs Mitgliedern von elf getesteten Personen aus Familie 3 stellten wir die Diagnose SCA 17 ebenso wie bei beiden aus Familie 4 untersuchten Betroffenen. Alle Patienten waren für das betreffende Gen heterozygot.

Familie	Patient	CAA/CAG Repeat Anzahl	
		NA	BA
1	1-III:2	37	54
	1-III:4	37	54
	1-III:5	37	54
	1-IV:2	37	54
	1-IV:3	37	54
	1-IV:4	34	57
	1-IV:5	34	57
	2	2-IV:9	36
2-V:3		38	51
2-V:6		38	51
2-V:9		38	51
2-V:11		36	51
2-V:12		35	49
2-V:13		36	51
2-V:19		35	49
2-VI:14		35	51
3	3-I:1	39	45
	3-II:2	35	59
	3-II:4	37	45
	3-III:2	36	45
	3-III:4	35	43
	3-III:5	36	43
4	4-II:1	44	51
	4-II:2	44	52

**Tab. 3: Ergebnisse der genetisch positiv auf das Vorliegen einer SCA 17 untersuchten Personen.**

**NA = normales Allel**  
**BA = betroffenes Allel**

### 3.1.2. Genetische familiäre Besonderheiten

Familiäre Eigenheiten, was die Länge der CAG Trinukleotid Sequenz betrifft, lassen sich aus Tabelle 3 (Kapitel 3.1.1.) ableiten. Betrachtet man die einzelnen Ergebnisse innerhalb einer Familie, so lag die Anzahl der pathologischen CAG Repeats dicht beieinander. Das soll im Folgenden einmal dargestellt werden:

*In Familie 1 fanden sich CAG Repeat Anzahlen von 54 bis 57 bei einem Mittelwert  $x = 55,0$ .*

*In Familie 2 fanden sich CAG Repeat Anzahlen von 46 bis 51 bei einem Mittelwert  $x = 50,0$ .*

*In Familie 3 fanden sich CAG Repeat Anzahlen von 43 bis 59 bei einem Mittelwert  $x = 46,7$ .*

*In Familie 4 fanden sich CAG Repeat Anzahlen von 51 bis 52 bei einem Mittelwert  $x = 51,5$ .*

Es scheint offensichtlich, dass alle Werte innerhalb einer Familie dicht um einen jeweiligen Mittelwert gelagert waren, so dass sich ein gewisses konstantes Muster bezüglich der Anzahl der pathologischen CAG Sequenzen intrafamiliär zeigte. Einzige Ausnahme bildete die Patientin 3-II:2 aus Familie 3 mit 59 Trinukleotid Wiederholungen.

Noch eindrücklicher erscheint die Tatsache, dass bei fünf von sieben Geschwistergruppen exakt die gleiche Anzahl pathologischer CAG Repeat Anzahlen zu finden war. Bei den beiden anderen Geschwisterpaaren war es lediglich ein Unterschied von einem bzw. zwei Triplets. Exakte Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Familie	Patient	CAA/CAG Repeat Anzahl	
		NA	BA
<b>1</b>	1-III:2	37	54
	1-III:4	37	54
	1-III:5	37	54
	1-IV:2	34	57
	1-IV:4	34	57
<b>2</b>	2-V:3	38	51
	2-V:9	38	51
	2-V:6	38	51
	2-V:13	36	51
	2-V:12	35	49
	2-V:19	35	49
<b>3</b>	3-III:2	36	45
	3-III:4	35	43
<b>4</b>	4-II:1	44	51
	4-II:2	44	52

**Tab. 4: Besonderheiten unter Geschwistern bei der CAG Repeat Anzahl.**

**NA = normales Allel**  
**BA = betroffenes Allel**

## 3.2. Epikrise

### 3.2.1. Stammbäume der Familien

Vor Beginn dieser Arbeit waren uns nur einige wenige Patienten aus jeder der insgesamt vier Familien klinisch bekannt. So haben wir es uns unter anderem zur Aufgabe gemacht, den Kontakt zu den Familien zu intensivieren. Es ist uns auf diesem Wege gelungen, von den meisten bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht getesteten Mitgliedern Blut für die genetische Testung (Ergebnisse siehe Tabelle 3 in Kapitel 3.1.1.) auf eine eventuell bestehende SCA 17 zu entnehmen und zu untersuchen. Im Folgenden konnten wir weitere Patienten eruieren (siehe auch Stammbäume in Kapitel 2.1.) und für diese Studie motivieren.

#### Familie 1

In dieser Familie wurden sieben Personen genetisch positiv auf eine SCA 17 getestet. Anamnestisch berichteten Angehörige jedoch noch von weiteren vier Personen (1-I:3, 1-II:1, 1-II:5, 1-III:1), bei denen aufgrund der bekannten Symptomatik ein SCA 17 typisches Beschwerdebild vorgeherrscht haben soll. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen waren diese vier Personen bereits verstorben. Indexpatient war 1-III:4, der zuerst mit seinen Beschwerden in unserer Klinik vorstellig wurde. Später zeigte sich, dass seine Schwester 1-III:5 und auch sein Halbbruder väterlicherseits 1-III:2 über die gleiche Symptomatik klagten. Die Mutter von 1-III:4 wusste sich zu erinnern, dass sowohl der Vater 1-II:1, dessen Schwester 1-II:5 mit Tochter 1-III:1 sowie auch der Großvater 1-I:1 der drei erkrankten Geschwister an den gleichen neurologischen Beschwerden litten. Unser Indexpatient hat vier Kinder, zwei seiner Söhne (1-IV:3, 1-IV:5) wurden genetisch positiv auf das Vorliegen einer SCA 17 getestet, zu ihnen besteht jedoch keinerlei Kontakt. Auch die erkrankte Schwester (1-III:5) von 1-III:4 hat zwei Söhne (1-IV:2, 1-IV:4) von denen ebenfalls beide positiv getestet wurden. Der Halbbruder 1-III:2 hat einen Sohn (1-IV:6), der genetisch keine Anomalien im Sinne einer SCA 17 aufweist.

Insgesamt konnten wir für diese Arbeit ausreichend klinische Daten der folgenden Patienten erheben und einarbeiten: 1-III:2, 1-III:4, 1-III:5, 1-IV:2, 1-IV:4.

## Familie 2

Neun Personen dieser Familie wiesen genetische Anomalien im Sinne einer SCA 17 auf. Von Angehörigen wurde berichtet, dass sechs weitere Mitglieder (2-III:1, 2-III:3, 2-IV:6, 2-IV:8, 2-IV:10, 2-VI:16), zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben, zu Lebzeiten die gleiche neurologische Symptomatik aufgewiesen hätten. 2-V:3 war der erste Patient, der bei uns mit neurologischen Beschwerden vorstellig wurde. Es folgten seine Schwester 2-V:9, eine Tante 2-IV:9 sowie deren Sohn 2-V:6 und Tochter 2-V:13. Anamnestisch hätten auch seine Mutter 2-IV:6, eine Schwester 2-V:29 und deren Sohn 2-VI:16 sowie sein Großvater 2-III:1 an der Erkrankung gelitten. Ein weiterer Zweig mit erkrankten Personen ging vom Bruder 2-III:3 des Großvaters des Indexpatienten aus. Zwei Enkel (2-V:12, 2-V:19) von 2-III:3 wurden von uns genetisch positiv auf das Vorliegen einer SCA 17 getestet und berichten über typische Symptome bei ihrem verstorbenen Vater 2-IV:10 und Großvater 2-III:3. Die Schwester 2-IV:8 des Vaters wäre ebenfalls erkrankt gewesen. Ihr Sohn 2-V:11 und deren Sohn 2-VI:14 zeigten bei unserer genetischen Testung auch ein positives Untersuchungsergebnis.

Ausführliche klinisch neurologische Daten zur Auswertung erhielten wir von 2-IV:9, 2-V:3, 2-V:6, 2-V:11, 2-V:12, 2-V:19.

## Familie 3

In dieser Familie wurde bei sechs Personen das Vorliegen einer SCA 17 genetisch bewiesen. Indexpatientin war 3-II:2. Ein anderes Familienmitglied mit ähnlicher Symptomatik war bis zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen nicht bekannt. Es gelang uns jedoch mithilfe des genetischen Tests, fünf weitere Betroffene zu eruieren. Zum einen waren dies beide Söhne (3-III:2, 3-III:4) der Indexpatientin, die Mutter (3-I:1) sowie ein Bruder (3-II:4) und dessen Sohn (3-III:5).

Für unsere klinische Datenerhebung konnten wir 3-II:2, 3-II:4, 3-III:5 motivieren.

## Familie 4

Aus dieser Familie waren uns lediglich zwei Patienten (4-II:1, 4-II:2) bekannt, bei denen durch gegentische Testung eine SCA 17 gesichert werden konnte. Die beiden sind Brüder. Bei dem älteren von beiden (4-II:1) manifestierten sich zuerst neurologische Symptome. Weitere Informationen ließen sich leider nicht erheben.

Ausführliche klinisch neurologische Daten erhielten wir von 4-II:1 und 4-II:2.

### 3.2.3. Jetzige Anamnese

Zur Erhebung der ausführlichen Anamnese/Krankheitsgeschichte dienten uns die folgenden Fragen in Form eines Fragebogens, archivierte Epikrisen sowie eine darüber hinaus gehende persönliche Befragung der Patienten und ihrer Angehörigen. Tabelle 5 gibt einen Überblick der wichtigsten eruierten Daten.

- Welches war das erste klinische Zeichen der Erkrankung, dass Sie selbst bemerkt haben?
- Wann trat dies zuerst auf? (Alter)
- Welches war das erste klinische Zeichen der Erkrankung, auf das andere Personen Sie aufmerksam gemacht haben? (ggf. Auswahl)

Bei der Befragung der insgesamt sechzehn Patienten gaben zehn Personen an, als initiales Symptom cerebelläre Dysfunktionen bemerkt zu haben (Mehrfachnennungen waren möglich). Acht Patienten wären insbesondere aufgrund eines ataktischen Gangbildes aufmerksam geworden. Die betroffenen Personen beschrieben es als einen „unsicheren, wackeligen, tippeligen Gang“, der anfangs besonders beim Treppensteigen Angst bezüglich einer möglichen Sturzgefahr hervorgerufen habe. Zusätzlich dazu berichteten vor allem die zum Diagnosezeitpunkt berufstätigen Patienten über eine gewisse „Ungeschicklichkeit der Hände“ im Sinne einer gestörten Feinmotorik, die sich eben vorrangig im Berufsalltag (Bauarbeiter, Technische Zeichner) gezeigt hat. Bei drei Personen manifestierte sich die Erkrankung anfangs mit Dysarthrie. Angehörige der Betroffenen beschrieben die Sprache als verwaschen und undeutlich. Ein kognitiver Abbau im Sinne einer Demenz ließ sich ebenfalls als Ausgangssymptom eruieren und wurde von zwei Patienten (2-V:12) bzw. deren Angehörigen (2-V:3) bemerkt. Nicht so häufig, aber dennoch als führendes Symptom zu Beginn, zeigten sich bei einer Person paranoide Gedanken und Wahrnehmungsstörungen. Ein anderer Patient gab Ruhetremor als Initialbeschwerde an und beschrieb es als „ein Zittern der Hände“. Vier ebenfalls genetisch auf das Vorliegen einer SCA 17 positiv getesteten Personen gaben zum Zeitpunkt der Befragung keinerlei Symptome bei subjektivem Wohlbefinden an.

Der Beginn der ersten Beschwerdesymptomatik zeigte sich anamnestisch bei allen Familienmitgliedern in der dritten bis fünften Lebensdekade.



- Welche Symptome entwickelten sich im weiteren Krankheitsverlauf?
- Wo leben Sie zurzeit (eigene Wohnung, Heim)?
- Sind Sie in ihrer täglichen Beweglichkeit eingeschränkt? (ja/nein)  
 Wenn ja: Sind Sie auf einen Rollstuhl angewiesen? (ja/nein)  
 wenn ja: seit wann? (Jahr)
- Sind Sie bei der Verrichtung alltäglicher Dinge (waschen, anziehen) eingeschränkt?
- Wie erleben Sie den Verlauf ihrer Erkrankung in den letzten 5 Jahren?

Bei allen zwölf subjektiv symptomatischen Personen bildeten sich im weiteren Krankheitsverlauf insbesondere weitere Dysfunktionen des Kleinhirns sowie eine stark progredient verlaufende Demenz mit kognitivem Abbau heraus. So klagte zum Zeitpunkt der Befragung 2005/2006 jeder dieser Betroffenen über Ataxie und Dysarthrie. Vor allem der mit der Ataxie einhergehende unsichere Gang würde häufig zu Stürzen führen. Sechs Patienten gaben an, bei stetig fortschreitender Symptomatik und anfänglich noch erhaltener Mobilität mithilfe eines Rollators derzeit Rollstuhlpflichtig zu sein.

Ein dysarthrisches Sprachbild wurde besonders von den Angehörigen beobachtet, welche die Sprache als undeutlich und verwaschen beschrieben.

Bei acht der zwölf Patienten mit Beschwerden ließ sich ein progredienter kognitiver Abbau im Sinne einer Demenz eruieren. Auffällig dabei erschien, dass sich die betroffenen Personen noch gut an lang zurück liegende autobiographisch familiäre Ereignisse erinnern konnten während kürzlich erlebte Inhalte schnell vergessen wurden. Symptome des psychiatrischen Formenkreises wurden vor allem von den Angehörigen wahrgenommen, die neben paranoiden Gedankengängen zweier Patienten (1-III:2 und 3-II:2) auch über Affektinkontinenz berichteten. Diese habe sich bei zwei Personen in aggressiven Tendenzen geäußert. Ein Patient (2-V:3) beklagte neben cerebellären Beschwerden im weiteren Krankheitsverlauf typische Parkinson Symptome wie Tremor, Rigor und Hypokinese. Bei (2-V:11) ließen sich Bewegungsstörungen in Form von aktionsinduzierten Dystonien der rechten Hand eruieren. Mit Fortschreiten der Erkrankung ist es bei vier Patienten zu Stuhl- und Harninkontinenz gekommen, bei zwei von ihnen bestand zusätzlich eine Dysphagie, die bei 1-III:2 die Ernährung über eine PEG Sonde erforderlich machte. Ein von dem Großteil der betroffenen Personen als langsam schlechter werdend beschriebener Krankheitsverlauf führte bei neun Patienten zur Kündigung im Beruf und darauf folgend zur frühzeitigen Berentung. Zum Zeitpunkt 2006 wurden insgesamt fünf Betroffene in der Häuslichkeit durch medizinisches Pflegepersonal betreut, drei weitere Personen lebten im Pflegeheim.

Patient	Initialsymptom	Beginn der Symp.	Alter bei Beginn	Weitere Symptome im Verlauf	Verlauf bis 12/2006	Verlauf der letzten 5 Jahre insgesamt
<b>Familie 1</b>						
1-III:2	Ataxie	1986	31	-Dysarthrie -Dysphagie -Stuhl-/Harninkontinenz -Demenz mit starken kognitiven Einbußen -psychiatrisch paranoide Symptome	Progredienz Ataxie/Dysarthrie/ kognitiver Abbau → seit 1990 Rollstuhlpflichtig → seit 2001 bettlägerig mit Ernährung über PEG und vollständig pflegebedürftig	langsam progredient (Zeitraum davor rasch progredient)
1-III:4	Ataxie Dysarthrie	1986	28	-Demenz mit starken kognitiven Einbußen -Affektinkontinenz mit aggressiven Tendenzen -Stuhl-/Harninkontinenz	Progredienz Ataxie/Dysarthrie/ kognitiver Abbau → seit 2002 Hilfe bei Körperpflege → seit 2005 Rollstuhlpflichtig → seit 2005 im Pflegeheim	rasch progredient
1-III:5	Ataxie	1985	25	-Dysarthrie -Demenz mit starken kognitiven Einbußen -Stuhl-/Harninkontinenz	Progredienz Ataxie/Dysarthrie/ kognitiver Abbau → seit 2003 Rollstuhlpflichtig und Hilfe bei Körperpflege	rasch progredient
1-IV:2	kein	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
1-IV:4	kein	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Familie 2</b>						
2-IV:9	Dysarthrie	1984	45	-Ataxie -Demenz	Langsame Progredienz Ataxie/Dysarthrie → seit 2000 Rollstuhlpflichtig → seit 2005 vollständige Hilfe bei Alltagsverrichtungen	sehr langsam progredient
2-V:3	Ruhetremor Demenz	1993	36	-Ataxie -Dysarthrie -Hypokinese -Rigidität	Langsame Progredienz Ataxie/ parkinsonoide Symptome/ kognitiver Abbau → Einschränkung Beweglichkeit/Feinmotorik → invalidisiert	langsam progredient
2-V:6	Ataxie	2000	40	kein	kaum Progredienz Ataxie	sehr langsam progredient
2-V:11	Aktionsinduziert Dystonie der rechten Hand	1998	35	Dysarthrie	Langsame Progredienz Ataxie/ Dysarthrie → Einschränkung Beweglichkeit/Feinmotorik → invalidisiert	langsam progredient
2-V:12	kein	2005	41	kein	Subjektives Wohlbefinden	gleichbleibend
2-V:19	kein	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

<b>Familie 3</b>						
3-II:2	paranoide Angstsymptome	1985	30	-Ataxie -Dysarthrie -Demenz mit starken kognitiven Einbußen -Stuhl-/Harninkontinenz	Progredienz paranoider Gedanken/Ataxie/Dysarthrie → seit 1999 im Pflegeheim → seit 2004 Rollstuhlpflichtig → seit 2004 keine Verrichtung alltäglicher Dinge	nicht angegeben
3-II:4	Ataxie Dysarthrie	2002	45	kein	Langsame Progredienz Ataxie/Dysarthrie → Einschränkung Beweglich- keit/Feinmotorik im Alltag	langsam progredient
3-III:5	kein	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Familie 4</b>						
4-II:1	Ataxie	1993	29	-Demenz -Dysarthrie -Dysphagie -Stuhl-/Harninkontinenz	Langsame Progredienz Ataxie/Dysarthrie → Rollstuhlpflichtig → vollständige Hilfe bei Waschen/Anziehen → lebt im Pflegeheim	nicht angegeben
4-II:2	Ataxie	2000	30	-Dysarthrie -Myoklonien -Demenz	Langsame Progredienz Ataxie/Dysarthrie/Myoklonien → Einschränkung Beweglich- keit/Feinmotorik im Alltag → invalidisiert	nicht angegeben

**Tab. 5: Übersicht anamnestischer Daten (fremd-und eigenanamnestisch) zu Symptomen, Symptombeginn und Krankheitsverlauf**

### 3.2.4. Zusammenfassung Eigen-/Sozialanamnese

#### Eigenanamnese:

Von allen Patienten ließ sich eine typische unauffällige Kinderkrankheitenanamnese eruieren. Andere Erkrankungen wie z.B. des kardiopulmonalen Systems oder des Stoffwechsels wurden bis auf Diabetes mellitus Typ 2 bei der Patientin 2-IV:9 verneint.

#### Soziale Anamnese:

Alle betroffenen Personen waren verheiratet oder lebten in einer Partnerschaft (bis auf 1-III:4, der geschieden war) und haben nach der Schulausbildung einen Beruf erlernt und ausgeübt. Neun von den sechzehn Patienten war es jedoch zum Zeitpunkt der Befragung aufgrund der vorangeschrittenen Symptomatik nicht mehr möglich, am Berufsleben teilzunehmen. Sie wurden berentet. Drei unserer Patienten lebten in Pflegeheimen (1-III:4, 3-II:2, 4-II:1), drei weitere wurden in der Häuslichkeit von Angehörigen bzw. medizinischem Pflegepersonal intensiv betreut.

### 3.3. Klinisches Bild und Verlauf

#### 3.3.1. Relation zwischen CAG/CAA Repeat Anzahl und Alter bei Erstmanifestation

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des genetischen Tests im Hinblick auf das Vorliegen einer SCA 17, also eine pathologisch erweiterte Wiederholung des CAG/CAA Abschnittes (CAG/CAA Repeats) im codierenden Gen für das TBP dargestellt und mit dem Alter bei Manifestation erster Symptome in Relation gebracht. Eine Gegenüberstellung gibt Tabelle 6 wieder.

Patient	CAG/CAA Repeat Anzahl	Alter bei Erstmanifestation
3-II:2	59	30
1-IV:2	57	19
1-IV:4	57	18
1-III:2	54	31
1-III:4	54	28
1-III:5	54	25
4-II:2	52	30
4-II:1	51	29
2-V:11	51	35
2-V:3	51	36
2-V:6	51	40
2-V:12	49	41
2-V:19	49	31
2-IV:9	46	45
3-II:4	45	45
3-III:5	43	entfällt

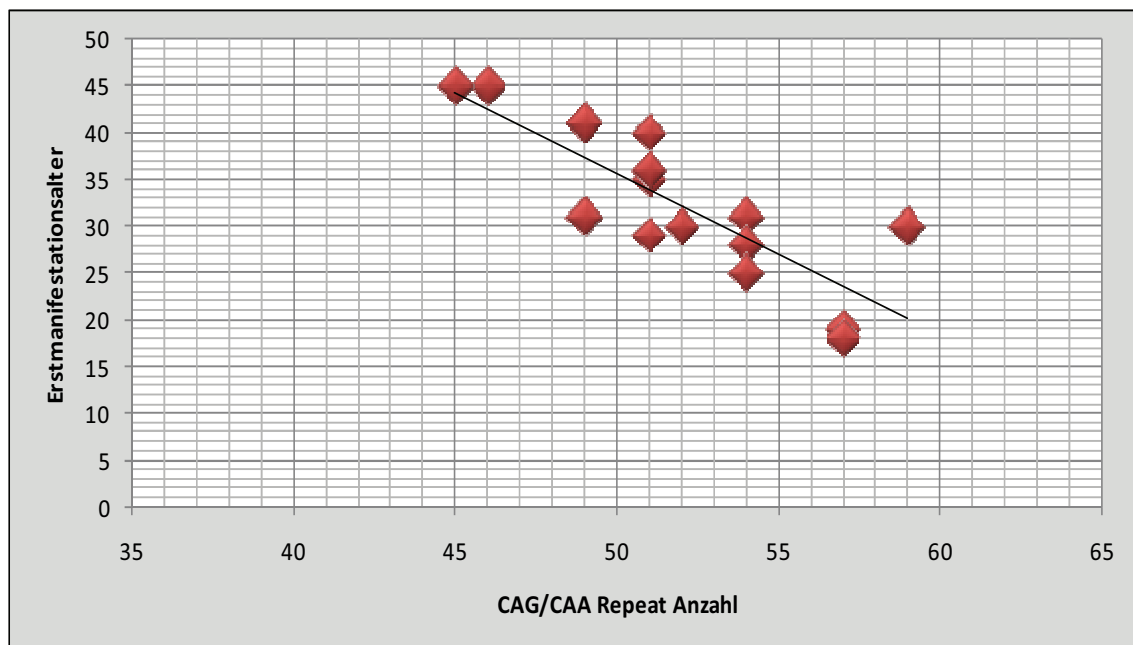
**Tab. 6: Pathologische CAG/CAA Repeat Anzahl und Alter bei Manifestation erster Symptome für sechzehn SCA 17 Patienten.**

entfällt = klinisch keine Symptome erkennbar

Aus der vorangegangenen Tabelle ergab sich ein **Korrelationskoeffizient  $r = -0,82783497$** , was bei  $r < 0$  einer **negativen Korrelation** entspricht.

Dies lies bei einem Betrag von  $r = 0,83$  folgende Interpretation zu. Bei Betrachtung der Relation zwischen der pathologisch verlängerten CAG/CAA Anzahl und dem Alter der Patienten bei Auftreten erster Symptome zeigte sich eine hohe negative Korrelation. Es war folglich bei einer hohen Anzahl an CAG/CAA Repeats ein junges Erkrankungsalter und umgekehrt erkennbar (Abbildung 14).

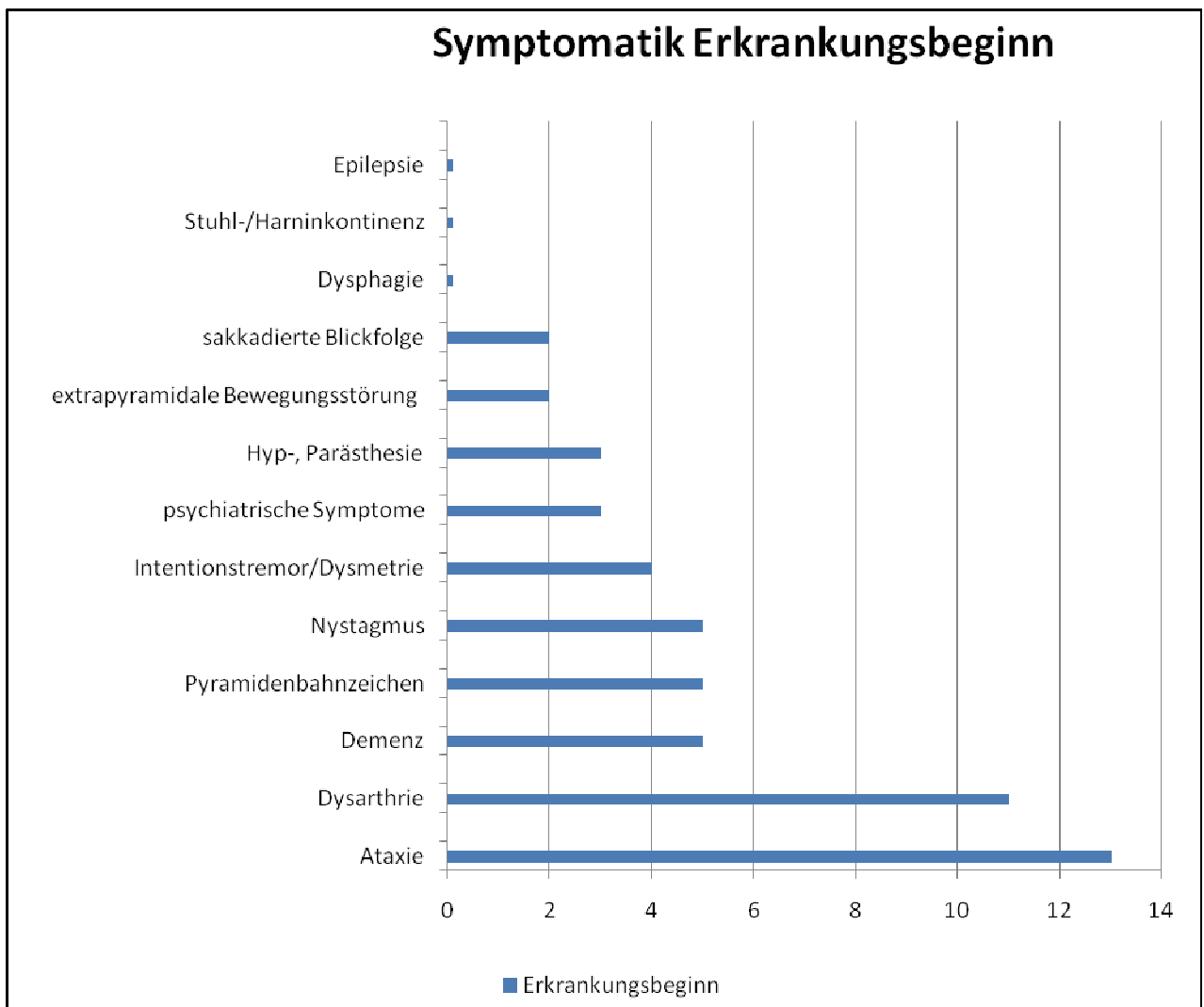
Dabei reichte das Erstmanifestationsalter je nach Repeat Anzahl von der zweiten bis zur fünften Lebensdekade und lag im Durchschnitt bei 32,2 Jahren.



**Abb. 14: Korrelation zwischen CAG/CAA Repeat Anzahl und Alter bei Erkrankungsbeginn (Jahre) für sechzehn Patienten.**

### 3.3.2. Klinische Untersuchung Symptomatik bei Erkrankungsbeginn

Da die klinische Symptomatik der SCA 17 als ein dynamischer und phenotypisch stark variierender Prozess angesehen werden muss, sollen in diesem Teil der Arbeit einmal die Symptome und Befunde der klinisch neurologischen Untersuchung dargestellt werden, welche sich bei den sechzehn Patienten zu Beginn der Erkrankung erheben ließen (siehe Abbildung 15). Im folgenden Teil konnte anschließend mithilfe aktueller Befunde aus der klinisch neurologischen Untersuchung von 2006 (Abbildung 16) die Dynamik im weiteren Krankheitsverlauf sichtbar gemacht werden.



**Abb. 15: Häufigkeit klinischer Symptome bei Erkrankungsbeginn bei sechzehn Patienten. (Mehrfachnennungen möglich).**

Klinisch neurologisch manifestierte sich die SCA 17 zu Beginn neben typisch cerebellären Dysfunktionen wie Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus besonders durch ein dementielles Syndrom. Es konnte bei dreizehn von den insgesamt sechzehn untersuchten Patienten eine Ataxie nachgewiesen werden, wobei die betroffenen Personen alle eine Gangataxie zeigten. Bei einigen konnten wir zusätzlich eine Rumpfataxie sowie ataktische Bewegungsmuster der Extremitäten im Finger-Nase-Versuch (FNV) bzw. Knie-Hacke-Versuch (KHV) registrieren. Die meisten Patienten wiesen zudem ein dysarthrisch skandierendes Sprachbild auf.

Auffällig erschien die Häufigkeit der neuropsychologischen und psychiatrischen Symptome, die sich zusammengefasst bei der Hälfte der Untersuchten zeigten. Von neuropsychologischer Seite sei hier der kognitive Abbau im Sinne einer Demenz genannt. Dabei waren insbesondere die Lern- und Merkfähigkeit, das formal logische, urteilende sowie visuell konstruktive Denken beeinträchtigt. Die psychiatrische Symptomatik betreffend ließen drei Patienten eine Affektlabilität mit teils aggressiven Tendenzen, pathologischem Lachen sowie paranoiden Gedanken/Wahrnehmungsstörungen erkennen. Symptome aus dem Kreis der extrapyramidalen Bewegungsstörungen wie Dystonie (dystone Fehlstellung der Hände), choreatiforme Bewegungsmuster oder Parkinson-typische Merkmale, vor allem Tremor und Rigidität, ließen sich bei fünf Personen nachweisen. Zeichen einer Pyramidenbahnstörung waren bis auf das Vorhandensein gesteigerter tiefer Sehnenreflexe bei fünf Patienten nicht zu beobachten.

Anzumerken ist eine Diskrepanz zwischen anamnestischen Angaben der vier jungen Patienten (1-IV:2, 1-IV:4, 2-V:19, 3-III:5), die anführten, zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Beschwerden zu haben und den Befunden der klinisch neurologischen Untersuchung. In dieser ließen sich, wenn auch diskret vorhanden, Zeichen von Ataxie, Dysarthrie oder Affektlabilität beobachten.



### 3.3.3. Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf zeigte sich bei allen betroffenen Personen progredient und war anhand der zunehmenden Beschwerden sowie dem Auftreten zusätzlicher neuer Symptome gut nach zu vollziehen (siehe Abbildung 16). Fünf Patienten (1-III:2, 1-III:4, 1-III:5, 2-IV:9, 3-II:2) boten zum Zeitpunkt der Untersuchungen 2006 einen Krankheitsverlauf zwischen zwanzig und zweiundzwanzig Jahren. Bei zwei weiteren (2-V:3, 4-II:1) waren es jeweils dreizehn Jahre. Man muss bei unserem Patientenkollektiv die jeweils unterschiedliche Dauer der Erkrankung berücksichtigen. So boten zehn der sechzehn Personen bei einem Krankheitsverlauf zwischen sechs und zweiundzwanzig Jahren eine weitaus intensivere und aussagekräftigere Symptomatik als diejenigen, die erst in der von uns 2005 durchgeführten genetischen Untersuchung positiv auf das Vorliegen einer SCA 17 getestet wurden und bis zu diesem Zeitpunkt aufgrund mangelnder Beschwerden noch keine neurologische Untersuchung erfahren haben.

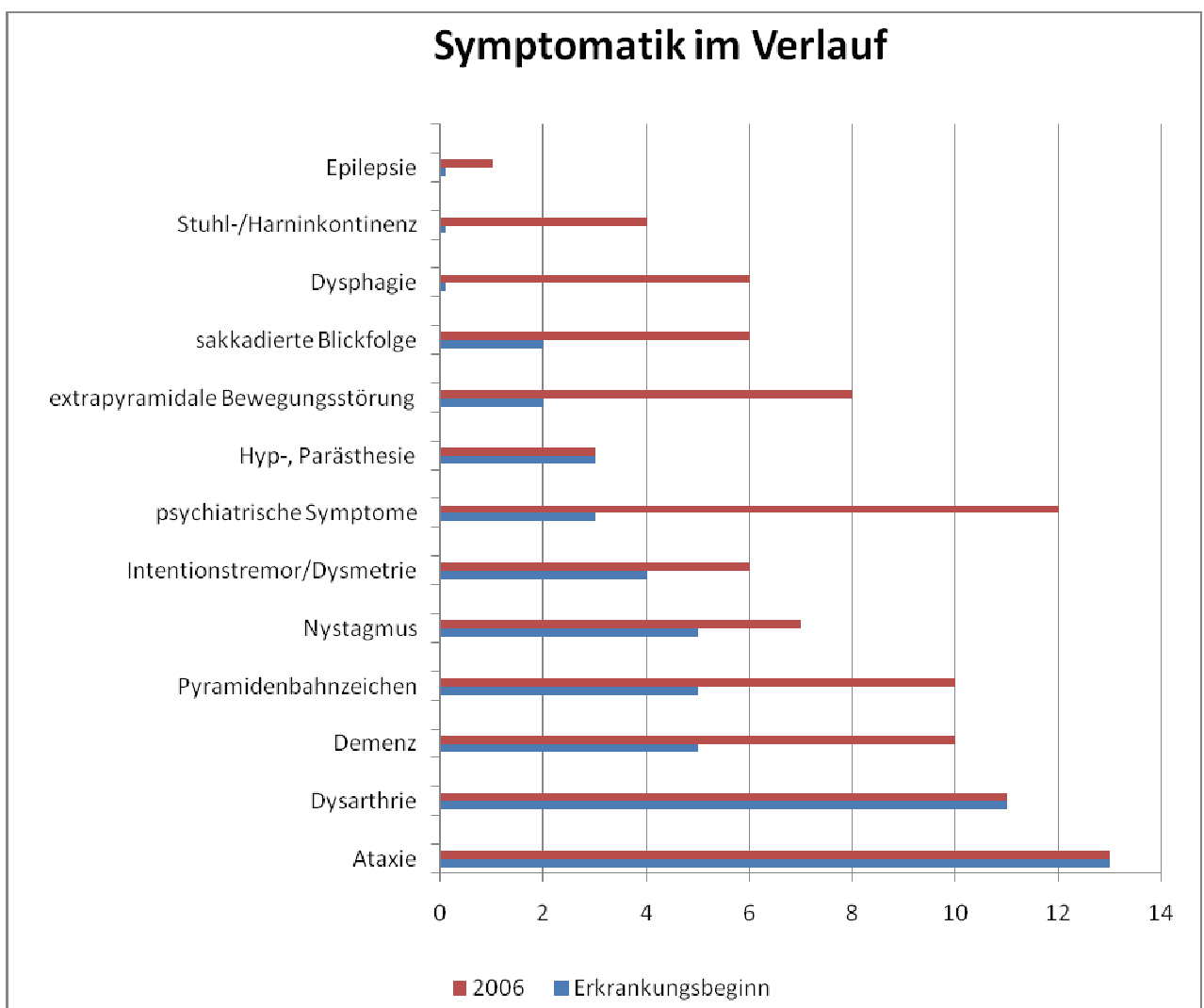
Neun Patienten galten zum Untersuchungszeitpunkt 2006 als invalidisiert. Sechs Personen waren Rollstuhlpflichtig, davon zwei immobil bettlägerig.

Auslösende Faktoren für eine akute Befundverschlechterung im Verlauf ließen sich bei keinem Patienten erfragen oder objektiv nachweisen.

Von Seiten des Kleinhirns waren Ataxie (dreizehn Betroffene) und Dysarthrie (elf Betroffene) nach wie vor häufigstes Symptom. Aber auch andere Beeinträchtigungen cerebellärer Genese wie Blickrichtungsnystagmus, Dysbradydiadochokinese, Intentionstremor und langsame Sakkaden bei Blickfolgebewegungen nahmen mit fortschreitender Krankheitsdauer an Ausprägung zu. Neu aufgetreten, und nun bei sechs Personen nachweisbar, war Dysphagie mit Beschwerden beim Essen und Trinken, was zu häufigem Verschlucken führte. Ebenfalls auffällig im Vergleich zum Erkrankungsbeginn war eine im Verlauf stark zunehmende Demenz mit kognitivem Abbau, die sich bei länger bestehender Krankheit bei den meisten Patienten ausgebildet und bei sechs Personen zu Störungen erworbener Grundschulfähigkeiten geführt hat. Des Weiteren wurden bei zwölf der Untersuchten vermehrt psychiatrische Symptome gefunden. Diese reichten von Affektlabilität (zehn Personen) bis zu Persönlichkeitsveränderungen, die sich bei zwei Betroffenen (1-III:2, 3-II:2) in Form von paranoiden Gedanken und bei jeweils einem durch Agoraphobie (2-V:11) bzw. hypochondrische Gedanken im Sinne einer Dysthymie (1-IV:2) bemerkbar machten.

Gleichfalls zunehmend waren Symptome mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen als Ausdruck einer Dysfunktion der Basalganglien. Es ließen sich vor allem choreatiforme, dystone und Parkinson Merkmale (besonders Rigidität und Tremor) nachweisen.

Mit weiterem Verlauf neu aufgetreten sind zudem Störungen der Pyramidenbahn. Zehn Patienten zeigten gesteigerte tiefe Sehnenreflexe, wovon bei drei auch ein positives Babinski-Zeichen zu finden war. Vier Personen entwickelten während der fortschreitenden Krankheitsentwicklung eine Stuhl- und Harninkontinenz. Bei einem Betroffenen wurde im Verlauf zudem die Diagnose einer Epilepsie gestellt.



**Abb. 16: Häufigkeit klinischer Symptome aus klinisch neurologischer Untersuchung von 2006 im Vergleich zum Krankheitsbeginn bei sechzehn Patienten (Mehrfachnennungen möglich). Zur optischen Darstellung wurden Parameter mit dem Wert 0 mithilfe eines minimalen Balkens kenntlich gemacht.**

Therapeutisch ließ sich der Krankheitsverlauf in seiner Progredienz nur dahin gehend positiv beeinflussen, dass sich bei einigen Patienten phasenweise eine über vier bis acht Wochen stabile neurologische Symptomatik einstellte.

So konnte bei drei Betroffenen unter Ondansetron 8 mg je 1-1-1 die Ataxie bedingte Gangunsicherheit teilweise stabilisiert werden.

Vier Personen erhielten bei dementiellem Syndrom Donepezil 10 mg je 1 bzw. Tebonin.

Die Gabe von Madopar 125 mg je 1-1-1 bei einem anderen Patienten (2-V:3) mit Ruhetremor und Rigidity zeigte jedoch wenig Erfolg.

Unter Olanzapin 10 mg je 0-0-1 und Lorazepam 0,5 mg je 1-0-1 konnte bei ängstlich paranoider Symptomatik einer Patientin (3-II:2) eine vorübergehende Stabilität erreicht werden.

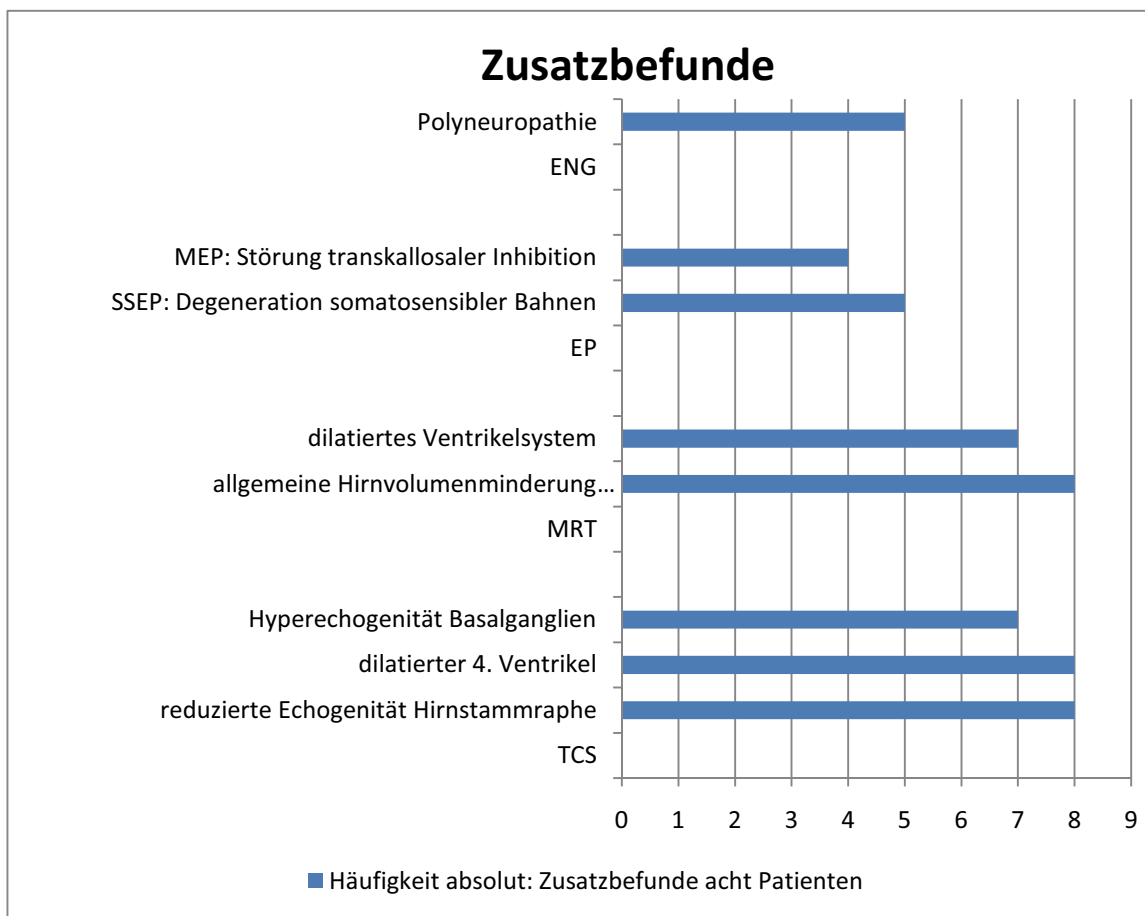
Neben der medikamentösen Therapie standen vor allem physiotherapeutische und logopädische Behandlungen im Vordergrund, um motorischen Defiziten möglichst entgegen wirken zu können.

#### 3.3.4. Nebenbefunde der körperlichen Untersuchung

Die allgemein internistische Untersuchung unserer Patienten ergab für sieben einen reduzierten und für neun Personen einen guten Allgemeinzustand bei jeweils gutem Ernährungszustand. Die Haut und sichtbaren Schleimhäute waren gut durchblutet. Zeichen von Ex- und Enanthenen, Ikterus, Zyanose, oberer Halsveneneinflussstauung oder peripheren Ödemen waren nicht zu finden. Cor, Pulmo und Abdomen wiesen keinen pathologischen Befund auf.

### 3.4. Apparative Zusatzbefunde

Acht unserer sechzehn Patienten wurden bis 2005/2006 ausführlich bildmorphologisch und elektrophysikalisch in der Neurologischen Universitätsklinik Rostock untersucht. Die einzelnen Befunde sollen hier einmal dargestellt werden. Abbildung 17 zeigt absolute Häufigkeiten einzelner apparativer Zusatzbefunde. Tabelle 7 gibt einen genauen Überblick für jeden einzelnen Patienten.



**Abb. 17: Absolute Häufigkeiten apparativer Zusatzbefunde bei acht untersuchten SCA 17 Patienten.** (TCS = Transcranielle Hirnparenchymsonographie, MRT = Magnetresonanztomographie, EP = evozierte Potentiale, ENG = Elektroneurographie).

### 3.4.1. Transcranielle Hirnparenchymsonographie (TCS)

In der von uns durchgeführten Hirnparenchymsonographie konnten wir bei allen Betroffenen eine reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe nachweisen. Weitere Auffälligkeiten zeigten sich vor allem im Bereich der Basalganglien. Wir sahen bei fünf Personen eine Hyperechogenität des Nucleus Caudatus. Davon bei vier Patienten beidseitig und bei einem linksseitig betont. Ebenfalls hyperechogen zeigte sich der Nucleus Lentiformis bei fünf Betroffenen, dreimal beidseitig und zweimal linksseitig. Auch die Substantia Nigra betreffend konnten wir bei vier Untersuchten eine Hyperechogenität beobachten, drei mal rechtsseitig und einmal beidseitig akzentuiert. Große Abweichungen von der Norm konnten wir hinsichtlich des Ventrikelsystems darlegen. Besonders der vierte Ventrikel erschien bei allen untersuchten Personen stark dilatiert. Zusätzlich dazu ließ sich bei zwei Patienten eine Dilatation des dritten Ventrikels dokumentieren.

### 3.4.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Im MRT zeigte sich bei allen untersuchten Personen eine allgemeine Hirnvolumenminderung, die bei sechs Patienten vor allem cerebellär akzentuiert war. Aber auch eine kortikale und subkortikale Betonung der Atrophie wurde bei jeweils einem Betroffenen dargestellt. Die bereits in der Hirnparenchymsonographie nachgewiesene Dilatation der Liquorräume konnte bei dieser Untersuchung bestätigt werden und wurde bei der Hälfte der Patienten dokumentiert.

### 3.4.3. Evozierte Potentiale (EP)

Es wurden Visuell Evozierte Potentiale (VEP), Somatosensibel Evozierte Potentiale (SSEP) und Motorisch Evozierte Potentiale (MEP) abgeleitet.

Die VEP betreffend lagen alle Personen bis auf eine im Normbereich. Der pathologische Befund bei der einen Person ist am ehesten mit einer Störung der linken Sehbahn vereinbar.

Fünf der acht Betroffenen wiesen im Bereich der SSEP eine leitungsverzögernde Degeneration der somatosensiblen Bahnen der unteren Extremitäten (UE) beidseitig auf, bei drei ließ sich ein Normbefund erheben.

In Bezug auf die MEP konnten bei sechs Untersuchten Pathologien abgeleitet werden. Vier Patienten zeigten Störungen der transkallosal oder intrakortikal vermittelten Inhibition zu den Zielmuskeln. Zwei andere präsentierten leitungsverzögernde Affektionen motorischer Bahnen zu den oberen Extremitäten (OE).

### 3.4.4. Elektroneurographie (ENG)

Vier der sieben elektroneurographisch Untersuchten wiesen eine sensible axonale Polyneuropathie (PNP) der unteren Extremitäten auf. Bei einer anderen Patientin offenbarte sich eine gemischt sensible axonal demyelinisierende Polyneuropathie der unteren Extremitäten. Bei dem Sohn der Betroffenen ließ sich eine demyelinisierende Schädigung des Nervus Suralis nachweisen.

Patient	TCS	MRT	Evozierte Potentiale	ENG
<b>1-III:4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Caudatus bds.</li> <li>• normoechogene Substantia Nigra und Nucl. Lentiformis bds.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 10,2mm</li> <li>• 3. Ventrikel mäßig dilatiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein massive cerebellär betonte Hirnvolumenminderung</li> <li>• mikroangiopathische Veränderungen</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: schwere leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen UE bds.</p> <p>MEP: geringe leitungsverzögernde Affektion peripher motor. Bahnen OE re.</p>	ENG: sensible axonale PNP
<b>1-III:5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Caudatus bds.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 9,9mm</li> <li>• 3. Ventrikel dilatiert → 9,3mm</li> <li>• insgesamt fortgeschrittene Kleinhirn und Hirnstammatrophy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massive ponto cerebelläre Hirnvolumenminderung</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: Normbefund MEP: Normbefund</p>	ENG: sensible axonale PNP
<b>2-IV:9</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlich reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Caudatus bds.</li> <li>• hyperechogener Nucl. Lentiformis li.</li> <li>• hyperechogene Substantia Nigra re.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 8,1mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• massive kortikal betonte Hirnvolumenminderung supra- und infratentoriell</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Störung der Sehbahn li. SSEP: leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen UE bds.</p> <p>MEP: Störung der transkallosal und intrakortikal vermittelten Inhibition zu den Zielmuskeln</p>	ENG: beinbetont gemischt sensible axonal demyelinisierende PNP
<b>2-V:6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogene Nucl. Lentiformis bds.</li> <li>• hyperechogene Substantia Nigra re.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 10,9mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein massive cerebellär betonte Hirnvolumenminderung</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen UE bds.</p> <p>MEP: Störung der intrakortikal vermittelten Inhibition</p>	ENG: leicht demyelinisierende Schädigung des N. suralis

<b>2-V:3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlich reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Caudatus bds.</li> <li>• hyperechogene Nucl. Lentiformis bds.</li> <li>• hyperechogene Substantia Nigra bds.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 8,1mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein massive cerebellär betonte Hirnvolumenminderung</li> <li>• mikroangiopathische Veränderungen</li> <li>• erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen UE bds. MEP: demyelinisierende Alteration zentralmotor. Bahnen zu OE bds.</p>	Normbefund
<b>2-V:11</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Caudatus li.</li> <li>• hyperechogener Nucl. Lentiformis li.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 6,8mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemeine subkortikal betonte Hirnvolumenminderung</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen UE bds. MEP: Störung der transkallosal und intrakortikal vermittelten Inhibition zu den Zielmuskeln</p>	ENG: sensible axonale PNP
<b>3-II:2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• 4. Ventrikel deutlich dilatiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein massive cerebellär betonte Hirnvolumenminderung</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: Normbefund MEP: Störung der transkallosal vermittelten Inhibition zu den Zielmuskeln</p>	Normbefund
<b>4-II:2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlich reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe</li> <li>• hyperechogener Nucl. Lentiformis bds.</li> <li>• hyperechogene Substantia Nigra re.</li> <li>• 4. Ventrikel dilatiert → 10,8mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemein massive cerebellär und Hirnstamm betonte Hirnvolumenminderung</li> <li>• deutlich erweiterte Liquorräume</li> </ul>	<p>VEP: Normbefund SSEP: Normbefund MEP: Normbefund</p>	ENG: sensible axonale PNP

**Tab. 7: Apparative Zusatzbefunde bei acht SCA 17 Patienten, jeweils separat aufgelistet.**



### 3.5. Zuordnung morphologischer Besonderheiten zu klinischer Symptomatik

Dreizehn unserer sechzehn Patienten nahmen 2005/2006 an einer gemeinsamen Studie zwischen der Neurologischen Klinik der Universität Rostock und der Neurologischen Klinik der Universität Lübeck teil. Es gelang uns im Rahmen dieser Studie, den klinisch neurologisch führenden Symptomen (Ataxie, extrapyramidale Dysfunktionen und psychiatrische Zeichen) morphologisch auffällige anatomische Regionen zuzuordnen, um anschließend eine eindeutige Korrelation nachweisen zu können. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse einmal zusammenfassend dargestellt werden (siehe Abbildung 18).

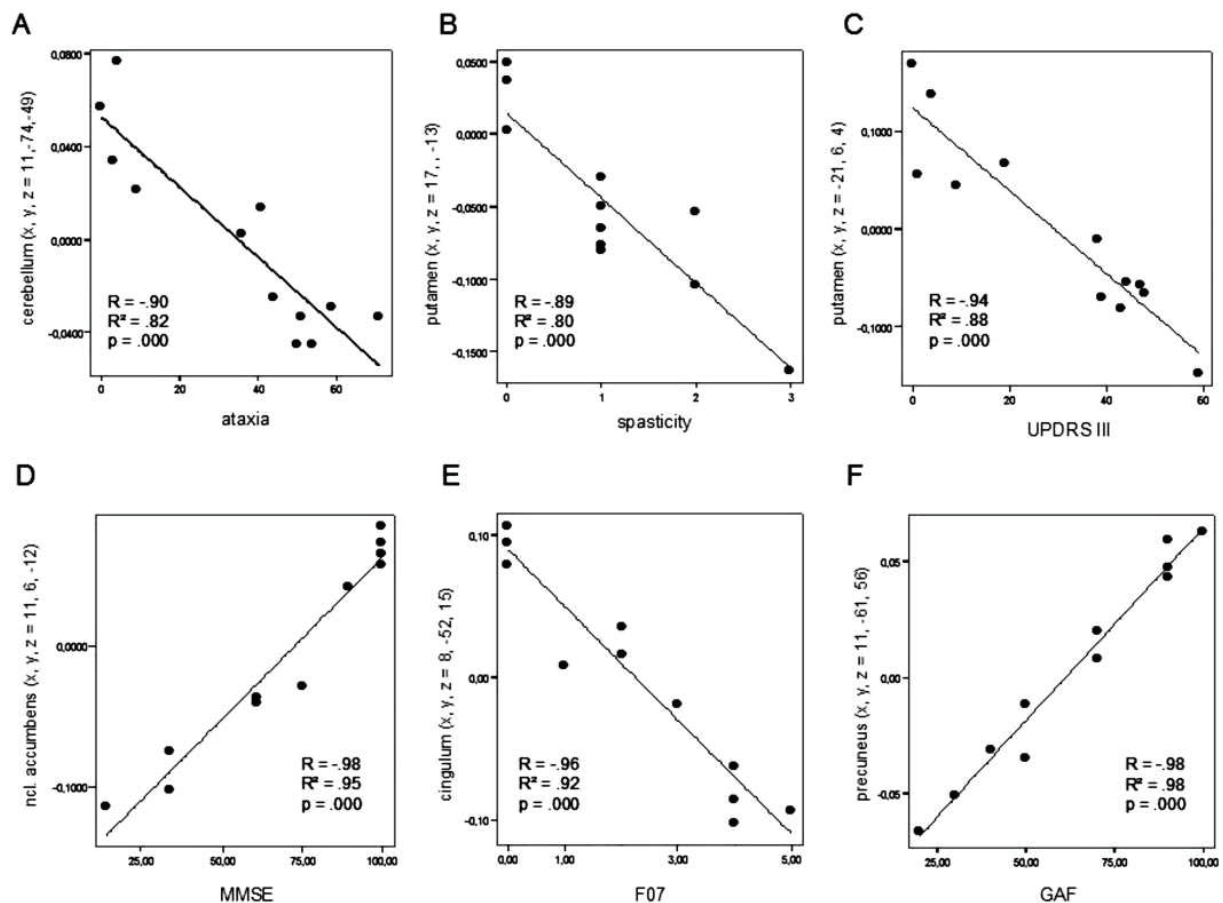
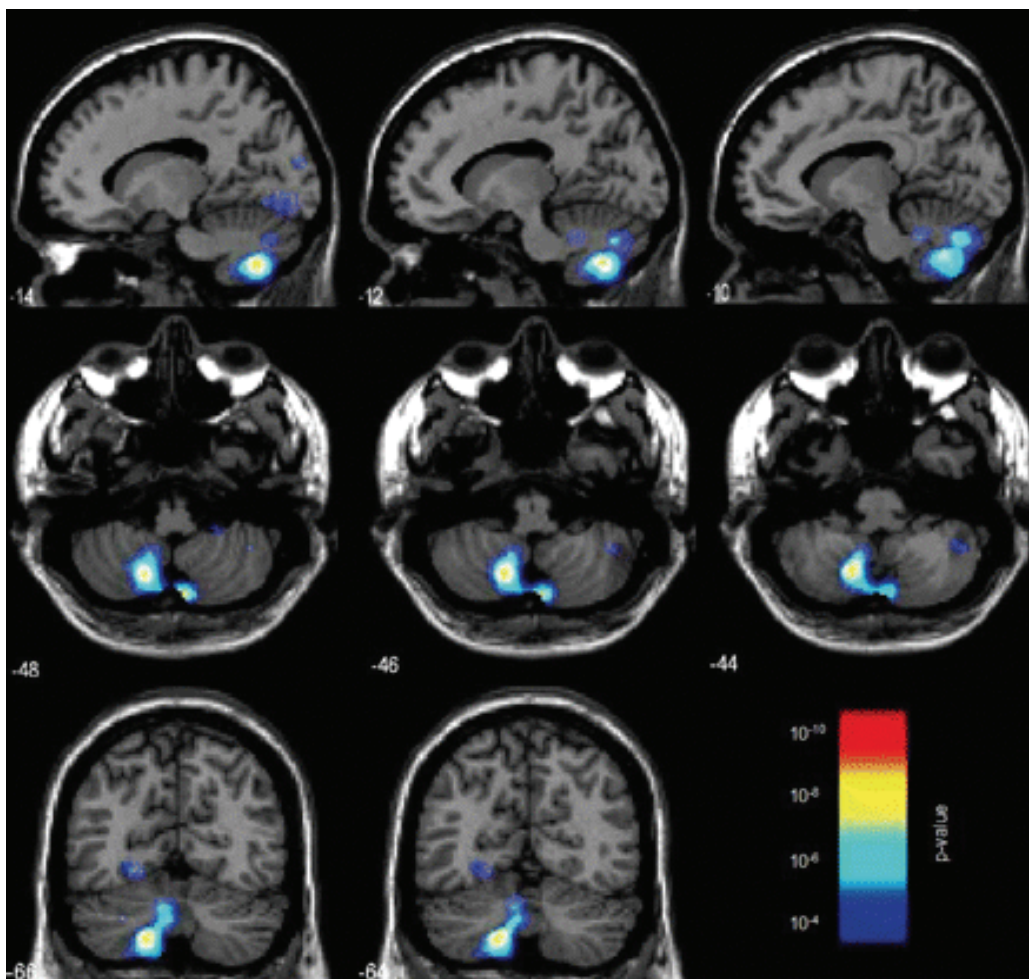


Abb. 18: Korrelation bildmorphologischer Daten mit klinischen Scores (Lasek et al., 2006)

### 3.5.1. Korrelation zwischen Degeneration der grauen Substanz und Bewegungsstörungen

#### **Ataxie:**

Die Einteilung des Schweregrades der Ataxie erfolgte anhand der International Cooperative Ataxia Rating Scale of the World Federation of Neurology (WNF scale). Dabei zeigten sich klinisch große Unterschiede, von milden bis sehr stark ausgeprägten cerebellären Dysfunktionen reichend. Die mithilfe dieser Befunde hergestellte Korrelation in Bezug auf die zuvor erhobenen morphologischen Daten ergab folgende Ergebnisse: es bestand eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Ataxie und dem Volumen des Cerebellum ( $r = -0,75$ ). Bildmorphologisch zeigte sich diesbezüglich insbesondere im Lobus posterius des Kleinhirns eine ausgeprägte Atrophie.



**Abb. 19:** Farbliche Darstellung der Degenerationsmuster im Bereich des mesialen und posterioren Cerebellum einschließlich des Vermis in Korrelation zur Ataxie (Lasek et al., 2006).

### **Extrapyramidale Bewegungsstörungen:**

Im Hinblick auf extrapyramidale Bewegungsstörungen wurde die Spastik anhand des Ashworth Score beurteilt. Dazu teilten wir unsere Patienten je nach Schweregrad in vier Gruppen auf: keine, milde, mittlere oder schwere Beeinträchtigung des durch Rigidität betroffenen Muskels bei der Flexion oder Extension. Hier zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Punktzahl im Ashworth Score und dem Volumen des Putamen ( $r = -0,89$ ).

Ein ähnliches Ergebnis konnten wir im Hinblick auf die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) ausmachen, wo sich ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad parkinsonoider Symptome und dem Volumen des Putamen nachweisen ließ ( $r = -0,71$ ).

### 3.5.2. Korrelation zwischen Degeneration der grauen Substanz und Neuropsychiatrischen Dysfunktionen

#### **Demenz:**

Zur Erfassung der Demenz diente uns der Mini Mental Status Examination (MMSE). Auffällig war eine stark positive Korrelation zwischen der im Demenztest erreichten Punktzahl und dem Volumen im Nucleus Accumbens ( $r = 0,98$ ).

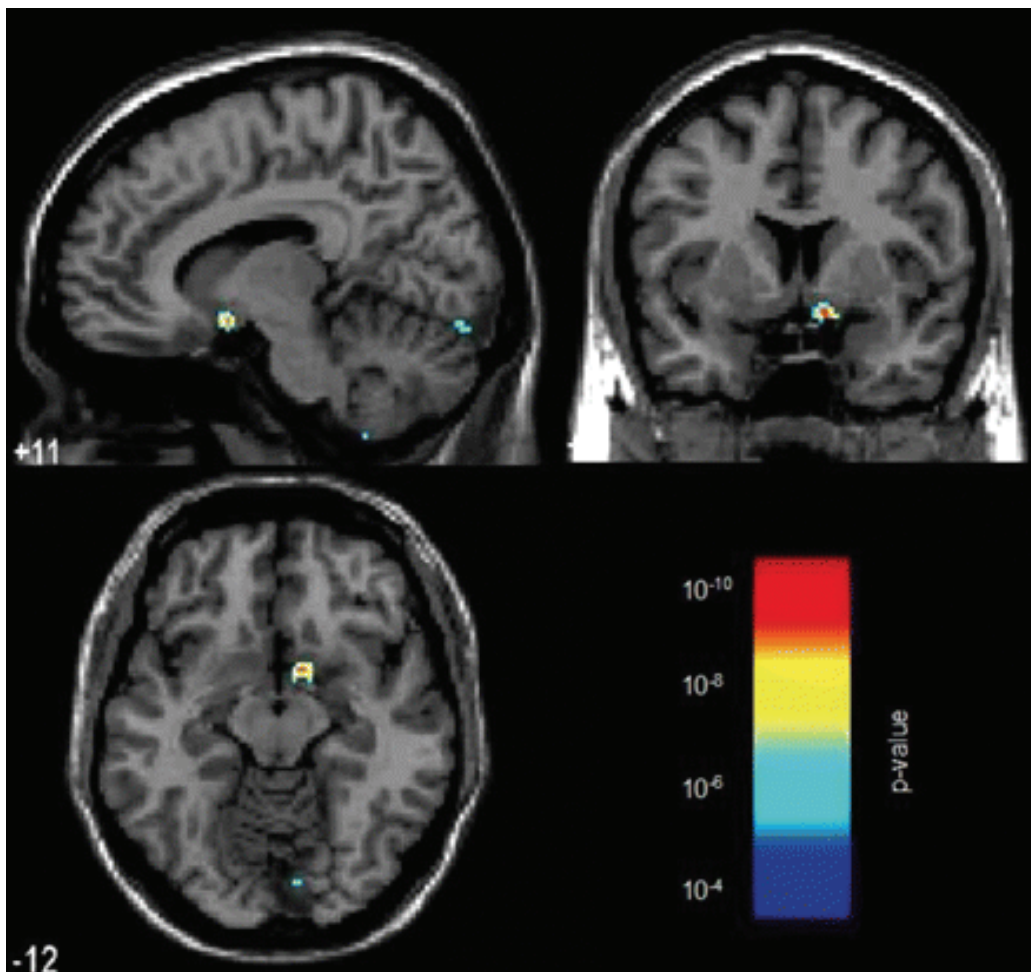
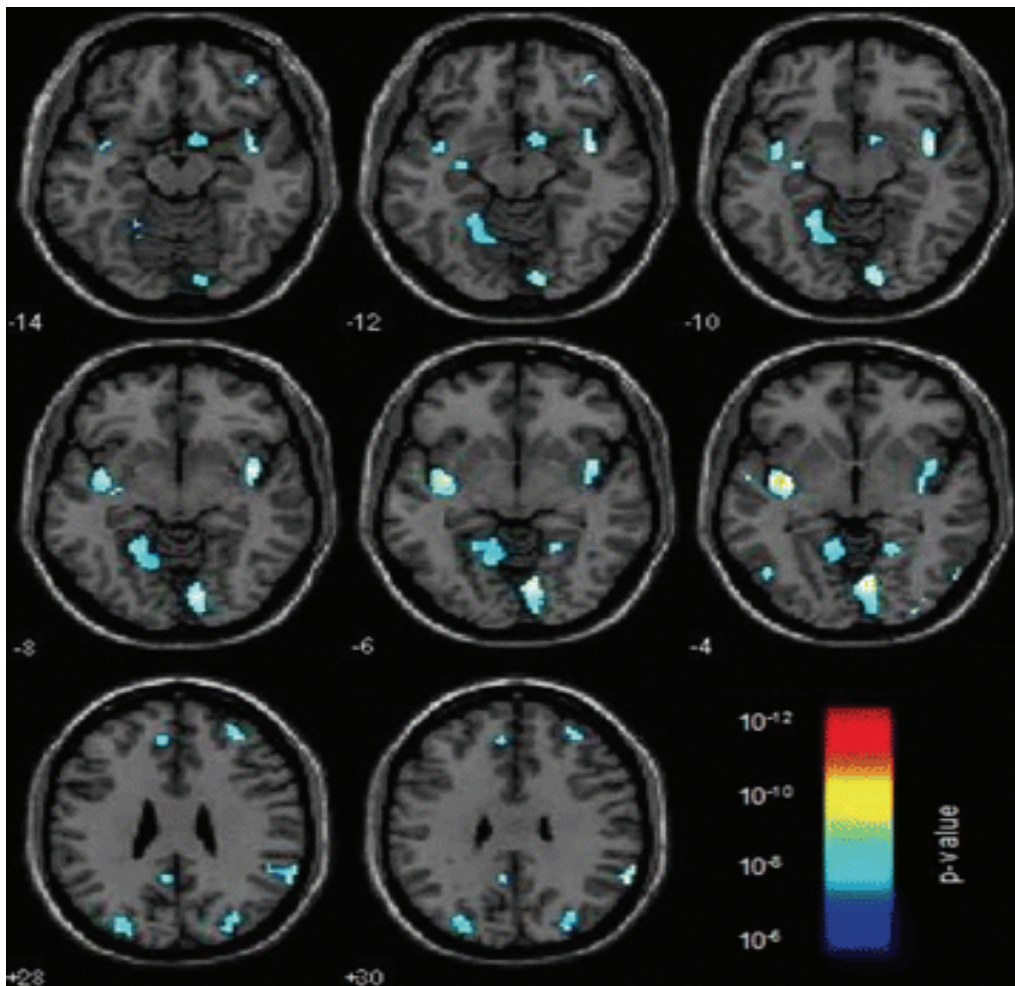


Abb. 20: Atrophiemuster im Nucleus Accumbens in Korrelation zur Demenz (Lasek et al., 2006).

### **Persönlichkeitsveränderung und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens:**

Persönlichkeitsveränderungen wurden anhand der Kriterien (F07) gemäß der International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition (ICD-10) objektiviert. Vor allem emotionale Instabilität, Misstrauen/Argwohn und Distanzminderung waren zu beobachten. Im Hinblick auf die morphologischen Daten war es uns möglich, einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung psychiatrischer Symptome und dem Volumen im Frontallappen, Cingulum und Precuneus herzustellen ( $r = -0,96$ ).

Ähnliche Beobachtungen zeigten sich bezüglich des Global Assessment of Functioning (GAF). Eine Reduktion im GAF Score korrelierte mit der Degeneration von Frontallappen, Precuneus, Nucleus Accumbens und Kleinhirn ( $r = 0,98$ ).



**Abb. 21: Degeneration grauer Substanz in Frontallappen, Precuneus, Nucleus Accumbens, Insel sowie parieto-occipital in Korrelation zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Lasek et al., 2006).**

### 3.6. Patientenbeispiel

Im Folgenden sollen eine typische Krankheitsanamnese sowie Untersuchungsbefunde im Verlauf anhand eines Patientenbeispiels tabellarisch (Tabelle 8) dargestellt werden.

Patient: 1-III:4 aus Familie 1

Geburtsdatum: 28.02.1958

DNA-Ergebnis: 37/54

Datum/ Anamnese	Klinik/ Medikation	Neuropsychologie	TCS	Evozierte Potentiale	MRT
28.12.2000  • seit 10 Jahren progrediente Ataxie, die unter Ondan setron leicht gebessert wurde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blickrichtungs Nystagmus</li> <li>sakkadierte Blickfolge</li> <li>deutl. skandierende Sprache</li> <li>FNV leichter Intentionstremor</li> <li>KHV deutl. Ataxie bds.</li> <li>ausgeprägte Gangataxie</li> <li>Romberg Schwanken bei Augenschluss</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ondan setron 4 mg 1 0 1</li> <li>Piracetam 1200 mg 1 x 1</li> <li>Vit. B1/B6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dementielle Entwicklung</li> </ul>			
10.07.2001  • stabiles Befinden • nach Erhöhung Ondan setron wieder mehr Sicherheit beim Laufen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blickrichtungs Nystagmus</li> <li>sakkadierte Blickfolge</li> <li>deutl. skandierende Sprache</li> <li>FNV mit Intentionstremor</li> <li>KHV deutl. Ataxie bds.</li> <li>ausgeprägte Gangataxie mit breitbasigem Gangbild</li> <li>Standataxie</li> <li>Romberg positiv</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ondan setron 8 mg 1 0 1</li> <li>Piracetam 1200 mg 1 x 1</li> <li>Vit. B1/B6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dementielle Entwicklung</li> <li>Beeinträchtigung von Merk u. Lern fähigkeit, zeitl. Orientierung, Kurzzeitgedäch nis, logisch . urteilendem Denken</li> <li>allg. Verlangsamung</li> </ul>			
30.05.2002  • zunehmend Stürze bei Gang unsicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blickrichtungs Nystagmus</li> <li>sakkadierte Blickfolge</li> <li>skandierende Dysarthrie</li> <li>Zeigeversuche ataktisch KHV &gt; FNV</li> <li>ausgeprägte Stand u Gangataxie</li> <li>Romberg positiv</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ondan setron 8 mg 1 1 1 1</li> <li>Piracetam 1200 mg 1 x 1</li> <li>Vit. B1/B6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nicht vollständig zu Zeit/Ort orientiert</li> <li>massiv verlangsamt erworbene Grundschulfähig keiten gestört</li> </ul>			

<p>07.04.2003</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vermehrt Stürze u. Müdigkeit nach Dosissteigerung von Ondansetron</li> <li>• Rollator pflichtig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blickrichtungen Nystagmus</li> <li>• sakkadierte Blickfolge</li> <li>• skandierende Dysarthrie</li> <li>• Zeigeversuche ataktisch</li> <li>• ausgeprägte Stand u. Gangataxie</li> <li>• Ondansetron 8 mg 1 1 1</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEP: Normalbefund</li> <li>• SSEP: schwere leitungsverzögernde Degeneration der somato sensiblen Bahnen an den Beinen starke Befundverschlechterung</li> <li>• MEP: geringe leitungsverzögernde Affektion peripher motor. Bahnen zum re. Arm</li> </ul>	
<p>10.11.2003</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laufen schlechter, oft Stürze, außerhalb der Wohnung Rollstuhl</li> <li>• Zunahme Dysarthrie u. kognitive Defizite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blickrichtungen Nystagmus</li> <li>• sakkadierte Blickfolge</li> <li>• deutl. skandierende Dysarthrie</li> <li>• Ataxie in Zeigeversuchen bds.</li> <li>• Ausgeprägte Stand u. Gangataxie</li> <li>• Patient ist nicht in der Lage, freihändig eigenständig zu stehen</li> <li>• Ondansetron 4 mg 1 1 1</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Echogenität der Hirnstamm Raphe</li> <li>• bds. normal echogene Substantia nigra</li> <li>• normale Echogenität der Nuclei lentiformis bds.</li> <li>• mäßig hyperechogener Nucleus caudatus bds.</li> <li>• dilatierter 4. Ventrikel (6,1mm)</li> </ul>		
<p>19.10.2004</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunahme von Stürzen und Dysarthrie</li> <li>• Stuhl/Haminkontinenz</li> <li>• Affektinkontinenz / aggressive Tendenzen u. inadäquates Lachen</li> <li>• weiterer kognitiver Abbau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sakkadierte Blickfolge</li> <li>• schwere Dysarthrie</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Zeigeversuche FNV/KHV ataktisch</li> <li>• Standataxie</li> <li>• Breitbasiges ataktisches Gangbild bei gebeugter Körperhaltung</li> <li>• Bradydiadochokinese</li> <li>• Ondansetron 8 mg 1 1 1</li> <li>• Piracetam 1200 mg 1 0 1</li> <li>• Tebonin 1 0 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlich mnestiche u. kognitive Defizite</li> <li>• inadäquates Lachen</li> <li>• indifferente Stimmung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bds. normal echogene Substantia nigra</li> <li>• normale Echogenität der Nuclei lentiformis bds.</li> <li>• mäßig hyperechogener Nucleus caudatus bds.</li> <li>• deutlich dilatierter 4. Ventrikel (10,2mm)</li> <li>• mäßig dilatierter 3. Ventrikel</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• massive zerebelläre Hirnvolumenminderung</li> <li>• Mittelhirnatrophie (sagittaler Durchmesser: 12mm)</li> </ul>
<p>21.12.2005</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Befundverschlechterung der Dysarthrie u. Mobilität</li> <li>• Patient lebt im Pflegeheim</li> <li>• nicht mehr gehfähig</li> <li>• Zunahme aggressiver Tendenzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sakkadierte Blickfolge</li> <li>• hochgradige Dysarthrie</li> <li>• Dysphagie</li> <li>• Zeigeversuche beinbetont ataktisch</li> <li>• hochgradige Stand u. Gangataxie + leichte Sitzataxie</li> <li>• kein selbstständiges Gehen</li> <li>• Bradydiadochokinese</li> <li>• Ondansetron 8 mg 1 1 1</li> <li>• Piracetam 1200 mg 1 0 1</li> <li>• Tebonin 1 0 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deutlich mnestiche u. kognitive Defizite</li> <li>• inadäquates Lachen</li> <li>• indifferente Stimmung</li> </ul>			

Tab. 8: Anamnese, klinische Befunde und Verlauf anhand eines Patientenbeispiels.

## 4. Diskussion der Ergebnisse

Das in dieser Studie untersuchte Krankheitsbild zeigte bei autosomal dominantem Erbgang vornehmlich cerebelläre Dysfunktionen wie Ataxie und Dysarthrie, oft kombiniert mit psychiatrischen und extrapyramidalen Symptomen wie Demenz und choreatiformen Bewegungsstörungen. Zudem konnte bei fortschreitender Neurodegeneration ein über Jahre progredienter Verlauf beobachtet werden. Daher muss dieses klinische Manifestationsbild in die Gruppe der autosomal dominanten cerebellären Ataxien (ADCA), nach genetischer Nomenklatur als spinocerebelläre Ataxien bezeichnet (SCA), eingeordnet werden.

Ausgehend von der in Kapitel 1.2. dargestellten Tabelle 1 und zahlreichen in der Literatur beschriebenen Beispielen muss die von uns untersuchte klinisch neurologische Symptomatik als SCA 17 klassifiziert werden.

Wie von der Arbeitsgruppe um L. Schöls (2004) berichtet, scheint der Erkrankungsbeginn besonders durch eine cerebelläre Ataxie und Demenz gekennzeichnet zu sein. Mit dieser Aussage stimmen die von uns erhobenen Daten überein. Bei dreizehn von sechzehn Patienten manifestierte sich die Erkrankung in Form einer Gangataxie, die von den meisten als unsicherer wackeliger Gang wahrgenommen wurde. Zudem waren anfangs insbesondere Dysarthrie, die nicht von den Betroffenen selber als viel mehr von deren Angehörigen in Form einer verwaschenen undeutlichen Sprache bemerkt wurde, und Demenz führende Symptome. Auch andere Autoren wie Nakamura (2001), Rolfs (2003) und Kock (2006) beschreiben neben typisch cerebellären Dysfunktionen wie Ataxie und Dysarthrie eine sich progredient entwickelnde Demenz als für die SCA 17 charakteristisches Merkmal. Dieses Phänomen ließ sich mit unseren Untersuchungen untermauern, denn im Verlauf der Erkrankung entwickelten zehn Betroffene kognitive Einbußen im Sinne eines dementiellen Syndroms. Bei keiner anderen Form der spinocerebellären Ataxien wird die Demenz als ein in diesem Maß typisches (Initial) Symptom gesehen.

Wie in der Literatur angegeben, zeigten auch die von uns untersuchten Personen zusätzlich zu diesen Erstsymptomen eine ausgeprägte phenotypische Variabilität mit fortschreitender Erkrankung was die klinische Symptomatik betrifft (Salvatore et al., 2005). In erster Linie werden neben der Ataxie, die sich nicht nur in einem ataktischen Gangbild, sondern auch in ataktischen Zeigeversuchen äußert, Dysarthrie mit skandierender Sprache, Intentionstremor, Blickrichtungsnystagmus und langsame Sakkaden als Ausdruck der cerebellären Beeinträchtigung genannt (Rolfs et al., 2003; Schöls et al., 2004).



Bei den dreizehn Betroffenen mit Ataxie sahen wir zudem bei elf eine Dysarthrie, bei sieben Personen oben genannten Blickrichtungsnystagmus und in sechs Fällen langsame Sakkaden. Im Verlauf neu aufgetreten war Dysphagie bei sechs unserer Patienten als Zeichen mangelnder Koordination der Schluckbewegungen im Zuge der cerebellären Degeneration. Wie vorangegangen schon erwähnt, stellt die Demenz auch im weiteren Krankheitsverlauf ein fundamentales Symptom dar (Nakamura et al., 2001) und wurde bei uns in zehn Fällen diagnostiziert. Teilweise erfolgte der kognitive Abbau so stark, dass bei sechs Patienten die erworbenen Grundschulfähigkeiten verloren gingen.

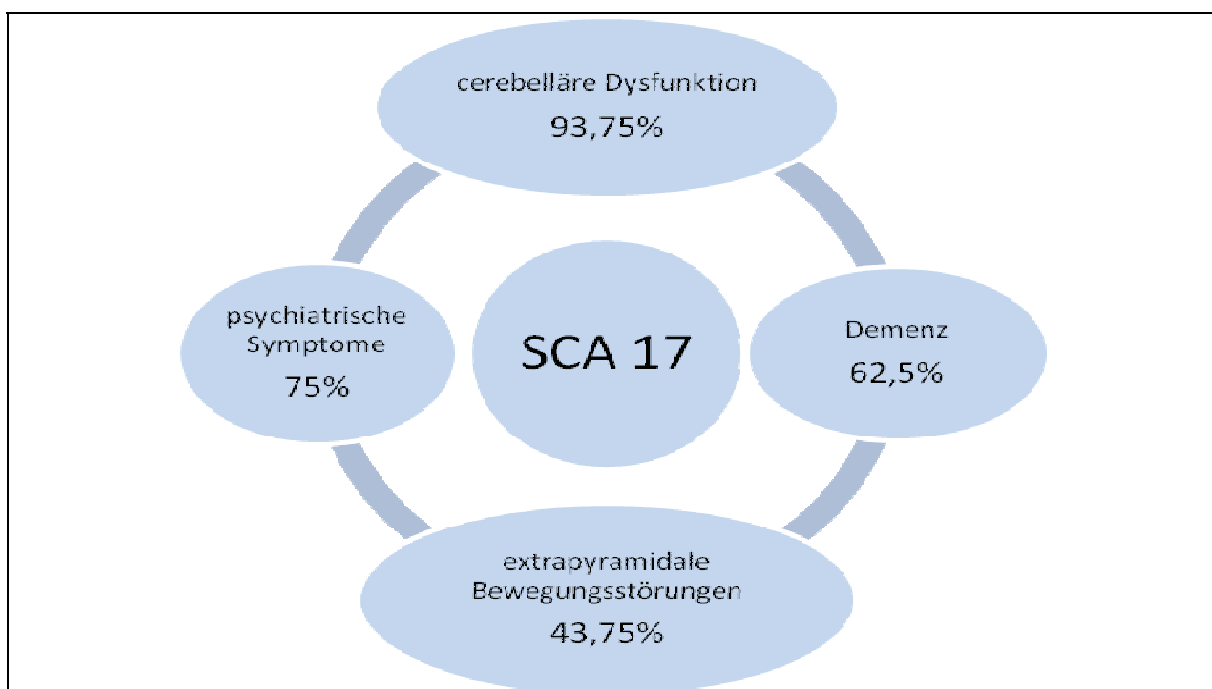
Extrapyramidale Bewegungsstörungen mit Genese in den Basalganglien werden von Hernandez (2003), Nakamura (2001) und Kock (2006) beobachtet. Toyoshima (2004) und Schöls (2004) erwähnen dem Morbus Huntington ähnliche choreatiforme Hyperkinesien, die sich auch bei sechs unserer Patienten nachweisen ließen. Des Weiteren wird über dystone Bewegungsbilder (Hernandez et al., 2003; Hagenah et al., 2003) berichtet, oft mit fokaler Akzentuierung wie Blepharospasmus, Torticollis, Fußdystonie und „writer’s hand“ (Rolfs et al., 2003). Diesen Fakt konnten wir in drei Fällen bestätigen, wobei insbesondere eine dystone Fehlstellung der Hände, teilweise aktionsinduziert, aufgefallen war. Parkinson-typische Symptome wie Rigidität und Tremor waren bei vier Patienten ausgeprägt und stimmen ebenfalls mit in der Literatur veröffentlichten Angaben überein (Nakamura et al., 2001). Pathologische Merkmale aus dem Formenkreis der psychiatrischen Erkrankungen wurden bei zwölf unserer sechzehn Betroffenen diagnostiziert. Häufig anzutreffen waren Affektlabilität/Affektinstabilität und pathologisches Lachen. Patient 2-V:11 zeigte das Bild einer Agarophobie. Bei sechs weiteren Personen konnten Persönlichkeitsveränderungen als Folge der Hirnerkrankung nachgewiesen werden, wobei zwei Patienten unter paranoiden Gedankengängen litten. Ein weiterer wurde durch Ängste und Hypochondrie im Rahmen einer Dysthymie auffällig. Maltecca (2003) und Schöls (2004) kommen zu ähnlichen Ergebnissen was die psychiatrische Manifestation bei der SCA 17 betrifft, jedoch nicht in dieser Häufigkeit. Diese organisch bedingten Persönlichkeitsänderungen sind von Persönlichkeitsstörungen, die in der Kindheit oder Adoleszenz beginnen und im Erwachsenenalter andauern, abzugrenzen. Einige Autoren (De Michele et al., 2003; Maltecca et al., 2003; Rolfs et al., 2003; Schöls et al., 2004) beschreiben neben den oben genannten Symptomen auch Formen von Epilepsie, was bei unserem Patientenkollektiv in einem Fall (1-III:2) nachzuweisen war. Die in der Literatur erwähnten Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung wie Hyperreflexie und positives Babinski Phänomen fanden auch wir bei dieser Studie in zehn bzw. drei Fällen.

Bei einem Viertel unserer Betroffenen stellte sich im späteren Verlauf Stuhl- und Harninkontinenz ein, ein Fakt, den auch Maltecca (2003) in seiner Studie findet.

Zusammenfassend gesagt, waren wir bei der SCA 17 klinisch mit einer großen phenotypischen Variabilität konfrontiert, die sich grob gegliedert auf folgende Bereiche bezog: cerebelläre Dysfunktionen, kognitive Einbußen im Sinne einer progredienten Demenz, extrapyramidale Bewegungsstörungen, pyramidale Schädigungsmuster sowie psychiatrische Symptomatik, die jedoch in diesem Ausmaß an Häufigkeit (siehe Abbildung 22) so noch nicht beschrieben wurde.

Unsere in der klinisch neurologischen Untersuchung eruierten Daten lassen sich wie oben beschrieben vollkommen mit den in der Literatur angegebenen Beispielen in Einklang bringen, sei es in Bezug auf die einzelnen Symptome als auch im Hinblick auf die charakteristischen Erstmanifestationen in Form von Ataxie und Demenz.

Phänomene, die sich, was die klinische Ausprägung betrifft, von Angaben in der Literatur unterscheiden und somit eine Einordnung der von uns untersuchten Patienten in das Krankheitsbild der SCA 17 unpassend erscheinen lassen würden, konnten wir im Rahmen dieser Studie nicht aufzeigen.



**Abb. 22: Zusammenfassung der relativen Häufigkeiten der Hauptsymptomatik bei unseren sechzehn SCA 17 Patienten (separate Berechnung für jeden Symptomenkomplex).**

Die Manifestation erster klinischer Symptome war bei unseren Patienten zwischen der zweiten bis fünften Lebensdekade zu beobachten, mit einem arithmetischen Mittel  $\times$  32,2 Jahren. Die Arbeitsgruppe um L. Schöls (2004) gibt Kasuistiken bekannt, bei denen der Erkrankungsbeginn zwischen sechs bis 48 Jahren, im Mittel bei 33 Jahren liegt.

Generell ist mit dem Auftreten erster klinischer Krankheitsmerkmale im frühen mittleren Lebensalter zu rechnen (W.M.C. van Roon-Mom et al., 2005), wie wir auch in unserer Studie ausmachen konnten.

Was den Erkrankungsverlauf angeht, zeigten unsere Patienten eine über Jahre und Jahrzehnte voranschreitende Progredienz. Zum Untersuchungszeitpunkt 2006 boten fünf Betroffene einen Verlauf zwischen zwanzig und zweiundzwanzig Jahren, vier Patienten zwischen vier und acht Jahren. Zwei weitere Personen beklagten seit dreizehn Jahren SCA 17 typische Merkmale. Allen gemeinsam war eine im Verlauf zunehmende klinische Symptomatik sowohl Ausprägung als auch Anzahl einzelner Symptome betreffend, siehe auch Abbildung 13 in Kapitel 3.3.3.. Dabei zeigte sich, dass Betroffene mit einer höheren Anzahl pathologischer CAG Repeats den Prozess als „rasch schlechter werdend“ beschrieben. Im Gegensatz dazu beurteilten diejenigen mit einer geringeren CAG Sequenz die Entwicklung als „langsam oder sehr langsam schlechter werdend“. Insgesamt waren neun der sechzehn Personen zum Zeitpunkt 2006 invalidisiert. Auslösende Faktoren für eine akute Befundverschlechterung im Verlauf ließen sich bei keinem Patienten eruieren oder objektiv nachweisen. In den bisher publizierten Daten ist man sich ebenfalls einig, dass die SCA 17 mit einem über Jahrzehnte progressiven Verlauf einher geht (W.M.C. van Roon-Mom et al., 2005; Kock et al., 2006; Salvatore et al., 2005).

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich aus dem klinisch neurologischen Phänotyp, der, wie oben erläutert, eine große Vielfalt an Symptomen bietet. Bezogen auf die Kleinhirndysfunktionen, insbesondere die Ataxie, muss man die anderen SCA Subtypen in die Differentialdiagnose miteinbeziehen. Keine dieser Formen erweist sich jedoch klinisch als so heterogen. Sie lassen sich aber aufgrund anderer Charakteristika abgrenzen. Die SCA 1 zum Beispiel geht oft mit Ophthalmoparesen einher. Bei der SCA 4 / SCA 18 und SCA 25 finden sich gehäuft Polyneuropathien. Andere Untergruppen wie die SCA 5 / SCA 6 / SCA 11 / SCA 15 / SCA 16 / SCA 22 / SCA 23 und SCA 26 imponieren als reine Ataxien ohne typische Nebenbefunde und zeigen einen milden Verlauf. Der Verlust des Sehvermögens infolge einer Retinopathia pigmentosa gilt als Merkmal der SCA 7 während die SCA 13 durch einen Erkrankungsbeginn in der frühen Kindheit mit nachfolgender allgemeiner Retardierung auf sich aufmerksam macht.

Eine weitere große Gruppe aus differentialdiagnostischer Sicht stellen Erkrankungen der Basalganglien und damit Symptome des extrapyramidalen Bewegungssystems dar. So beschreiben Stevanin (2003) und Bauer (2004) Patienten mit gesicherter SCA 17, die eine klinische Symptomatik ähnlich der des Morbus Huntington aufweisen. Kennzeichen des Morbus Huntington sind neben choreatiformen Bewegungsmustern Dysarthrie, Ataxie, Depression, Demenz und Persönlichkeitsveränderungen (Bauer et al., 2004). Daraus ergibt sich im Hinblick auf die SCA 17 eine deutliche Überlappung der Symptomatik, besonders vor dem Hintergrund, dass beide Erkrankungen einem autosomal dominanten Erbgang folgen und das Erstmanifestationsalter hauptsächlich um die dritte und vierte Lebensdekade gelagert ist. Die von Salvatore (2005) vorgestellten parkinsonoiden Merkmale (Tremor, Rigor, Hypokinese) bei SCA 17 Betroffenen können ebenfalls diagnostische Schwierigkeiten bereiten, auch, weil unter der Therapie mit Levodopa eine Besserung der Beschwerden möglich ist. Wenn vorhanden, war ein Parkinson ähnlicher Phenotyp bei unseren Patienten jedoch nicht Kardinalsymptom, sondern nebenbefundlich zu Ataxie und Dysarthrie, sodass sich hier eine Diskrimination zu anderen parkinsonoiden Syndromen ableiten lässt. Ähnliches beschreiben Hagenah und Kollegen (2004) bezüglich fokaler Dystonien (Fuß, writer's hand, Torticollis) bei drei Patienten mit SCA 17. Hier sind die dystonen Bewegungsmuster jedoch klinisches Hauptsymptom, gefolgt von cerebellärer Ataxie und Demenz. Dieselbe Konstellation fanden wir auch bei einem unserer Patienten mit aktionsinduzierter Dystonie der Hand, bei zwei weiteren standen Ataxie und Demenz gegenüber dystonen Bewegungen im Vordergrund. Die Kombination aus extrapyramidalen Bewegungsstörungen mit cerebellären Dysfunktionen oder Demenz sollte den Untersucher dann differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen einer SCA 17 denken lassen. Was nun die Demenz als eines der Kardinalsymptome bei Betroffenen mit SCA 17 angeht, so geben hier vielleicht das Alter der Patienten (zweite bis fünfte Lebensdekade) und eventuelle cerebelläre Begleitsymptome einen Anstoß in Richtung SCA 17. Die große Bandbreite psychiatrischer Merkmale und deren gehäuftes Auftreten bei unseren Patienten lassen viel Raum für Differentialdiagnosen, können aber eben auch hinweisend für das hier vorliegende Krankheitsbild sein. Störungen der Pyramidenbahn scheinen sich erst im späteren Verlauf bemerkbar zu machen.

Bildmorphologisch fanden wir in der von uns durchgeführten Transcraniellen Hirnparenchymsonographie (TCS) bei allen acht untersuchten Personen eine reduzierte Echogenität der Hirnstammraphe.

Des Weiteren ließen sich Auffälligkeiten in den Basalganglien nachweisen. Insbesondere der Nucleus Caudatus, der Nucleus Lentiformis sowie die Substantia Nigra imponierten deutlich hyperechogen. Als Zeichen einer allgemeinen Atrophie infolge Degeneration waren der vierte Ventrikel bei allen untersuchten Patienten und der dritte Ventrikel bei zwei Betroffenen dilatiert. Korrespondierende Angaben in der Literatur ließen sich bezüglich der HPS nicht auffinden, da diese Art der Untersuchung bis dato bei der vorliegenden Erkrankung in diesem Rahmen so noch nicht durchgeführt wurde. In der Magnetresonanztomographie (MRT) konnten wir bei jedem der acht Untersuchten eine allgemeine Hirnvolumenminderung, bei sechs Personen cerebellär akzentuiert, aufzeigen. Zu selben Ergebnissen kommen auch die Arbeitsgruppen um Nakamura (2001) und Stevanin (2005). Die bereits in der Hirnparenchymsonographie nachgewiesene Dilatation der Liquorräume konnte bei dieser Untersuchung bestätigt und in der Hälfte der Fälle dokumentiert werden. Elektrophysikalisch fanden wir bei fünf Patienten pathologische Muster bei den somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) im Sinne einer beidseits leitungsverzögernden Degeneration der somatosensiblen Bahnen der unteren Extremitäten (UE). Schöls (2004) berichtet ebenfalls über derartige Pathologien die evozierten Potentiale betreffend und gibt an, dass hinsichtlich einzelner SCA Formen keine Spezifitäten zu finden seien. In Bezug auf die motorisch evozierten Potentiale (MEP) leiteten wir Störungen der transkallosal oder intrakortikal vermittelten Inhibition zu den Zielmuskeln ab. Für die visuell evozierten Potentiale ergab sich jeweils ein Normbefund. In der Elektroneurographie (ENG) machte sich bei vier Personen eine axonale Polyneuropathie (PNP) der unteren Extremitäten bemerkbar. Ähnliche Aussagen treffen auch Schöls und Kollegen (2004). Dieser Befund könnte auch Anlass geben, das Vorliegen einer SCA 4 / SCA 18 / SCA 25 in Betracht zu ziehen. Dagegen spricht, dass diese vier Patienten neben den typisch cerebellären Symptomen, die auch für die drei anderen SCA Typen beschrieben sind, eine Reihe psychiatrischer Auffälligkeiten (besonders Persönlichkeitsveränderungen), wie sie eben für die SCA 17 charakteristisch erscheinen, aufwiesen.

Eine Zuordnung klinischer Symptome zu morphologischen Besonderheiten im MRT wurde in dieser Art und Weise wie sie im Rahmen unserer Studie erfolgt ist, bisher noch nicht vorgenommen. Wir konnten einen deutlichen Zusammenhang ( $r = -0,75$ ) zwischen dem Schweregrad der Ataxie und der Reduktion des cerebellären Volumens zeigen.

Des Weiteren ließ sich eine negative Korrelation hinsichtlich extrapyramidalen Bewegungsstörungen (Spastik  $r = -0,89$  und parkinsonoide Symptome  $r = -0,71$ ) und dem Volumen des Putamen nachweisen.

Aus neuropsychologischer Sicht ging eine im Demenz Test (MMSE) erreichte geringe Punktzahl mit einer Reduktion des Volumens im Nucleus Accumbens einher ( $r = 0,98$ ). Zusätzlich dazu ergab sich eine negative Korrelation ( $r = -0,96$ ) bezüglich der Ausprägung psychiatrischer Symptome und dem Volumen in Frontallappen, Cingulum und Precuneus. Eine Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens konnten wir auf die Degeneration von Frontallappen, Precuneus, Nucleus Accumbens und Kleinhirn zurück führen ( $r = 0,98$ ).

Der Vererbungsmodus für die SCA 17 gilt als autosomal dominant. Darüber ist man sich derzeit in allen publizierten Studien einig. Allgemein lässt sich über autosomal dominante Erbgänge Folgendes sagen. Dominante Gene sind im heterozygoten Zustand alleine für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich und dominieren somit ihr homologes Allel. Unter der vollständigen Penetranz des dominierenden Merkmals (gelangt bei einem Genträger eines dominanten Merkmals das betreffende Merkmal immer zur Ausprägung, ist die Penetranz 100%) ergeben sich folgende Regeln: Es besteht keine Bevorzugung eines bestimmten Geschlechts. Unter Nachkommen merkmalsfreier Individuen tritt das dominante Merkmal nie wieder auf, es sei denn durch sporadische Neumutation. Merkmalsträger geben das dominante Gen durchschnittlich an die Hälfte ihrer Kinder weiter, die andere Hälfte ist merkmalsfrei. Ausgehend von dem jeweiligen Stammbaum unserer vier Familien ließ sich in unserer Studie dieses autosomal dominante Vererbungsmuster eindeutig nachweisen. In Familie 1 manifestierte sich die Erkrankung erstmalig bei 1-III:5, kurz darauf auch bei ihren Geschwistern 1-III:4 und 1-III:2. Anamnestisch ließen sich jedoch auch bei vier anderen Familienangehörigen (Großvater, Vater, Tante und Cousine), die zum Zeitpunkt unserer Befragungen bereits verstorben waren, SCA 17 typische Symptome eruieren. Es ist somit in Familie 1 von einer Neumutation in weit zurückliegenden Generationen auszugehen. Im Rahmen unserer genetischen Untersuchung wurde bei beiden Söhnen von 1-III:5 sowie bei zwei der vier Kinder von 1-III:4 ebenfalls die Diagnose einer SCA 17 gestellt. Ähnliche Daten konnten wir in Familie 2 nachweisen. Indexpatient war 2-V:3, erste Symptome zeigten sich jedoch im Nachhinein betrachtet schon 1984 bei 2-IV:9. Anamnestisch wurde berichtet, dass schon der Großvater (2-III:1) des Indexpatienten sowie der Bruder des Großvaters (2-III:3) die charakteristischen neurologischen Merkmale aufgewiesen hätten. Aus diesem Grund müssen wir auch in Familie 2 eine Neumutation in weit zurückliegenden Generationen annehmen. Betrachtet man den Stammbaum der Familie, so zog sich die Erkrankung ausgehend von 2-III:1 und 2-III:3 durch jede der folgenden Generationen. Aktuell lagen uns von neun Personen positive Ergebnisse des genetischen Tests auf eine SCA 17 vor. Zudem wissen wir aus der Anamnese um sechs weitere Betroffene, die jedoch schon verstorben sind.

In Familie 3 konnten wir das Vorliegen einer SCA 17 in drei aufeinanderfolgenden Generationen genetisch nachweisen. Hinweise auf das Vorhandensein neurologischer Symptome in früheren Generationen waren schwer zu eruieren. Patientin mit Manifestation erster klinischer Symptome war 3-II:2. Aus Familie 4 waren uns lediglich die beiden Brüder 4-II:1 und 4-II:2 mit einer genetisch gesicherten SCA 17 bekannt. Aufgrund mangelnder Compliance konnten wir leider keine zusätzlichen anamnestischen Daten gewinnen.

Fünfzehn unserer sechzehn Patienten ließen eine 100%ige Penetranz erkennen. Einzige Ausnahme bildete 3-III:5, der mit einer CAG Sequenz von 43 Repeats genau in dem in der Literatur als „Grauzone“ bezeichneten Bereich lag. Diesbezüglich sind Fälle beschrieben, bei denen trotz dominanter Erbanlage keine Ausprägung des betreffenden Merkmals zu finden war (Rolfs et al., 2003). Alle genetisch auf das Vorliegen einer SCA 17 positiv getesteten Personen unserer Studie waren für die Ausprägung des Merkmals heterozygot. Dies stimmt mit Angaben in der Literatur überein (Zühlke et al., 2003a). Dieselbe Arbeitsgruppe um Zühlke (2003a) beschreibt jedoch auch einen Fall, bei dem beide Allele eines Patienten homozygot für das Vorliegen einer SCA 17 sind. Interessant erscheint, dass es in homozygoten Fällen nicht zu einer früheren Manifestation der Erkrankung kommt als bei heterozygoten Trägern mit derselben Repeat Anzahl (Zühlke et al., 2003a; Toyoshima et al., 2004). Des Weiteren berichtet Zühlke (2003a), dass eine verlängerte CAG Sequenz in beiden TBP Genen nicht mit dem Auftreten eines Embryontodes in Zusammenhang steht und vermutet damit, dass die normale Funktion des TBP während der Embryonalentwicklung nicht beeinträchtigt ist. Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist abhängig von der CAG Repeat Anzahl. Vergleicht man die Daten vieler Publikationen lässt sich sagen, dass eine negative lineare Korrelation zwischen der Anzahl pathologisch verlängerter CAG Sequenzen im TBP Gen und dem Alter bei Erstmanifestation klinischer Symptome besteht (Fujigasaki et al., 2001; Nakamura et al., 2001; Zühlke et al., 2001; Hagenah et al., 2003; Rolfs et al., 2003; Bruni et al., 2004). Bei unseren Untersuchungen ergab sich diesbezüglich ein Korrelationskoeffizient  $r = -0,83$ , was einer hohen negativen Korrelation entsprach. Auffälligkeiten in unserer Studie ergab die Länge der CAG Trinukleotid Sequenzen innerhalb einer jeden Familie, die zumeist dicht um einen jeweiligen Mittelwert gelagert war, so dass sich ein gewisses konstantes Muster bezüglich der Anzahl der pathologischen CAG Sequenzen intrafamiliär zeigte. Eindrücklich erschien die Tatsache, dass bei fünf von sieben Geschwistergruppen innerhalb einer jeden Gruppe exakt die gleiche Anzahl pathologischer CAG Wiederholungen zu finden war. Bei den beiden anderen Geschwisterpaaren zeigte sich lediglich ein Unterschied von einem bzw. zwei Triplets.

Basierend auf der vorangegangenen Gesamtargumentation sollen abschließend noch einmal die wichtigsten Befunde zusammengefasst werden.

1. Das hier beschriebene Krankheitsbild manifestierte sich anfangs zumeist in Form von cerebellärer Ataxie, Dysarthrie und/oder Demenz.
2. Im Verlauf zeigte sich klinisch eine große Variabilität neurologischer Symptome: zunehmende Kleinhirnsymptomatik (Nystagmus, langsame Sakkaden, Dysphagie), Demenz, psychiatrische Symptome (Affektlabilität, Persönlichkeitsveränderungen), extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (choreatiforme Bewegungsmuster, Dystonie, Parkinson Symptomatik), pyramidalmotorische Merkmale (Hyperreflexie, positives Babinski Zeichen), Stuhl- und Harninkontinenz, Epilepsie.
3. Auslöser für die klinisch neurologische Symptomatik waren nicht zu eruieren.
4. Das Alter bei Erstmanifestation lag zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade, im Durchschnitt bei 32,2 Jahren.
5. Der Verlauf war über Jahrzehnte progredient.
6. Apparativ waren in TCS (reduzierte Echogenität Hirnstammraphe, hyperechogene Basalganglien, Dilatation 3./4. Ventrikel), MRT (allgemeine Hirnvolumenminderung cerebellär akzentuiert, Dilatation der Liquorräume), SSEP (leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen der unteren Extremitäten), MEP (Störungen transkalllosal/intrakortikal vermittelter Inhibition zu Zielmuskeln), ENG (Polyneuropathie) pathologische Zusatzbefunde nachzuweisen.
7. Die Zuordnung klinischer Symptome zu Morphologien im MRT ergab Korrelationen für: Ataxie/Degeneration im Cerebellum, extrapyramidale Bewegungsstörungen/Degeneration im Putamen, Demenz/Degeneration Nucleus Accumbens, psychiatrische Symptome/Degeneration in Frontallappen, Cingulum, Precuneus.
8. Die Vererbung erfolgte autosomal dominant.
9. Alle Genträger waren für das Merkmal SCA 17 im TBP Gen heterozygot.
10. Es zeigte sich eine hohe negative Korrelation zwischen dem Erstmanifestationsalter und der CAG Repeat Anzahl.
11. Geschwister wiesen meist exakt die gleiche Anzahl pathologischer CAG Repeats auf.

Somit lässt sich dieses Krankheitsbild eindeutig der SCA 17 zuordnen. Letztendlich ist jedoch nur die genetische Untersuchung einzelner Familienmitglieder auf das Vorliegen einer SCA 17 beweisend und sollte vor allem im Rahmen der Familienplanung berücksichtigt werden.



## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurden vier Familien untersucht. Bei insgesamt sechsfünfzig Personen wurde der genetische Test auf das Vorliegen einer SCA 17 durchgeführt. Dieser zeigte in vierundzwanzig Fällen eine pathologisch erhöhte Anzahl an CAG Repeat Sequenzen, woraufhin die Diagnose SCA 17 gestellt wurde. In die endgültige Auswertung was die klinisch neurologische Symptomatik betrifft, wurden sechzehn Patienten miteinbezogen.

Die Erkrankung manifestierte sich zu Beginn häufig in Form von cerebellärer Ataxie, Dysarthrie und/oder Demenz. Daneben konnten in wenigen Fällen aber auch psychiatrische Merkmale wie Affektinstabilität und paranoide Wahrnehmungsstörungen sowie pathologische extrapyramidalmotorische Bewegungsmuster (Dystonie, Chorea, Tremor) beobachtet werden. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigte sich eine beträchtliche phenotypische Variabilität. Fast alle Betroffenen wiesen eine verstärkt cerebelläre Symptomatik auf. Hinzu kamen bei drei Viertel der Patienten nun Persönlichkeitsveränderungen und Affektlabilität als Ausdruck einer häufigen psychiatrischen Beteiligung. Eine sich progredient entwickelnde Demenz wurde im Verlauf bei zwei Drittel der Personen gesehen. Ungefähr die Hälfte wies extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen wie choreatiforme Bewegungsmuster, Dystonie und Parkinson-typische Symptome auf. Des Weiteren konnten wir mit zunehmender Krankheitsdauer in einigen Fällen auch pyramidalmotorische Merkmale (Hyperreflexie, positives Babinski Zeichen), Stuhl- und Harninkontinenz sowie Epilepsie ausmachen.

Die erste klinisch neurologische Symptomatik trat bei allen Patienten zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade auf, im Durchschnitt mit 32,2 Jahren.

Der Krankheitsverlauf war stets progredient und dauerte teilweise über mehr als zwei Jahrzehnte an. Es entwickelten sich bei jedem einzelnen zunehmend weitere Symptome, die sich zudem in ihrer Ausprägung verstärkten. Neun Betroffene galten zum Zeitpunkt 2006 als invalidisiert. Davon waren sechs Personen Rollstuhlpflichtig und teilweise so stark pflegebedürftig, dass eine professionelle Betreuung in der Häuslichkeit oder im Pflegeheim unerlässlich schien.

Bildmorphologisch ließ sich in der Transcraniellen Hirnparenchymsonographie (TCS) eine reduzierte Echogenität der Hirnstammgraphie, eine Hyperechogenität in den Basalganglien sowie die Dilatation des dritten und vierten Ventrikels nachweisen. In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte sich bei allen Untersuchten eine allgemeine cerebellär akzentuierte Hirnvolumenminderung sowie die Dilatation der Liquorräume.

Elektrophysiologisch wurden leitungsverzögernde Degenerationen somatosensibler Bahnen zu den unteren Extremitäten in den somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP), Störungen der transkaltal oder intrakortikal vermittelten Inhibition zu Zielmuskeln in den motorisch evozierten Potentialen (MEP) sowie eine sensible axonale Polyneuropathie in der Elektroneurographie (ENG) bei jeweils der Hälfte der untersuchten Personen beobachtet.

Bei der Zuordnung klinischer Symptome zu morphologischen Besonderheiten im MRT war es uns möglich, Zusammenhänge zwischen der Ataxie und einer Degeneration im Cerebellum sowie zwischen dem Auftreten extrapyramidalen Bewegungsstörungen und einem verringerten Volumen im Putamen auszumachen. Darüber hinaus korrelierten demenzielle Merkmale mit einer Degeneration im Nucleus Accumbens und psychiatrische Symptome mit einem verminderten Hirnvolumen in Frontallappen, Cingulum, Precuneus.

Die Vererbung erfolgte autosomal dominant. Alle Betroffenen waren für das Merkmal der SCA 17 im TBP Gen heterozygot. Es konnte eine hohe negative Korrelation zwischen dem Erstmanifestationsalter und der pathologisch verlängerten CAG Repeat Anzahl aufgezeigt werden. Genetische Besonderheiten innerhalb der einzelnen Familien lassen sich folgendermaßen beschreiben. Die Anzahl der pathologischen CAG Trinukleotid Sequenzen war innerhalb einer jeden Familie um einen jeweiligen Mittelwert gelagert. Bei fünf von sieben Geschwistergruppen fanden wir innerhalb einer jeden Gruppe zudem exakt die gleiche Anzahl pathologischer CAG Repeat Muster.

Differentialdiagnostische Besonderheiten, die sich aufgrund der immens ausgeprägten phenotypischen Variabilität ergeben, wurden aufgezeigt. Eventuell mögliche Zuordnungen zu anderen SCA Subformen, der Huntington Erkrankung, parkinsonoiden Syndromen oder auch psychiatrischen Manifestationen wurden diskutiert. Klinisch neurologisch erfolgte eine eindeutige Zuordnung zum dem Krankheitsbild der SCA 17.

## 6. Literaturverzeichnis

Bauer P, Laccone F, Rolfs A, et al. Trinucleotide repeat expansion in SCA17/TBP in Caucasian patients with Huntington's disease-like phenotype. *J Med Genet* 2004; 41:230-32.

Becher MW, Kotzuk JA, Sharp AH, et al. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidolusian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT 15 CAG triplet repeat length. *Neurobiol Dis* 1998; 4:387-97.

Bruni AC, Takahashi-Fujigasaki J, Maltecca F, et al. Behavioral disorder, dementia, ataxia, and rigidity in a large family with TATA box-binding protein mutation. *Arch Neurol* 2004; 61:1314-20.

Bürk K, Globas C, Bosch S, et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 2003; 250:2007-11.

Cummings CJ, Reinstein E, Sun Y, et al. Mutation of the E6-AP ubiquitin ligase reduces nuclear inclusion frequency while accelerating polyglutamine-induced pathology in SCA1 mice. *Neuron* 1999; 24:879-92.

Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats: Mechanisms and pathophysiology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1:281-328.

Dalski A, Atici j, Kreuz F, et al. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frameshift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias. *Europ. J. Hum. Genet.* 2005; 13:118-20.

De Michele G, Maltecca F, Carella M, et al. Dementia, ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy: phenotype spectrum in two Italian families with spinocerebellar ataxia type 17. *Neurol Sci* 2003; 24:166-67.

Fujigasaki H, Martin JJ, De Deyn PP, et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 2001; 124:1939-47.

Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, et al. 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.

Grewal RP, Tayag E, Figueroa KP, et al. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant cerebellar ataxia. *Neurology* 1998; 51:1423-26.

Grewal RP, Achari M, Matsuura T, et al. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch. Neurol.* 2002; 59:1285-90.

Hagenah JM, Zühlke C, Hellenbroich Y, et al. Focal Dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord* 2003; 19:217-20.

Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv. Neurol.* 1993; 61:1-14.

Haubenberger D, Prayer D, Bauer P, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 in a patient from an Indian kindred. *J Neurol.* 2006; 253:1513-1515.

Hellenbroich Y, Gierga K, Reusche E, et al. Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): Initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration. *J Neural Transm.* 2006; 113:829-43.

Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67:229-35.

Hernandez D, Hanson M, Singleton A, et al. Mutation at the SCA 17 locus is not a common cause of parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9:317-20.

Holmberg M, Duyckaerts C, Dürr A, et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) : a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Hum Mol Genet* 1998; 7:913-18.

- Kock N, Hagenah JM, Hiller A, et al. Spektrum neurologischer und psychiatrischer Manifestationen bei der SCA17. *Akt Neurol* 2006; 33.
- Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease. *Hum Mol Genet* 1999; 18:2047-53.
- Konieczny M, Bauer P, Tomiuk J, et al. CAG repeats in Restless Legs syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141:173-6.
- Koyano S, Uchihara T, Fujigasaki H, et al. Neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2. *Ann Neurol* 2000; 47:550.
- Lasek K, Lencer R, Gaser C, et al. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 2006; 129:2341-52
- Lima L et Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. *Neurology* 1980; 30:319-22.
- Löffler G. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie.* Springer Verlag Berlin 2003; 5. Auflage: 228-29.
- Maltecca F, Filla A, Castaldo I, et al. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA-17. *Neurology* 2003; 61:1441-43.
- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005; 4:2-6.
- Mariotti C, Alpini D, Fancellu R, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients. *J Neurol.* 2007; 254:1538-46.
- Martinez E, Zhou QA, Lettice ND, et al. Core promoter-specific function of a mutant transcription factor TFIID defective in TATA-box binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:11864-68.

Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005; 5. Auflage: 132-35.

Matsuura T, Achari M, Khajavi M, et al. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann.Neurol.* 1999; 45:407-11.

Nakamura K, Jeong S-Y, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1441-48.

Oda M, Maruyama H, Komure O, et al. Possible reduced penetrance of expansion of 44 to 47 CAG/CAA repeats in the TATA-binding protein gene in spinocerebellar ataxia type 17. *Arch Neurol* 2004; 61:209-12.

O'Hearn E, Holmes SE, Calvert PC, et al. SCA-12: tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001; 56:299-303.

Paulson HL, Perez MK, Trotter Y, et al. Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron* 1997; 19:333-44.

Perutz MF, Johnson T, Suzuki M, et al. Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5355-58.

Roeder RG. The complexities of eukaryotic transcription initiation: regulation of preinitiation complex assembly. *Trends Biochem Sci* 1991; 16:402-08.

Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, et al. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA 17). *Ann Neurol* 2003; 54:367-75.

Roon-Mom WMC, Reid SJ, Faull RLM, et al. TATA-binding protein in neurodegenerative disease. *Neuroscience* 2005; 133:863-72

Salvatore E, Varrone A, Sansone V, et al. Characterization of nigrostriatal dysfunction in SCA-17. A FP-CIT SPECT study. *Mov Disord.* 2006; 21:872-75.

Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, et al. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998; 95:55-66.

Schelhaas HJ, Verbeek DS, van de Warrenburg BP, et al. SCA19 and SCA22: evidence for one locus with a worldwide distribution. *Brain* 2004; 127:E6.

Schmidt T, Landwehrmeyer GB, Schmitt I, et al. An isoform of ataxin-3 accumulates in the nucleus of neuronal cells in affected brain regions of SCA3 patients. *Brain Pathol* 1998; 8:669-79.

Schöls L, Haan J, Riess O, et al. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51:1603-07.

Schöls L, Krüger R, Amoiridis G, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:67-73.

Schöls L, Peters S, Szymanski S, et al. Extraparamidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol* 2000; 57:1495-500.

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet* 2004; 3:291-304.

Schwartz BE, Burmeister M, Somers JT, et al. A form of inherited cerebellar ataxia with saccadic intrusions, increased saccadic speed, sensory neuropathy, and myoclonus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 956:441-44.

Shan DE, Soong BW, Sun CM, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2001; 50:812-15.

Stevanin G, Fujigasaki H, Lebre AS, et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain* 2003; 126:1599-603.

Stevanin G, Hahn V, Lohmann E, et al. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma and extension of the phenotype associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Arch. Neurol.* 2004; 61:1242-48.

Stevanin G et Brice A. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) and Huntington's disease-like 4 (HDL4). *Cerebellum* 2007; 10:1-9.

Teive HAG, Roa BB, Raskin S, et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology* 2004; 63:1509-12.

Tomiuk J, Bachmann L, Bauer C, et al. Repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 17 alleles of the TATA-box binding protein gene: an evolutionary approach. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15:81-7.

Tuite PJ, Rogaeva EA, George-Hyslop PH, et al. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease confirmation of 14qCAG expansion. *Ann Neurol* 1995; 38:684-87.

Van de Warrenburg PC, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:171-180.

Van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebral (sic) ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72:191-199.

Wolters A, Walter U, Benecke R, et al. Characterization of autosomal dominant spinocerebellar ataxias with transcranial magnetic stimulation and transcranial brain parenchyma sonography. *Klin Neurophysiol* 2005; 36:9-13.

Wu YR, Lin HY, Chen CM, et al. Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. *Clin Genet* 2004; 65:209-14.



Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann. Neurol.* 2000; 48:156-63.

Zimprich F. Hereditary ataxias. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2006; 7:30-4.

Zühlke C, Hellenbroich Y, Dalski A, et al. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:160-64.

Zühlke C, Spranger m. Spranger S, et al. SCA 17 caused by homozygous repeat expansion in TBP due to partial isodisomy 6. *Eur J Hum Genet* 2003a; 11:629-32.

Zühlke C, Gehlken U, Hellenbroich Y, et al. Phenotypical variability of expanded alleles in the TATA-binding protein gene: reduced penetrance in SCA17. *J Neurol* 2003b; 250:161-63.

## 7. Anhang

### Schwerpunkte im Anamnesegespräch mit Patienten und Angehörigen

#### 1. Jetzige Krankheitsanamnese

- Welche Beschwerden sind zum jetzigen Zeitpunkt führend (Ataxie, Demenz)?
- Beeinträchtigen die Symptome Ihren Alltag (Familie, Beruf)? Wie?
- Was war das Initialsymptom? Wie sind Sie darauf aufmerksam geworden?
- Wann/In welchem Alter traten die Beschwerden das erste Mal auf?
- Sind Auslöser für die Beschwerden aufgefallen? Welche?
- Haben sich weitere Symptome manifestiert? Welche? Wann?
- Beschreiben Sie den Verlauf der Symptomatik!
- Welche Behandlungsmaßnahmen wurden ergriffen? Wo? Mit welchem Erfolg?

#### 2. Familienanamnese

- Bestanden bei anderen Familienmitgliedern ähnliche Symptome? Bei wem? Welche? Wann sind diese aufgetreten?

#### 3. Eigenanamnese

- Welche anderen Erkrankungen traten in der Vergangenheit auf oder sind bekannt (Herz-Kreislauferkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Malignome)?
- Gab es Operationen? Welche? Wann?

#### 4. Sozialanamnese

- Wie ist die soziale Situation (Familienstand, Kinder)?
- Wo leben Sie (Häuslichkeit, Pflegeheim)? Hat sich das im Verlauf verändert?
- Üben Sie einen Beruf aus? Welchen? Wenn nicht, aus welchem Grund (krankheitsbedingt)? Wurden Sie frühzeitig berentet?
- Benötigen Sie Hilfe bei der Verrichtung alltäglicher Dinge? In welchem Ausmaß?
- Sind pflegerische Maßnahmen durch andere erforderlich? Welche?

#### 5. Allgemeinanamnese

- Nehmen Sie Medikamente ein? Welche? Über welchen Zeitraum?
- Sind Allergien bekannt?
- Gibt es Auffälligkeiten im Ess-, Schlaf-, Miktions- und Stuhlverhalten?

# Fragebogen für SCA 17 - Patienten

(zu beantworten durch den Patienten selbst oder durch einen Familienangehörigen)

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

## I Kognitive Funktion bei Erhebung des Fragebogens

- 1) Nennen Sie mir bitte das aktuelle Datum.
- 2) Können Sie mir erklären, welche Gemeinsamkeiten und welche Unterschiede es gibt zwischen: - einem Schiff und einem Auto (Fahrzeug, Wasser/Land)

## II Initiales Symptom

- 1) Welches war das erste klinische Zeichen der Erkrankung, dass Sie selbst bemerkt haben?
- 2) Wann trat dies zuerst auf? (Jahr)
- 3) Welches war das erste klinische Zeichen der Erkrankung, auf das andere Personen Sie aufmerksam gemacht haben? (ggf. Auswahl)
- 4) Wann haben Sie andere Personen zuerst hierauf angesprochen? (Jahr)

## III Krankheitsverlauf

- 1) Wo leben Sie zurzeit (eigene Wohnung, Heim)?
- 2) Sind Sie in ihrer täglichen Beweglichkeit eingeschränkt? (ja/nein)  
wenn ja: Sind Sie auf einen Rollstuhl angewiesen? (ja/nein)  
wenn ja: seit wann? (Jahr) .....  
oder von ..... bis .....  
oder: Sind Sie auf einen Gehstock/Gehwagen angewiesen? (ja/nein)  
seit wann? (Jahr).....  
oder von ..... bis .....
- 3) Benötigen Sie Hilfe beim Anziehen?  
Seit wann? (Jahr) .....
- 4) Benötigen Sie Hilfe beim Waschen?  
Seit wann? (Jahr).....
- 5) Benötigen Sie Hilfe beim Einkaufen?  
Seit wann? (Jahr).....
- 6) Erleben Sie den Verlauf ihrer Erkrankung in den letzten 5 Jahren als:
  - 1) sehr langsam schlechter werdend - im Vergleich zu vor 5 Jahren
  - 2) langsam schlechter werdend - im Vergleich zu vor 5 Jahren
  - 3) rasch schlechter werdend - im Vergleich zu vor 5 Jahren
  - 4) gleichbleibend - im Vergleich zu vor 5 Jahren
  - 5) besser werdend - im Vergleich zu vor 5 Jahren
  - 6) deutlich besser als vor 5 Jahren - im Vergleich zu vor 5 Jahren

## Standardisierter Untersuchungsbogen

### 1. allgemein internistisch:

- Allgemein-/Ernährungszustand Reduziert?
- Körperbau Pyknisch/athletisch/leptosom?
- Cor Herzaktion rhythmisch?  
Herztöne rein?
- Pulmo Sonorer Klopfeschall?  
Vesikuläratmen?
- Abdomen Bauchdecke weich?  
Druckschmerz/Resistenzen?  
Darmgeräusche regelrecht?
- Messung von Blutdruck/Puls

### 2. neurologisch:

- Untersuchung des Schädels Kalottenklopfeschmerz?  
Meningismus?
- Hirnnervenfunktion Lidspaltenweite seitengleich? Ptosis?  
Pupillen rund, isocor? Weite?  
Lichtreaktion direkt/indirekt, prompt?  
Konvergenzreaktion positiv?  
Gesichtsfeld fingerperimetrisch intakt?  
Augenmotilitätsstörungen?  
Nystagmus?  
N. trigeminus unauffällig?  
N. facialis unauffällig?  
Rachenreflex deutlich?  
Gaumensegel beidseits gehoben?  
Zunge gerade heraus?  
Sprachartikulation intakt?  
Gehör, Geruch, Geschmack subjektiv intakt?

- Wirbelsäule
  - verstärkte Kyphose/Lordose?
  - Klopfschmerz?
  - Lasèque negativ?
- Tonus/Trophik
  - Störungen? Spastik? Paresegrade?
- Motilität/grobe Kraft
  - Aktiv/passiv intakt?
- AHV/BHV
  - Absinktendenzen?
- Reflexe
  - Brachioradialisreflex
  - Bizepsreflex
  - Trizepsreflex
  - Quadrizepsreflex
  - Trizepssuraereflex
  - Trömmer
  - Babinski
- Pathologische Reflexe
  - Protopathische/epikritische Störungen?
- Sensibilität
  - Zielsicher? Intentionstremor? Ataxie?
- FNV/KHV
  - Sicher? Breitbasig? Ataxie?
- Gang/Blindgang
  - Pathologische Abweichung?
- Romberg
  - Unauffällig?
- Diadochokinese

### 3. allgemein psychisch:

- Bewusstseinsklar?
- Voll orientiert?
- Anzeichen von Denkstörungen?
- Anzeichen von Suizidalität?

# International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)

## I. POSTURE AND GAIT DISTURBANCES

### 1. Walking capacities (Observed during a 10 meter test including a half-turn)

- 0 = Normal
- 1 = Almost normal naturally but unable to walk with feet in tandem position
- 2 = Walking without support but clearly abnormal and irregular
- 3 = Walking without support but with considerable staggering, difficulties in half-turn
- 4 = Walking with autonomous support no longer possible, the patient uses the episodic support of the wall for a 10 meter test
- 5 = Walking only possible with one stick
- 6 = Walking only possible with two special sticks or with a stroller
- 7 = Walking only possible with accompanying person
- 8 = Walking impossible even with accompanying person (wheelchair)

### 2. Gait speed (Observed in patients with preceding 1-3, preceding score 4 = score 4 in this test)

- 0 = Normal
- 1 = Slightly reduced
- 2 = Markedly reduced
- 3 = Extremely slow
- 4 = Walking with autonomous support no longer possible

### 3. Standing capacities, eyes open

**(Staying on one foot, with feet in tandem position, with feet together, natural comfortable standing)**

- 0 = Normal
- 1 = Able to stand with feet together but no longer able to stand on one foot
- 2 = Able to stand with feet together but no longer able to stand with feet in tandem position
- 3 = No longer to stand with feet together but able to stand in natural position without support with no or moderate sway
- 4 = Standing in natural position without support with considerable sway and considerable corrections
- 5 = Unable to stand in natural position without strong support of one arm
- 6 = unable to stand at all even with strong support of two arms

### 4. Spread of feet in natural position without support, eyes open

**(Patient stands in comfortable position, then the distance between medial malleoli is measured)**

- 0 = Normal (< 10 cm)
- 1 = Slightly enlarged (> 10 cm)
- 2 = Clearly enlarged (25 cm < spread < 35 cm)
- 3 = Severely enlarged (> 35 cm)
- 4 = Standing in natural position impossible

**5. Body sway with feet together, eyes open**

- 0 = Normal
- 1 = Slight oscillations
- 2 = Moderate oscillations
- 3 = Severe oscillations, threatening the upright position
- 4 = Immediate falling

**6. Body sway with feet together, eyes closed**

- 0 = Normal
- 1 = Slight oscillations
- 2 = Moderate oscillations
- 3 = Severe oscillations, threatening the upright position
- 4 = Immediate falling

**7. Quality of sitting position (Thighs together, on a hard surface, arms folded)**

- 0 = Normal
- 1 = Slight oscillations of the trunk
- 2 = Moderate oscillations of the trunk and legs
- 3 = With severe disequilibrium
- 4 = Impossible

II. KINETIC FUNCTIONS (right/left side separately observed)

**8. Knee-tibia test (decomposition of movement and intention tremor)**

(Test is performed in the supine position but the head is lifted so that visual control is possible. Patient raises one leg, then places the heel on the knee, then slides the heel down the anterior tibial surface of the resting leg towards the hankle. Reaching the ankle joint the leg is raised again in the air and the action is repeated).

- 0 = Normal
- 1 = Lowering of heel in continuous axis but the movement is decomposed in several phases without real jerks or abnormally slow
- 2 = Lowering jerkily in the axis
- 3 = Lowering jerkily with lateral movements
- 4 = Lowering jerkily with extremely strong lateral movements or test impossible

**9. Action tremor in the heel-to-knee test**

(Same test as preceding one: the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the patient holds the heel on the knee for a few seconds before sliding down the anterior tibial surface).

- 0 = No trouble
- 1 = Tremor stopping immediately when the heel reaches the knee
- 2 = Tremor stopping in less than 10 seconds after reaching the knee
- 3 = Tremor continuing for more than 10 seconds after reaching the knee
- 4 = Uninterrupted tremor or test impossible

**10. Finger-to-nose test (decomposition and dysmetria)**

0 = No trouble

1 = Oscillating movement without decomposition of the movement

2 = Segmented movement in 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching nose

3 = Segmented movement in more than 2 phases and/or considerable dysmetria in reaching nose

4 = Dysmetria preventing the patient from reaching nose

**11. Finger-to-nose test (intention tremor of the finger)**

0 = No trouble

1 = Simple swerve of the movement

2 = Moderate tremor with estimated amplitude < 10 cm

3 = Tremor with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm

4 = Severe tremor with estimated amplitude > 40 cm

**12. Finger-finger test (action tremor and/or instability)**

(The sitting patient maintains medially his/her 2 index fingers pointing at each other for 10 seconds at a distance of 1 cm at the level of the thorax under visual control).

0 = Normal

1 = Mild instability

2 = Moderate oscillations of finger with estimated amplitude < 10 cm

3 = Considerable oscillations of finger with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm

4 = Jerky movements > 40 cm of amplitude

**13. Pronation-supination alternating movements**

0 = Normal

1 = Slightly irregular and slowed

2 = Clearly irregular and slowed but without sway of the elbow

3 = Extremely irregular and slowed movement with sway of the elbow

4 = Movement completely disorganized or impossible

**14. Drawing of the Archimedes' spiral on a predrawn pattern**

(Patient is asked to perform the task without timing requirements).

0 = Normal

1 = Impairment and decomposition, the line quitting the pattern slightly but without hypermetric swerve

2 = Line completely out of the pattern with recrossings and/or hypermetric swerves

3 = Major disturbance due to hypermetria and decomposition

4 = Drawing completely disorganized or impossible



### III SPEECH DISORDERS

#### **15. Dysarthria (fluency of speech)**

(Patient is asked to repeat several times a standard sentence, always the same one)

- 0 = Normal
- 1 = Mild modification of fluency
- 2 = Moderate modification of fluency
- 3 = Considerable slow and dysarthric speech
- 4 = No speech

#### **16. Dysarthria (clarity of speech)**

- 0 = Normal
- 1 = Suggestion of slurring
- 2 = Definite slurring, most words understandable
- 3 = Severe slurring, speech not understandable
- 4 = No speech

### IV OCULOMOTORIC DISORDERS

#### **17. Gaze evoked nystagmus**

(Patient looks laterally at the finger of the examiner, the movements assessed are mainly horizontal).

- 0 = Normal
- 1 = Transient
- 2 = Persistent but moderate
- 3 = Persistent and severe

#### **18. Abnormalities of the ocular pursuit**

(Patient follows the slow lateral movement of the examiner).

- 0 = Normal
- 1 = Slightly saccadic
- 2 = Clearly saccadic

#### **19. Dysmetria of the saccade**

(The 2 index fingers of the examiner are placed in each temporal visual field of the patient whose eyes are in the primary position. The patient looks laterally at the finger on the right and on the left. The average overshoot or undershoot of the 2 sides is then estimated).

- 0 = Absent
- 1 = Bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade

TOTAL ATAXIA SCORE:     /100

# Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

### 1. Intellectual Impairment

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

### 2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florrid psychosis. Not able to care for self.

### 3. Depression

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

### 4. Motivation/Initiative

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

## II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")

### 5. Speech

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

## **6. Salivation**

- 0 = Normal.
- 1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
- 2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 = Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

## **7. Swallowing**

- 0 = Normal.
- 1 = Rare choking.
- 2 = Occasional choking.
- 3 = Requires soft food.
- 4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

## **8. Handwriting**

- 0 = Normal.
- 1 = Slightly slow or small.
- 2 = Moderately slow or small; all words are legible.
- 3 = Severely affected; not all words are legible.
- 4 = The majority of words are not legible.

## **9. Cutting food and handling utensils**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
- 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 = Needs to be fed.

## **10. Dressing**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 = Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 = Helpless.

## **11. Hygiene**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 = Foley catheter or other mechanical aids.

**12. Turning in bed and adjusting bed clothes**

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 = Helpless.

**13. Falling** (unrelated to freezing)

- 0 = None.
- 1 = Rare falling.
- 2 = Occasionally falls, less than once per day.
- 3 = Falls an average of once daily.
- 4 = Falls more than once daily.

**14. Freezing when walking**

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have starthesitation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

**15. Walking**

- 0 = Normal.
- 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

**16. Tremor** (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Moderate; bothersome to patient.
- 3 = Severe; interferes with many activities.
- 4 = Marked; interferes with most activities.

**17. Sensory complaints related to parkinsonism**

- 0 = None.
- 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
- 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
- 3 = Frequent painful sensations.
- 4 = Excruciating pain.

### III. MOTOR EXAMINATION

#### **18. Speech**

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

#### **19. Facial Expression**

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

#### **20. Tremor at rest** (head, upper and lower extremities)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 = Marked in amplitude and present most of the time.

#### **21. Action or Postural Tremor of hands**

- 0 = Absent.
- 1 = Slight; present with action.
- 2 = Moderate in amplitude, present with action.
- 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

#### **22. Rigidity**

(Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position).

- 0 = Absent.
- 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 = Mild to moderate.
- 3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

**23. Finger Taps** (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**24. Hand Movements** (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**25. Rapid Alternating Movements of Hands**

(Pronation-supination movements of hands, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**26. Leg Agility**

(Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**27. Arising from Chair** (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

### **28. Posture**

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

### **29. Gait**

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty but requires little or no assistance; have some festination, short steps or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

### **30. Postural Stability**

(Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

### **31. Body Bradykinesia and Hypokinesia**

(Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; may be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness, poverty of movement which is abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

## **IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)**

### **A. DYSKINESIAS**

**32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?** (Historical information.)

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**33. Disability: How disabling are the dyskinesias?** (Historical information.)

- 0 = Not disabling.
- 1 = Mildly disabling.
- 2 = Moderately disabling.
- 3 = Severely disabling.
- 4 = Completely disabled.

**34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?**

- 0 = No painful dyskinesias.
- 1 = Slight.
- 2 = Moderate.
- 3 = Severe.
- 4 = Marked.

**35. Presence of Early Morning Dystonia** (Historical information.)

- 0 = No
- 1 = Yes

**B. CLINICAL FLUCTUATIONS**

**36. Are "off" periods predictable?**

- 0 = No
- 1 = Yes

**37. Are "off" periods unpredictable?**

- 0 = No
- 1 = Yes

**38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?**

- 0 = No
- 1 = Yes

**39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?**

- 0 = None
- 1 = 1-25% of day.
- 2 = 26-50% of day.
- 3 = 51-75% of day.
- 4 = 76-100% of day.

**C. OTHER COMPLICATIONS**

**40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?**

- 0 = No
- 1 = Yes



**41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?**

0 = No

1 = Yes

**42. Does the patient have symptomatic orthostasis**

0 = No

1 = Yes

**V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING**

STAGE 0 = No signs of disease.

STAGE 1 = Unilateral disease.

STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.

STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.

STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.

STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.

STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

## Ashworth Score

- 0 No increase in muscle tone.
- 1 Slight increase in tone giving a catch when the limb was moved in flexion or extension.
- 2 More marked increase in tone but limb easily flexed.
- 3 Considerable increase in tone - passive movement difficult.
- 4 Limb rigid in flexion or extension.

## F07 Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund von Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung

Zusätzlich zu Vorgeschichte oder anderen Hinweisen auf eine Hirnerkrankung, Hirnschädigung oder Hirnfunktionsstörung gründet sich die Diagnose der Persönlichkeitsstörung auf das Vorliegen von mindestens 2 der folgenden Merkmale:

1. reduzierte Fähigkeit, zielgerichtet zu handeln oder Befriedigungen aufzuschieben
2. verändertes emotionales Verhalten, Labilität, Flachheit etc.
3. Äußerung von Bedürfnissen oder Impulsen ohne Berücksichtigung von Konsequenzen
4. auffällige Veränderung der Sprachproduktion und des Redeflusses, Umständlichkeit, zähflüssiges Denken, Schreibsucht
5. verändertes Sexualverhalten

## Mini-Mental-Status-Examination (MMSE)

Name:

Alter:

Jahre

### 1. Orientierung Score

1. Jahr
2. Jahreszeit
3. Datum
4. Wochentag
5. Monat
6. Bundesland/Kanton
7. Land
8. Stadt/Ortschaft
9. Klinik/Spital/Praxis/Altersheim
10. Stockwerk

### 2. Merkfähigkeit

11. „Auto“
12. „Blume“
13. „Kerze“

Anzahl der Versucher bis zur vollständigen Reproduktion der 3 Wörter:

### 3. Aufmerksamkeit

14. „93“
15. „86“
16. „79“
17. „72“
18. „65“

In Ausnahmefällen alternativ bei mathematisch ungebildeten Personen:

19. o – i – d – a – r (max. 5 Punkte)

### 4. Erinnerungsfähigkeit

20. „Auto“
21. „Blume“
22. „Kerze“

### 5. Sprache

23. Armbanduhr benennen
24. Bleistift benennen
25. Nachsprechen des Satzes:  
„Sie leiht mir kein Geld mehr“
26. Kommandos befolgen:  
-Blatt Papier in die rechte Hand,  
-in der Mitte falten,  
-auf den Boden legen
27. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes vorlesen und befolgen
28. Schreiben eines vollständigen Satzes.
29. Nachzeichnen zweier Figuren (Haus, Uhr).

Gesamtpunktwert:

## 8. Thesen der vorliegenden Arbeit

1. Untersucht wurden vier Familien aus denen bei insgesamt sechsundfünfzig Personen der genetische Test auf das Vorliegen einer SCA 17 durchgeführt wurde. In vierundzwanzig Fällen wurde aufgrund einer pathologisch erhöhten Anzahl an CAG/CAA Repeat Sequenzen die Diagnose SCA 17 gestellt. In die endgültige Auswertung die klinisch neurologische Symptomatik betreffend wurden sechzehn Patienten miteinbezogen.
2. Die Erkrankung manifestierte sich zu Beginn häufig in Form von cerebellärer Ataxie, Dysarthrie und/oder Demenz.
3. Im weiteren Verlauf zeigte sich klinisch eine große Variabilität neurologischer Symptome. Diese umfasste neben einer zunehmenden Kleinhirnsymptomatik (Nystagmus, langsame Sakkaden, Dysphagie) Demenz, psychiatrische Symptome (Persönlichkeitsveränderungen), extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen (choreatiforme Bewegungsmuster, Dystonie, Parkinson), pyramidalmotorische Merkmale (Hyperreflexie, positives Babinski Zeichen) sowie Stuhl- und Harninkontinenz und Epilepsie.
4. Auslöser für die klinisch neurologische Symptomatik waren nicht zu eruieren.
5. Das Alter bei Erstmanifestation lag zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade, im Durchschnitt bei 32,2 Jahren.
6. Der Krankheitsverlauf war progredient und dauerte teilweise über mehr als zwei Jahrzehnte an. Neun Betroffene galten zum Zeitpunkt 2006 als invalidisiert. Davon waren sechs Personen Rollstuhlpflichtig und teilweise so stark pflegebedürftig, dass eine professionelle Betreuung in der Häuslichkeit oder im Pflegeheim unerlässlich schien.

7. Apparative Zusatzbefunde ergaben Auffälligkeiten in:
  - HPS (reduzierte Echogenität Hirnstammraphe, Hyperechogenität der Basalganglien, Dilatation 3. und 4. Ventrikel),
  - MRT (allgemeine Hirnvolumenminderung cerebellär akzentuiert, Dilatation der Liquorräume),
  - SSEP (leitungsverzögernde Degeneration somatosensibler Bahnen),
  - MEP (Störungen transkallosal/ intrakortikal vermittelter Inhibition zu Zielmuskeln),
  - ENG (sensible axonale PNP).
  
8. Die Zuordnung klinischer Symptome zu morphologisch-funktionellen Besonderheiten im MRT zeigte folgende Zusammenhänge:
  - a) Ataxie / Degeneration im Cerebellum,
  - b) extrapyramidale Bewegungsstörungen / Degeneration im Putamen,
  - c) Demenz / Degeneration im Nucleus Accumbens,
  - d) psychiatrische Symptome / Degeneration in Frontallappen, Cingulum, Precuneus.
  
9. Die Vererbung erfolgte autosomal dominant.
  
10. Alle Genträger waren für das Merkmal SCA 17 im TBP Gen heterozygot.
  
11. Es konnte eine hohe negative Korrelation zwischen dem Erstmanifestationsalter (age at onset) und der pathologisch verlängerten CAG Repeat Anzahl aufgezeigt werden.
  
12. Die Anzahl der pathologischen CAG Trinukleotid Sequenzen war innerhalb einer jeden Familie entsprechend eines stabilen Musters um einen jeweiligen Mittelwert gelagert. Geschwister wiesen meist exakt die gleiche Anzahl pathologischer CAG Repeats auf.
  
13. Differentialdiagnostische Zuordnungen zu anderen SCA Subformen, der Huntington Erkrankung, parkinsonoiden Syndromen oder auch psychiatrischen Manifestationen wurden diskutiert. Klinisch neurologisch erfolgte eine eindeutige Zuordnung zum dem Krankheitsbild der SCA 17.

## Abkürzungsverzeichnis

ADAC	Autosomal dominant cerebelläre Ataxie
AK	Antikörper
bds.	beidseits
CA	cerebelläre Atrophie
DNA	Desoxyribonucleinacid
DRPLA	Dentatorubrale-Pallidolysische Atrophie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
ENG	Elektroneurographie
EP	evozierte Potentiale
FNV	Finger-Nase-Versuch
GAF	Global Assessment of Functioning
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 <sup>th</sup> edition
KHV	Knie-Hacke-Versuch
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MJD	Machado-Joseph Disease
MMSE	Mini Mental State Examination
mRNA	messenger Ribonucleinacid
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Nucl.	Nucleus
OE	obere Extremität
OPCA	olivopontocerebelläre Atrophie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Perkutane Enterale Gastrostomie
PET	Positronen Emissionscomputertomographie
PNP	Polyneuropathie
RNA	Ribonucleinacid
SBMA	Spinobulbäre Muskelatrophie
SCA	Spinocerebelläre Ataxie

SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TAF	TATA-Binding-Protein-Associated-Faktor
TBP	TATA-Binding-Protein
TCS	Transcranielle Hirnparenchym Sonographie
TFIIA	Transkriptionsfaktor IIA
TFIIB	Transkriptionsfaktor IIB
TFIID	Transkriptionsfaktor IID
UE	untere Extremität
UPDRS III	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
WNF	World Federation of Neurology

## Danksagung

Dieses Werk möchte ich all denen widmen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. An erster Stelle seien hier meine Eltern, Geschwister und Großeltern genannt. So konnte ich jederzeit auf ihre ganz persönliche Unterstützung bauen und im Kreise der Familie neue Kraft schöpfen, um mich dieser Aufgabe zu stellen.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. Arndt Rolfs, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir mit seinem fachlichen Rat stets zur Seite stand und somit sehr zum Gelingen dieser Aufgabe beigetragen hat. Danken möchte ich an dieser Stelle auch OA Dr. Alexander Wolters für die angenehme persönliche Betreuung. Des Weiteren möchte ich OA Dr. Johann Hagenah und Dr. Kathrin Lasek aus der Neurologischen Universitätsklinik in Lübeck sowie Prof. Dr. Ludger Schöls und Dr. Christoph Globas aus der Universitätsklinik in Tübingen meinen Dank für ihre hervorragende Zusammenarbeit an diesem Projekt aussprechen.

Nicht vergessen werden sollen Freunde und Kommilitonen, die mit anregenden Gesprächen und Ratschlägen halfen, dieses Werk fertig zu stellen.

Grundlage dieser Arbeit waren jedoch die Patienten, die trotz teilweise schwerer Erkrankung geduldig an dieser Studie teilgenommen haben und denen ich an dieser Stelle meinen ganz persönlichen Dank aussprechen möchte.



## Lebenslauf

**Name:** Kathrin Brockmann

**Geburtstag:** 26.08.1981

### Schulbildung

08.1988 07.1991 Polytechnische Oberschule (POS) in Friesack  
08.1991 07.1998 Kooperationsschule in Friesack  
08.1998 07.2001 Gemeinsame Gymnasiale Oberstufe Rhinow/Friesack  
18.07.2001 Abitur (*Note 1,0*)

### Berufsbildung

10.2001 06.2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
09.2003 Erstes Staatsexamen  
08.2006 07.2007 Praktisches Jahr an der Universität Rostock  
08.2007 04.2008 Vorbereitung auf das Zweite Staatsexamen  
04.2008 06.2008 Zweites Staatsexamen (*Note 1*)

Seit 10/2008 Assistenzärztin  
Universitätsklinikum Tübingen  
Neurologische Klinik  
Neurologie: Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen  
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung  
Hoppe Seyler Straße 3  
72076 Tübingen

## Publikationen

2006

Lasek K, Lencer R, Gaser C, Hagenah J, Walter U, Wolters A, Kock N, Steinlechner S, Nagel M, Zühlke C, Brockmann K, Nitschke M, Klein C, Rolfs A, Binkofski F.  
Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17).  
Brain 2006; 129:2341-52.

### Abstrakt:

Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17) is a rare genetic disorder characterized by cerebellar, extrapyramidal, pyramidal as well as psychiatric signs. The pathoanatomical basis of this disorder is still not well known. A total of 12 patients and 12 age- and sex-matched controls were examined by in vivo MRI voxel-based morphometry (VBM). Besides general patterns of disease-related brain atrophy, characteristic syndrome-related morphological changes in SCA17 patients were studied. In comparison with normal controls, SCA17 patients showed a pattern of degeneration of the grey matter centred around mesial cerebellar structures, occipito-parietal structures, the anterior putamen bilaterally, the thalamus and other parts of the motor network, reflecting the cerebellar, pyramidal and extrapyramidal signs. A correlation analysis revealed a clear association between the clinical cerebellar, extrapyramidal and psychiatric scores and degeneration in specific areas. Two degeneration patterns were found as follows: regarding motor dysfunction, atrophy of the grey matter involved mainly the cerebellum and other motor networks, in particular the basal ganglia. In contrast, correlations with psychiatric scores revealed grey matter degeneration patterns in the frontal and temporal lobe, the cuneus and cingulum. Most interestingly, there was a highly significant correlation between the clinical Mini-Mental State Examination scores and atrophy of the nucleus accumbens, probably accounting for the leading psychiatric signs.

2008 (eingereicht)

Reetz K, Lencer R, Gasser C, Hagenah J, Tadic V, Walter U, Wolters A, Steinlechner S, Zühlke C, Brockmann K, Klein C, Rolfs A, Binkofski F.

Progression of structural changes and associated clinical symptoms in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17):  
A longitudinal VBM study.

**Abstrakt:**

Spinocerebellar ataxia (SCA17) is a rare genetic disorder characterized by a variety of motor and psychiatric symptoms. Recently, using MRI voxel-based morphometry several specific functional-structural correlations comprising differential degeneration related to motor and neuropsychiatric symptoms were reported in patients with SCA17. To investigate gray matter volume (GMV) changes in time and its association to clinical symptomatology, nine SCA17-mutation carrier and nine matched healthy individuals underwent a detailed neuropsychiatric clinical examination and a high-resolution T1-weighted volume MRI scan both at the entry in the study and after an interval of about 18 months. Follow-up images revealed a progressive GMV reduction in specific degeneration patterns. In comparison to healthy controls, SCA17 patients showed a greater atrophy not only in cerebellar regions but also cortical structures such as the limbic system (bilateral parahippocampus, cingulate) and parietal precuneus. Clinically, progression in motor symptoms was more pronounced than in psychiatric symptoms. The correlation with the clinical motor scores revealed a progressive reduction of GMV in the cerebellar and cerebral motor structures, whereas the correlation with the psychiatric scores displayed a more widespread GMV impairment in frontal, limbic and parietal structures. Whereas there was a good temporal association between the worsening of the motor symptoms and the progression in cerebral and cortical neurodegeneration, the progression in neurodegeneration seemed to precede the development of clinical psychiatric symptoms over time.

2009 (in Bearbeitung)

Johann Hagenah\*, Alexander Wolters\*, Kathrin Brockmann,  
Normann Kock, Uwe Walter, Andreas Sprenger, Rebekka Lencer,  
Susanne Steinlechner, Matthias Nagel, Christine Klein, Arndt Rolfs

\*Co-first authors have contributed equally to the paper

**Abstract:**

Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17) is caused by a CAA/CAG repeat expansion in the gene encoding TATA-binding protein (TBP). Here we describe the clinical manifestation of SCA17 in 22 members of a total of 6 German and 1 Belgian families. Retrospective and prospective clinical data were obtained to study the disease course and to gain insight in the natural history of SCA17.

The clinical spectrum included cerebellar, pyramidal and extrapyramidal signs, neuropsychiatric disturbances and dementia. While gait ataxia was the most common first sign, spasticity and cognitive were found in all patients with a longer disease duration. The clinical course of the disease was rapidly progressive with complete loss of independence in activities of daily living within approximately 10 years of disease onset due to severe motor and cognitive impairment. An 18-month follow-up investigation of a subgroup of patients revealed the fastest progression for the gait disturbance and kinetic dysfunction. After 20 years of disease duration, all patients were wheelchair-bound or bedridden and had developed severe dementia. In summary, our clinical data confirm the broad phenotypic spectrum of SCA17 and stress the relentlessly progressive course of the disease.

## Erklärung der Antragstellerin

Die vorgelegte Dissertation wurde weder vorher noch gleichzeitig bei einer anderen Fakultät eingereicht.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, den 13.05.2008

Kathrin Brockmann