

# FRIEDREICH-ATAXIE

## Informationsbroschüre über FRIEDREICH-ATAXIE für 13- bis 17-jährige Heranwachsende

*Ursprünglich zusammengestellt von Helen Kearney - Jugendliche aus Irland, die an der Friedreich-Ataxie leidet. Sie hatte in der Schule 3 Jahre lang Naturwissenschaften studiert.*

*Angenommen zur Verwendung durch die ERN-RND von Dr. Mary Kearney, Europäische Patientenführerin im Jahr 2022.*

## Einführung

Friedreich-Ataxie (FA) ist eine schwächende, lebensverkürzende, degenerative, seltene, neuromuskuläre, genetische Erkrankung. Der Beginn der Symptome kann von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter variieren. Zu Beginn treten Ungeschicklichkeit in der Bewegung, Schwäche und Muskelschwund auf, was zu einer Unsicherheit beim Stehen und Gehen führt, die mit Trunkenheit verwechselt werden kann. Die Krankheit wurde erstmals 1863 von dem deutschen Neurologen und Pathologen Nicholas Friedreich beschrieben.

Das Wort Ataxie kommt vom griechischen Wort "ataxis", was so viel wie "ohne Ordnung" oder "unkoordiniert" bedeutet. Die Krankheit beginnt in der Regel damit, dass der Betroffene ungeschickt ist, dass ihm Dinge aus den Händen fallen und dass er gerne an einer Wand entlang läuft. Ataxie kann die Finger und Hände, die Arme und Beine, den Körper, die Sprache, das Schlucken oder die Augenbewegungen betreffen. Es gibt viele Arten von Ataxie (siehe ERN-Patientenbroschüre über Ataxie).

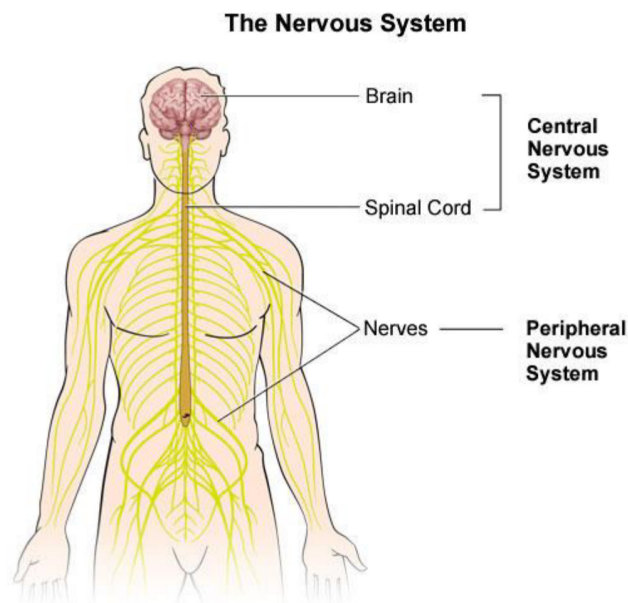


Abbildung 1: Details des Nervensystems Mit freundlicher Genehmigung der UC San Diego Health

FA wird durch die Verschlechterung von verursacht:

- einen bestimmten Teil des Gehirns - das Kleinhirn,
- Rückenmark und
- Nerven (so genannte periphere Nerven) im Körper.

Auch wenn die Krankheit mit dem Gehirn zusammenhängt, beeinträchtigt sie nicht die Intelligenz. FA ist eine fortschreitende Erkrankung, die sich langsam verschlimmert, bis die Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Es gibt noch keine Heilung, aber die Forschung

wird fortgesetzt. Der Gentest für FA wurde 1996 entdeckt. Die Friedreich-Ataxie (FA) wird von beiden Elternteilen vererbt und ist als rezessive Ataxie bekannt.

## Was ist eine rezessive Ataxie?

Bei einer rezessiven Ataxie wird die Krankheit vererbt, indem das fehlerhafte Gen von beiden Elternteilen übernommen wird. Die Eltern selbst haben selten Symptome, aber jeder trägt ein rezessives Gen.

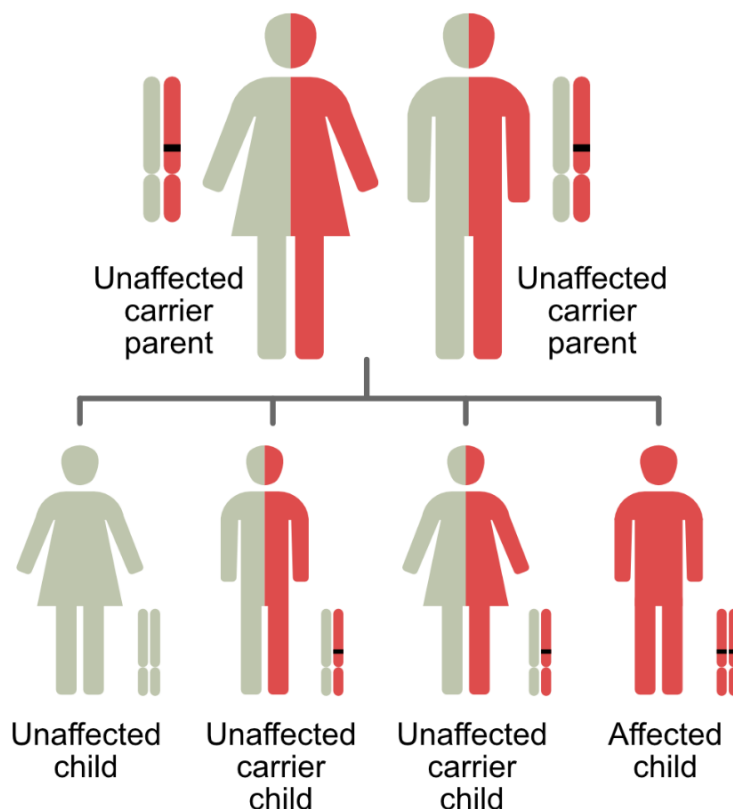


Abbildung 2: Wie eine rezessive Ataxie vererbt wird;  
mit freundlicher Genehmigung des Europäischen Forschungsnetzes,  
Gruppe für seltene neurologische Krankheiten

Ein rezessives Gen kann über Generationen hinweg vererbt werden, und die Familie erfährt erst dann, dass sie das fehlerhafte Gen hat, wenn Menschen mit demselben abnormen Gen gemeinsam Kinder haben.

Kinder von Eltern mit rezessiven Ataxie-Genen haben die folgenden genetischen Chancen für jedes Kind, das sie haben könnten:

- 1) eine 25 %ige Chance, die Krankheit nicht zu bekommen,
- 2) eine 50 %ige Chance, Träger zu sein, ohne Symptome zu zeigen, und
- 3) eine 25 %ige Chance, die Krankheit zu bekommen.

## Symptome

Die Friedreich-Ataxie kann sich auf verschiedene Weise äußern. Die häufigste Erscheinungsform ist Ungeschicklichkeit bei der Ausführung kleiner Aufgaben, z. B. beim Tragen von Getränken, Stürzen beim Treppensteigen, Stolpern in der Dunkelheit usw. Gelegentlich können auch eine Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose) oder Herzbeschwerden ein Symptom sein. Die Symptome treten in der Regel im Alter von 5-15 Jahren auf, können aber auch in jüngerem oder älterem Alter auftreten.

Andere frühe Symptome sind Schwäche in den Beinen, unsicheres Stehen und Schwierigkeiten beim Gehen. Typischerweise strecken Menschen mit FA ihre Beine beim Gehen zu stark oder zu wenig aus, außerdem können die Füße beim Gehen höher als nötig sein und zu hart auf dem Boden aufkommen.

In der Regel führt die FA dazu, dass der Betroffene innerhalb von 8-10 Jahren nach der Diagnose auf einen Rollstuhl angewiesen ist. Mit zunehmender Verwendung verschiedener Gehhilfen kann es jedoch möglich sein, dass der Betroffene über einen längeren Zeitraum keinen Rollstuhl benötigt.

FA ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, die nicht rückläufig ist. Wissenschaftler beschreiben das Fortschreiten in zwei Stadien: das ambulante Stadium, in dem die Person gehen kann, und das nicht-ambulante Stadium, in dem der Patient nicht gehen kann.

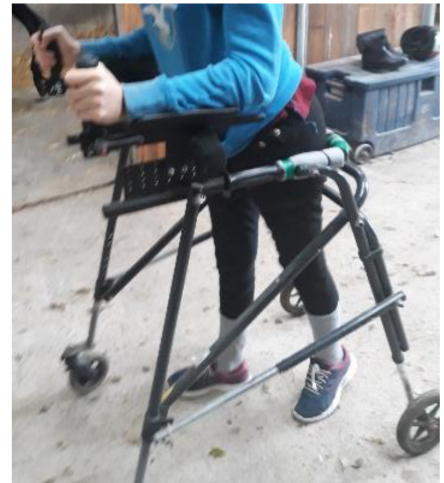


Abbildung 3: Posteriorer Schüttler

Das ambulante Stadium ist durch eine Verringerung oder das Fehlen von Muskelreflexen sowie durch unsichere Schritte bei der Bewegung gekennzeichnet. Die Patienten haben im Allgemeinen eine erhöhte Ferse und gebeugte Zehen, was zu einer Fußdeformität führt, die als Friedreich-Fuß bekannt ist. In den Armen und Beinen kann ein Verlust des Tastempfindens auftreten.

Im nicht gehfähigen Stadium haben die Patienten so große Schwierigkeiten beim Gehen, dass sie einen Rollstuhl oder andere orthopädische Hilfsmittel benutzen müssen. Dies geschieht normalerweise im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt. Die Hände und Arme werden in Mitleidenschaft gezogen, was das Schreiben und andere Aufgaben erschwert. Brüche in der Stimme, Unregelmäßigkeiten in der Tonhöhe und Lautstärke sowie andere Veränderungen der Stimmqualität, z. B. der Sprachmuskelkontrolle. Es kann zunehmend schwierig werden, aufrecht zu sitzen.

## Diagnose

Wenn ein Patient Symptome zeigt, die denen einer Ataxie ähneln, ist es wichtig, sich von einem Neurologen untersuchen zu lassen. Im Allgemeinen umfasst eine Untersuchung Folgendes:

1. Medizinische Untersuchung
2. Bluttest
3. Röntgenstrahlen zur Suche nach Anomalien im Gehirn und Rückenmark.

Röntgenbilder, die einbezogen werden können:

a) CT-Scan des Gehirns (eine hochentwickelte Röntgentechnik zur Darstellung des Gehirns und/oder des Rückenmarks),

b) MRT-Untersuchung des Gehirns (Magnetresonanztomographie des Körpergewebes einschließlich des Gehirns und/oder des Rückenmarks)

Bei der Friedreich-Ataxie zeigen sich im MRT-Scan geringfügige Veränderungen im Kleinhirn. Die Hauptursache für die Ataxie bei FA ist die Atrophie des Rückenmarks.



Abbildung 4: MRT-Scanner

## Bedingungen in Verbindung mit FA

Es gibt mehrere Bedingungen, die mit FA verbunden sind. Manche Menschen haben keine von ihnen, andere haben mehrere davon. Sie umfassen

- Herzleiden - es gibt viele Herzleiden, die mit FA in Verbindung gebracht werden. Bei einem großen Prozentsatz der Patienten mit Friedreich-Ataxie wurden Herzrhythmusstörungen und eine verminderte Kraft des Herzmuskels festgestellt, wobei Herzklopfen und Dyspnoe (Kurzatmigkeit) die am häufigsten auftretenden Symptome sind.
- Skoliose - das ist eine Verkrümmung der Wirbelsäule? Sie entwickelt sich in der frühen Phase des Lebens. Wenn sie schwerwiegend ist, kann sie Atemprobleme verursachen.
- Fußanomalie - Pes cavus, d.h. das Fußgewölbe ist ausgeprägt
- Diabetes - Ungewöhnlich hohe Zuckerwerte im Blut und im Urin

Im Jahr 2014 wurden Leitlinien zur Behandlung der Friedreich-Ataxie veröffentlicht. Sie sind verfügbar unter [www.ern-end.eu](http://www.ern-end.eu) und [www.curefa.org](http://www.curefa.org). Diese Leitlinien werden derzeit

aktualisiert und eine neue Version soll in den nächsten Monaten (Mai 2022) veröffentlicht werden.

## Die Wissenschaft hinter abnormalen FA-Genen

Wir alle beginnen unser Leben als eine Zelle. Sie enthält 46 Chromosomen, die oft als 23 Paare bezeichnet werden. Von jedem Elternteil erhält man 23 Chromosomen. Während des Wachstums teilen sich die Zellen in unserem Körper, um neue Zellen zu bilden. Was als einzelne Zelle beginnt, wächst zu Milliarden von Zellen heran. Die Chromosomen befinden sich im Zellkern jeder Zelle des Körpers.

Die Gene befinden sich in den Chromosomen.

Diese Chromosomen sind bereits zu Beginn des Lebens eines Menschen vorhanden. Chromosomen sind fadenförmige Strukturen, die sich im Kern von Tier- und Pflanzenzellen befinden. Daher befindet sich das fehlerhafte Gen in jeder Zelle des Körpers.

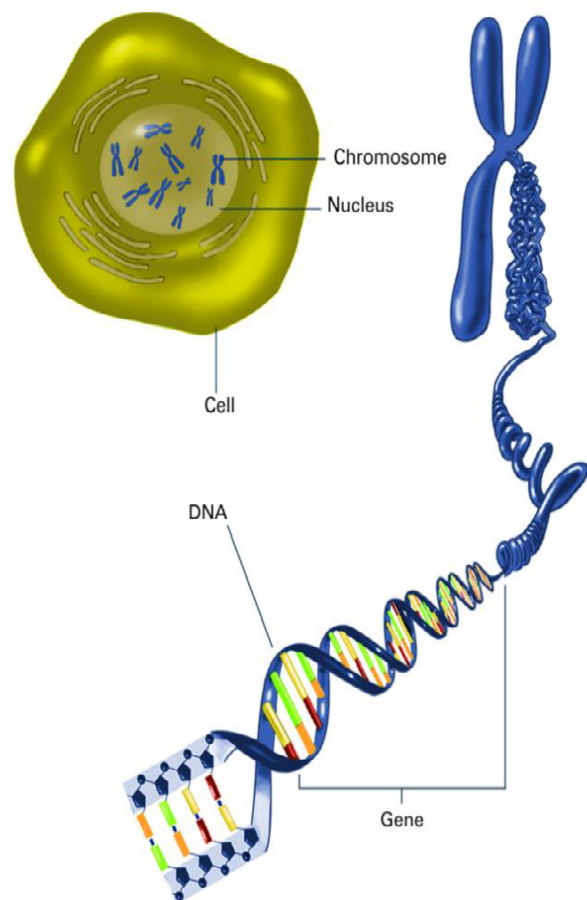
Auf jedem Chromosom befinden sich etwa 4000 Gene. Insgesamt haben wir etwa 100.000 Gene. Wir alle haben bis zu 20 defekte Gene in unserem Körper.

Meistens wissen wir nichts von den defekten Genen. Eine Person mit FA hat auf jedem 9. Chromosom ein defektes Gen, das dazu führt, dass die Person die Friedreich-Ataxie entwickelt.

Gene bestehen aus Desoxyribonukleinsäure (DNS), die als DNA bezeichnet wird und jeden Menschen einzigartig macht (z. B. diktiert die DNA die Farbe unserer Augen, Haare usw.).

Mehrere Abschnitte der DNA bilden ein Gen. Die Friedreich-Ataxie (und andere vererbte Ataxien) wird durch einen Defekt in der DNA verursacht.

Gene sind zu klein, um selbst mit dem stärksten Mikroskop gesehen zu werden. So winzig sie auch sind, Gene spielen eine wichtige Rolle.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Abbildung 5: Zellkern, der zeigt, wo die Chromosomen untergebracht sind, und Details eines Gens

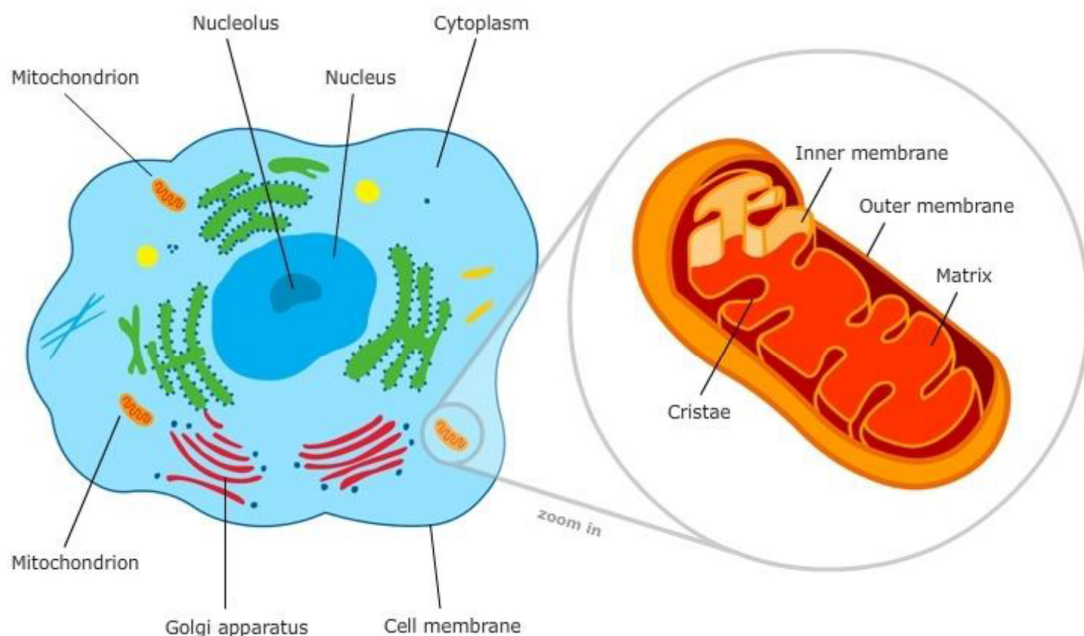
## Wissenschaftliches Detail der DNA-Anomalie bei Friedreich-Ataxie:

Die 46 Chromosomen (23 Paare) sind eng gewickelte DNA-Ketten, die Millionen von chemischen Substanzen, die sogenannten Basen, enthalten. Diese Basen sind Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin, abgekürzt A, T, C und G. Bestimmte Basen bilden immer ein Paar, z. B. "A mit T; C mit G". Die Basenpaare fügen sich in Dreiergruppen zu kodierten Botschaften zusammen. Diese kodierten Botschaften sind wie "Rezepte" für die Herstellung von Aminosäuren. Die Basenpaare sagen dem Körper, wie er verschiedene Proteine zusammensetzen soll. Proteine bilden Zellen, Gewebe und spezialisierte Enzyme, die unser Körper braucht, um normal zu funktionieren.

Der Code, der bei FA verändert ist, heißt GAA. Normalerweise wird er bei einer normalen Person 7 bis 22 Mal wiederholt, aber bei einer Person mit FA kann er 300 bis 1000 Mal wiederholt werden. Als Folge dieses erweiterten Gens ist das Frataxin-Protein deutlich reduziert.

## Die Rolle von Frataxin bei FA

Frataxin wirkt in den Mitochondrien der Zellen. Mitochondrien sind eines der kleinen, aber sehr wichtigen winzigen Elemente im Zytoplasma der Zellen. Mitochondrien können stabförmig, kugelförmig, verzweigt oder ringförmig sein. Sie enthalten Gene und Ribosomen. Ribosomen sind in erster Linie an der Herstellung von Proteinen beteiligt.



© 2007-2011 The University of Waikato | [www.sciencelearn.org.nz](http://www.sciencelearn.org.nz)

Abbildung 6: Abbildung einer Zelle mit Mitochondrien und Details der Mitochondrien

Die Mitochondrien sind die energieproduzierenden Kraftwerke der Zellen. Es wurde festgestellt, dass der Mangel an Frataxin in den Mitochondrien zu einer toxischen Anhäufung von Eisen in

diesen führt. Wenn dieses toxische Eisen mit Sauerstoff reagierte, entstanden freie Radikale. Freie Radikale zerstören Zellen. Bei der Friedreich-Ataxie werden diese freien Radikale produziert und verursachen so Schäden am Nervensystem. Sobald die freien Radikale die Nervenzellen zerstört haben, können sie nicht mehr ersetzt werden.

## **Behandlung**

Gegenwärtig gibt es keine bewährte Behandlung für FA. Es werden jedoch umfangreiche Forschungsarbeiten und klinische Studien durchgeführt, um ein Heilmittel für FA zu finden (siehe nächster Abschnitt). Im Folgenden sind wichtige Dinge aufgelistet, die zu tun sind, wenn Sie FA haben.

### **Aktiv bleiben**

Es wird empfohlen, so aktiv wie möglich zu bleiben, um das Fortschreiten der FA zu verlangsamen, insbesondere in den frühen Stadien der Diagnose. Man ist der Meinung, dass Bewegung die Muskeln länger in Schwung hält. Vor allem Schwimmen und Reiten sind besonders gute Aktivitäten, da die wiederholte Bewegung das Nervensystem stimuliert und einen Kraftverlust verhindert, in der Hoffnung, dass der Betroffene seine Gehfähigkeit erhalten kann.

Je weiter die Krankheit fortschreitet, desto schwieriger wird es, sich weiter zu bewegen, aber es ist sehr wichtig, so aktiv wie möglich zu bleiben. Die Teilnahme an einer Physiotherapie kann zwar empfohlen werden, aber kein Land hat die Mittel, um wöchentliche Physiotherapie für Menschen mit FA zu finanzieren. Bewegung muss in den Lebensstil von Menschen mit FA integriert werden.

Besonderes Augenmerk wird darauf gelegt, die Achillessehne beweglich zu halten, damit der Betroffene seinen Knöchel "auf und ab" bewegen kann. Die Fähigkeit, den Knöchel zu bewegen, ist wichtig, da sie der Person mit FA beim Transfer vom Stuhl, zur Toilette, ins Bett usw. eine wichtige Rolle spielt.

### **Sich gesund ernähren**

Eine gesunde Ernährung mit wenig "schnellem Zucker" ist wichtig, um das Energieniveau hoch zu halten und Diabetes mellitus vorzubeugen.

### **Organisieren Sie eine regelmäßige Überprüfung des FA und der damit verbundenen Bedingungen**

Viele der damit verbundenen Erkrankungen können behandelt werden, da es Heilmittel für sie gibt. Rücken- und Fußprobleme können durch Injektionen oder Operationen gelindert werden. Herzprobleme können von Ihrem Arzt untersucht werden.



**Achten Sie auf Ihre geistige Gesundheit**

Die Diagnose FA verändert das Leben einer Person und ihrer Familie. Sie wirkt sich zwangsläufig auf die Stimmung und die Fähigkeit aus, die erheblichen Herausforderungen zu bewältigen, die FA mit sich bringt. Psychische Probleme können das körperliche, emotionale und soziale Wohlbefinden beeinträchtigen. Strategien, die einer Person mit Friedreich-Ataxie helfen können, die psychische Probleme hat:

- a) Medikamente sind oft wirksam bei der Behandlung von Depressionen, bei Angst ist der Nutzen für den Einzelnen groß, so dass es einen Versuch wert sein kann. Es sollten Möglichkeiten zur Begrenzung unerwünschter Nebenwirkungen (wie Schwindel oder Verschlechterung des Gleichgewichts) in Betracht gezogen werden, die sich auf Menschen mit Friedreich-Ataxie wahrscheinlich stärker auswirken als auf andere Menschen.
- b) Beratung hat im Gegensatz zu Medikamenten keine unerwünschten Wirkungen. Wenn Beratung wirksam ist, wäre der Nutzen groß.
- c) Änderung des Lebensstils: Bleiben Sie aktiv, halten Sie Kontakt zu Freunden, überlegen Sie, ob Sie einer Internet- oder einer anderen Patientenorganisation für Menschen mit Friedreich-Ataxie beitreten wollen. Versuchen Sie, so viel wie möglich für sich selbst zu tun. Erwägen Sie ein Studium, eine Teilzeitarbeit, das Erlernen des Autofahrens.

**Ermutigen Sie Ihre erweiterte Familie, sich auf das FA-Gen untersuchen zu lassen oder sich genetisch beraten zu lassen.**

Wenn eine Person eine genetisch bedingte Ataxie hat, ist es für Patienten und ihre Familien hilfreich, sich genetisch beraten zu lassen. Brüder und Schwestern von Menschen mit FA machen sich Sorgen darüber, dass sie auch FA haben. Es ist wichtig, dass die Geschwister jemanden haben, mit dem sie vertraulich darüber sprechen können. Da es noch keine Behandlung für FA gibt, besteht keine besondere Eile, den Gentest durchzuführen, um festzustellen, ob die Geschwister FA haben.

**Trägerrisiko und Risiko betroffener Nachkommen für Personen mit FRDA und deren Verwandte**

Beziehung zu einer Person mit Friedreich-Ataxie (FA)	Risiko, Träger zu sein	Risiko, ein betroffenes Kind zu bekommen
Eltern	1 in 1	1 von 4
Geschwister	1 zu 2	1 zu 680
Tante/Onkel	1 zu 2	1 zu 680
Erster Cousin einer Person mit FA	1 von 4	1 von 1360
Cousin ersten Grades	1 von 8	1 von 2720
Cousin zweiten Grades	1 von 16	1 von 5440

Tabelle 1: Risiko der Entwicklung von FA

Tabelle 1 hilft bei der Beantwortung von Fragen, die Familien über die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung anderer Familienmitglieder an FA haben könnten. Ein Trägertest sollte zuerst bei dem nächsten Verwandten durchgeführt werden, da ein negatives Ergebnis bedeutet, dass ein Gentest bei entfernteren Verwandten möglicherweise nicht erforderlich ist.

## **Forschung**

FA ist eine langsam fortschreitende Krankheit, so dass es schwierig ist, in wenigen Wochen zu beurteilen, wie gut sie auf ein Medikament anspricht. Daher können solche Studien sogar mehr als 2 Jahre dauern. Die Gestaltung der Studie ist sehr schwierig. Die meisten Wissenschaftler sind sich einig, dass klinische Studien "doppelblind" sein sollten. Eine Doppelblindstudie bedeutet, dass den Patienten Pillen verabreicht werden, die zwar ähnlich aussehen, aber in Wirklichkeit unterschiedlich dosiert sind. Einige der Pillen enthalten den getesteten Wirkstoff gar nicht.

Auf internationaler Ebene gibt es mehrere Organisationen, Labors, Universitäten und Krankenhäuser, die sich mit der FA-Forschung befassen (siehe Abbildung 7 - FARA-Pipeline). In der Tat ist es schwierig, über alle Entwicklungen auf dem Laufenden zu bleiben. Die Website der amerikanischen Patientenorganisation Friedreich's Ataxia research Alliance (FARA) bietet aktuelle Informationen über internationale klinische Studien zur FA. Auf ihrer Website gibt es eine Forschungspipeline, in der alle derzeit stattfindenden Studien aufgeführt sind, siehe [www.curefa.org](http://www.curefa.org)

Ab August 2022 hat das Medikament Omaveloxolon (OMAV) einige gute Ergebnisse bei FA gezeigt. Diese wurden erstmals im Oktober 2020 in den ersten Tagen der COVID-Pandemie zur Verfügung gestellt. Omap ist in den USA (August 2022) immer noch nicht von der Food and Drugs Administration (FDA) zugelassen. Europa weiß, dass sich die Gespräche mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) über die Zulassung in Europa in einem frühen Stadium befinden, aber es könnte eine randomisierte Doppelblindstudie erforderlich sein, die auch einige Kinder einschließen könnte, bevor die EMA oder die FDA eine Prüfung von Omap als Behandlung von FA in Betracht ziehen.

## **Referenzen**

[www.ern-rnd.eu](http://www.ern-rnd.eu)

[www.curefa.org](http://www.curefa.org)