

## Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: Hoffnungsbaum e.V. Verein zur Förderung der Erforschung und Behandlung von NBIA



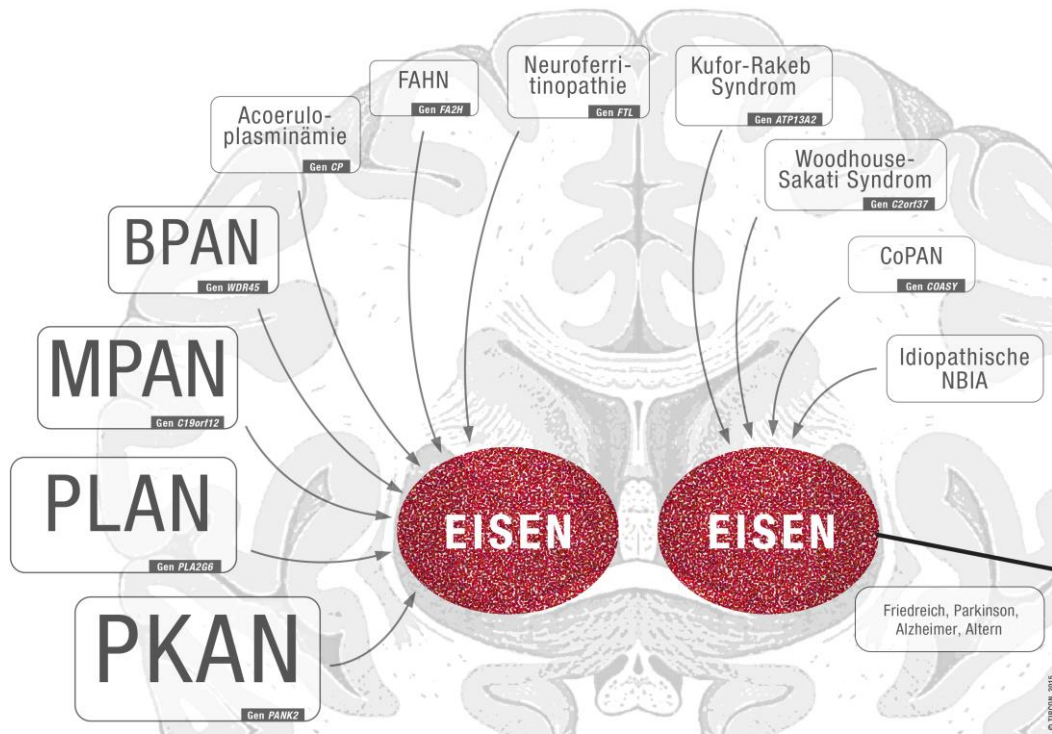
Autoren: A. Klucken, H. Jaskolka

wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. T. Klopstock, Dr. H. Prokisch, Prof. Dr. K. Rostásy

Bearbeitungsstand: 05/2017

## Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA)

Neurodegeneration mit Eisenakkumulation im Gehirn – NBIA  
*neurodegeneration with brain iron accumulation*



## Vorwort

Diese patientenorientierte Krankheitsbeschreibung soll einen allgemeinen Überblick über die gesamte Gruppe der NBIA-Erkrankungen geben und betroffenen Familien erste Hilfestellungen bieten. Aber auch Ärzte und Therapeuten finden hier Hinweise für Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten bei NBIA. Neben einigen Gemeinsamkeiten weisen NBIA-Erkrankungen genetisch, pathophysiologisch, also bezüglich der Krankheitsmechanismen im Körper, sowie radiologisch und in den klinischen Verläufen eine Reihe von wichtigen Unterschieden auf. Mittel- und langfristig sind für Ärzte und Patientenfamilien detaillierte und gezielte Informationen zu jedem einzelnen NBIA-Subtyp erforderlich. Inzwischen ist in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift ein [Versorgungsleitfaden für PKAN](#), die häufigste NBIA-Variante, erschienen.

Er wurde unter Einbeziehung eines internationalen Ärzteteams sowie betroffener Familien mit PKAN-Erfahrung von NBIA-Expertinnen an der **Oregon Health & Science University (OHSU)** in Portland, USA, erstellt und von den drei NBIA-Patientenorganisationen in Deutschland, Italien und den USA zu gleichen Teilen finanziert. Weitere Leitfäden zu anderen NBIA-Unterformen sollen folgen.

## Inhalt

<b>Einführung: Was ist NBIA?</b> .....	<b>2</b>
<b>Geschichte</b> .....	<b>3</b>
<b>Die Rolle des Eisens und Krankheitsmechanismen</b> .....	<b>3</b>
<b>Prävalenz und Vorkommen</b> .....	<b>4</b>
<b>Genetik</b> .....	<b>4</b>
<b>Verläufe und Prognose</b> .....	<b>5</b>
<b>Besonders charakteristische klinische Merkmale der Erkrankungsgruppe</b> .....	<b>5</b>
<b>Diagnostik</b> .....	<b>7</b>
<b>Therapien</b> .....	<b>8</b>
<b>Mögliche Komplikationen im Krankheitsverlauf (Auswahl)</b> .....	<b>11</b>
<b>Krankheitsbewältigung</b> .....	<b>12</b>
<b>Forschung</b> .....	<b>13</b>
<b>Die NBIA-Erkrankungen im Kurz-Überblick</b> .....	<b>14</b>
<b>Verwendete Literatur</b> .....	<b>20</b>
<b>Aktuelle Kontaktadressen (Stand Mai 2017)</b> .....	<b>22</b>

## Einführung: Was ist NBIA?

NBIA ist eine Gruppe erblich bedingter (hereditärer) Erkrankungen des zentralen Nervensystems, deren gemeinsames Hauptmerkmal in der Regel in beiden Gehirnhälften vorkommende, also bilaterale, abnorme Eisenablagerungen in den Basalganglien (Stammganglien) sind. Die [Basalganglien](#) sind eine Ansammlung von kernartigen Strukturen tief im Gehirn, zu deren [Funktionen](#) u.a. die Steuerung von gezielten Bewegungen und Muskelspannung sowie das motorische Gedächtnis zählen. Sie gehören zum extrapyramidalen motorischen System, das außerhalb der motorischen [Pyramidenbahn](#) liegt. NBIA gehört zur Gruppe der neurodegenerativen Krankheiten, bei denen es zu langsamen Veränderungen von Nervenzellen im Gehirn und Beeinträchtigungen ihrer Funktion kommt, die letztendlich zum Zelluntergang führen.

Klinisch sind alle NBIA-Erkrankungen insbesondere durch fortschreitende extrapyramidale [Bewegungsstörungen](#) charakterisiert. Diese gehen oft einher mit Entwicklungsverzögerungen, neuropsychiatrischen Auffälligkeiten und geistigen (kognitiven) Beeinträchtigungen. Hinzukommen können Beeinträchtigungen der Sehfunktion, des Sprechens und des Schluckens. Symptome und Krankheitsverläufe sind zu einem großen Teil abhängig vom jeweiligen genetisch bestimmten NBIA-Subtyp und können auch individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Zu den NBIA-Formen gehören:

Pantothenatkinase-Assoziierte Neurodegeneration (PKAN) .....	<b>14</b>
Phospholipase A2-Assoziierte Neurodegeneration (PLAN) .....	<b>15</b>
Mitochondrienmembran-Protein-Assoziierte Neurodegeneration (MPAN).....	<b>16</b>

Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration (BPAN).....	17
Acoeruloplasminämie .....	17
COASY-Protein-Assoziierte Neurodegeneration (CoPAN).....	18
Fatty Acid Hydroxylase-Assoziierte Neurodegeneration (FAHN) .....	18
Kufor-Rakeb-Syndrom (=PARK9).....	19
Neuroferritinopathie .....	19
Woodhouse-Sakati-Syndrom .....	19

## Geschichte

Früher war die als eine einzige Krankheit angesehene Neurodegeneration mit Eisenspeicherung im Gehirn als Hallervorden-Spatz-Erkrankung oder –Syndrom bekannt. Benannt war sie nach den deutschen Neuro-pathologen Julius Hallervorden und Hugo Spatz, die diese Erkrankung 1922 zum ersten Mal in der Fachliteratur beschrieben haben. Anfang der 2000er Jahre wurde der Name von Forschern geändert, um genauer spezifische Krankheitsmerkmale widerzuspiegeln. Die Namensänderung sollte aber auch eine Distanzierung von diesen beiden Ärzten zum Ausdruck bringen, die sich skrupellos am verbrecherischen [Euthanasie-Programm der Nazis](#) beteiligten und die Patienten für ihre Forschung missbrauchten.

Von 1922 bis in die 1980er Jahre konnte die Diagnose nur aufgrund der Symptome vermutet und erst durch pathologische Untersuchungen nach dem Tod bestätigt werden. Seit etwa 1983 setzte sich allmählich die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Gehirns als zuverlässiges Diagnoseverfahren durch und das klinische Spektrum erweiterte sich.

Mit der Entdeckung des ersten Gens (PANK2) im Jahr 2001 wurde klar, dass es sich nicht nur um eine einzige genetisch bestimmte Erkrankung handeln konnte. Seitdem fächerte sich mit weiteren Gen-Entdeckungen das Spektrum der NBIA-Erkrankungen zunehmend auf, bis zum heutigen Stand von mehr als 10 veröffentlichten Genen, die zu dieser Eisenspeicherung in den Basalganglien und zur Neurodegeneration führen. Bestimmte Symptomkonstellationen und Krankheitsverläufe konnten einzelnen genetischen Ursachen zugeordnet werden, sodass sich bei aller verbleibenden Unterschiedlichkeit (Heterogenität) auch klinisch das Spektrum der NBIA-Erkrankungen klärte, was zur weiteren Verbesserung der Diagnostik beiträgt und hoffentlich die Wege ebnet für bessere Therapien.

## Die Rolle des Eisens und Krankheitsmechanismen

Obwohl wir normalerweise alle Eisen in den Basalganglien aufweisen, haben Menschen mit NBIA dort in den allermeisten Fällen eine erhebliche Menge an zusätzlichem Eisen. Dieses zeigt sich in bestimmten Sequenzen des MRT i.d.R. in Form von beidseitigen dunklen Arealen im Globus pallidum, einem wichtigen Teil der Basalganglien.

Der genaue Zusammenhang zwischen den Eisenablagerungen und den Symptomen von NBIA ist nicht in allen Subtypen abschließend geklärt. Für die Mehrheit der NBIA-Erkrankungen kann man aber davon ausgehen, dass diese Ablagerungen eher eine Folge der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen und nicht ursächlich für die Krankheitsentstehung sind.

Nur zwei der bislang bekannten Gene kodieren Proteine, die eine direkte Rolle im Eisen-Stoffwechsel spielen, die anderen 8 Gene steuern Proteine, die auf Zellebene u.a. für den Fettstoffwechsel, für die Funktion der Mitochondrien, also der „Kraftwerke der Zelle“, für die Coenzym A-Bildung oder für den Abbau von Zellbestandteilen (Autophagie) wichtig sind. Die Unterbrechung jedes dieser Stoffwechselwege kann eine fortschreitende Zerstörung von Nervenzellen (Neuronen) verursachen und zu einer NBIA-Erkrankung führen.

## Prävalenz und Vorkommen

Wie häufig NBIA-Erkrankungen in der Bevölkerung auftreten (Prävalenz), kann bis heute nur geschätzt werden. Ein [aktueller Report](#) des Online-Portals für Seltene Erkrankungen, [Orphanet](#), geht inzwischen für PKAN von etwa 1,5 Betroffenen pro 1 Million Einwohner aus, für alle NBIA-Formen zusammen von 2 Betroffenen pro 1 Million Einwohner. Diese Schätzung basiert jedoch auf europäischen Daten und hat somit nur eine beschränkte Aussagekraft im Hinblick auf die globale Häufigkeit, die etwas höher liegen könnte. Da extrem seltene Erkrankungen wie zum Beispiel NBIA oft unerkannt bleiben, werden sie entweder überhaupt nicht oder häufig falsch diagnostiziert, so dass es schwierig ist festzustellen, ob die Schätzungen zutreffen.

Sicher ist, dass diese Erkrankungsgruppe, obwohl extrem selten, in der ganzen Welt verbreitet ist. Hochgerechnet würde die Schätzung bedeuten, dass weltweit viele tausend Menschen betroffen sein dürften.

Nach heutigem Kenntnisstand treten [vier Formen von NBIA besonders häufig](#) auf:

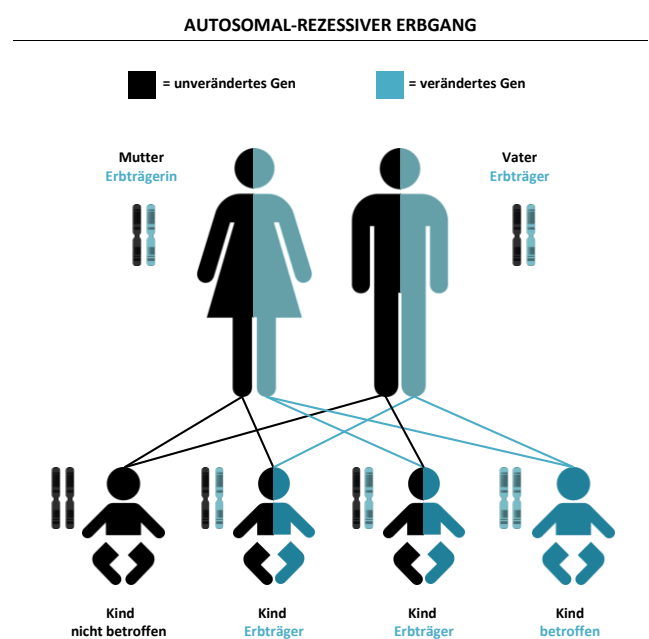
- PKAN = Pantothenat-Kinase Assoziierte Neurodegeneration (Gen *PANK2*)
- PLAN = Phospholipase A2 Assoziierte Neurodegeneration (Gen *PLA2G6*)
- MPAN = Mitochondrien-Membran-Protein Assoziierte Neurodegeneration (Gen *C19orf12*)
- BPAN = Beta-Propeller Protein Assoziierte Neurodegeneration (Gen *WDR45*)

Diese vier NBIA-Formen betreffen zusammen zwischen 80 und 90% aller NBIA-Patienten. PKAN gilt mit einem Anteil von etwa 50% als die häufigste Variante. Alles in allem betrifft NBIA Männer und Frauen gleichermaßen. Nur BPAN kommt häufiger bei Frauen vor.

## Genetik

NBIA ist genetisch sehr vielfältig. Mehr als 10 genetische Varianten sind bis jetzt in der Fachliteratur beschrieben. Weitere genetische Ursachen werden derzeit erforscht. NBIA-Erkrankungen, die (noch) keinem der bekannten Gene zugeordnet werden können, nennt man idiopathische NBIA.

Die menschlichen Gene liegen im Normalfall auf 46 Chromosomen, jeweils 23 von der Mutter und vom Vater. 22 dieser Chromosomenpaare bezeichnet man als Autosomen, 1 Chromosomenpaar nennt man Geschlechtschromosomen. Normalerweise tragen wir zwei funktionierende Kopien jedes Gens in uns, eines von der Mutter, eines vom Vater. Wenn eine Kopie eines rezessiven Gens eine Veränderung (Mutation) in sich birgt, ist der „Träger“ der Mutation zwar gesund, kann aber das mutierte Gen vererben. Rezessive Erkrankungen treten nur auf, wenn beide Eltern Träger für dasselbe Leiden sind und dann diese mutierten Gene an ihre Kinder weitergeben. Rein statistisch gesehen liegt die Wahrscheinlichkeit bei 1:4 (25%), dass zwei Träger ein von NBIA betroffenes Kind bekommen, bei 2:4 (50%), ein Kind zu bekommen, das ebenfalls Träger ist, und bei 1:4(25%), ein Kind zu bekommen, an das die Genmutation nicht weitervererbt worden ist. Die meisten NBIA-Formen werden auf diese Weise, also autosomal-rezessiv, vererbt.



Eine NBIA-Form wird [autosomal-dominant](#) vererbt (Neuroferritinopathie). D.h. es reicht die Vererbung einer mutierten Genkopie von einem in der Regel selbst betroffenen Träger, um die Erkrankung hervorzurufen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Betroffener das veränderte Gen an eines seiner Kinder weiterreicht, liegt bei 1:2 (50%).

Ein weiterer NBIA-Subtyp geht mit dominanten Neumutationen (*de novo* Mutationen) im Gen *WDR45* im X-Chromosom einher, die Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration, kurz BPAN. Diese Form wird in der Regel nicht von einem Elternteil vererbt, sondern die Mutation kommt neu in einem X-Chromosom von Betroffenen vor. Die Mutation kann in den Keimzellen der Eltern, Spermium oder Eizelle, oder in der frühen Entwicklung der befruchteten Eizelle im Mutterleib neu auftreten. Da es viel mehr weibliche als männliche Patienten mit BPAN gibt, ist davon auszugehen, dass den Mädchen das zusätzlich vorhandene X-Chromosom hilft, den Funktionsverlust des *WDR45*-Gens etwas besser auszugleichen, während bei Jungen, die ja nur ein X-Chromosom haben, vermutet wird, dass sie oft die Schwangerschaft nicht überleben.

## Verläufe und Prognose

Alle NBIA-Formen verlaufen fortschreitend (progredient) und es gibt derzeit keine Heilung. Grundsätzlich kann NBIA in jedem Lebensalter auftreten, aber überwiegend beginnen die NBIA-Erkrankungen im Kindes- oder Jugendalter. Die Verläufe sind individuell unterschiedlich, können schnell oder langsam sein, manchmal mit langen Phasen der Stabilität und kurzen Phasen rascher Verschlechterung. Wie die Symptome können sie von Fall zu Fall stark variieren, abhängig davon, welches Gen mutiert ist, d.h. welche NBIA-Form vorliegt. Auch können unterschiedliche Mutationen innerhalb eines Gens zu einem mehr oder weniger schweren Krankheitsbild führen. Weitere Faktoren, die die Schwere und die Verlaufsgeschwindigkeit der Erkrankung möglicherweise beeinflussen, sind derzeit noch nicht bekannt.

Sind Geschwister von derselben NBIA-Erkrankung betroffen, so beginnt diese bei ihnen meistens etwa in demselben Alter. Die Verläufe können dann aber unterschiedlich schnell sein.

NBIA-Betroffene entwickeln im Verlauf der Erkrankung meistens zunehmende Behinderungen und der Einsatz von Hilfsmitteln wird üblicherweise erforderlich. Wenn die Krankheit fortschreitet, müssen die medizinischen Behandlungen, die Hilfsmittel und ggfs. auch die soziale Situation (Wohnung, Schule, Arbeitsstelle) entsprechend angepasst werden.

Die Lebenserwartung ist bei Betroffenen mit NBIA oft verkürzt, abhängig von der jeweils vorliegenden NBIA-Form und von individuellen Krankheitsverläufen und Komplikationen.

## Besonders charakteristische klinische Merkmale der Erkrankungsgruppe

### A) Bewegungsstörungen

Im Rahmen der extrapyramidalen Bewegungsstörungen spielt bei vielen NBIA-Erkrankungen die Dystonie als Leitsymptom eine besondere Rolle. Die nachfolgend genannten Symptomkomplexe kommen in verschiedenen NBIA-Formen während des Krankheitsverlaufs in unterschiedlicher Gewichtung vor.

#### 1. Dystonie

Dystonie beschreibt unwillkürliche, also nicht bewusst steuerbare, anhaltende Muskelverkrampfungen, die den Körper in verzerrende, teilweise verdrehende, abnorme (Fehl-) Haltungen zwingen und zu wiederholten (repetitiven) Bewegungen führen, die man auch Dyskinesien nennt. Die Dystonie erschwert so gezielte Bewegungsabläufe und kann z.T. bei Willkürbewegungen ausgelöst werden oder sich verschlimmern (aktionsinduzierte Dystonien).

Bei einer fokalen Dystonie sind nur einzelne Körperteile betroffen. Beispiele sind der [Schiefhals](#) (Torticollis, zervikale Dystonie), oder der [Schreibkrampf](#). Die Dystonie kann auch die Muskeln in Mund und Kehle betreffen (oromandibuläre Dystonie), was Artikulationsprobleme und undeutliches Sprechen (Dysarthrie) sowie Schluckstörungen (Dysphagie) verursachen kann. [Andere Formen der Dystonie](#) betreffen größere Körperbereiche bis hin zur [Torsionsdystonie](#), bei der sich der Rumpf verdreht und manchmal krampfartig nach hinten überstreckt (Opisthotonus), und zur [generalisierten Dystonie](#), die den ganzen Körper erfasst. Bei NBIA beginnen die Dystonien oft mit einer fokalen Form und dehnen sich dann aus. Welche Körperbereiche zuerst und später dann am stärksten betroffen sind, ist nicht vorhersehbar.

## 2. [Chorea / Athetose](#)

Choreatische Bewegungsstörungen sind unregelmäßig auftretende unwillkürliche, schnelle, zuckende Bewegungen, die mit langsameren, gewundenen Bewegungen als Choreoathetose auftreten können.

## 3. [Spastik](#)

Spastik ist eine motorische Störung mit gesteigerter Muskelspannung (Muskeltonuserhöhung), im engeren Sinne ein erhöhter, von der Bewegungsgeschwindigkeit abhängiger Muskelwiderstand gegen Dehnung, der u.a. mit gesteigerten Muskeleigenreflexen und Bewegungsverlangsamung einhergeht. Die Spastik schränkt durch den Dehnungswiderstand die Willkürbewegungen ein und führt so zu einer Verkürzung und Bewegungseinschränkung der Muskeln. Klinisch äußert sich die Spastik somit oft durch eine Steifheit in den Armen und Beinen.

## 4. [Parkinson-Symptome](#)

Die vier Leitsymptome der Parkinson-Erkrankung werden als „Parkinson-Syndrom“ bezeichnet und können teilweise oder in unterschiedlicher Gewichtung auch bei NBIA-Erkrankungen auftreten. Dazu zählen: Muskelzittern (Tremor), Verlangsamung (Bradykinese), abnorme und nicht geschwindigkeitsabhängige Muskelstarre (Rigor) sowie Gleichgewichtsstörungen (posturale Instabilität).

## 5. [Sensorimotorische axonale Neuropathie](#)

Wenn auch die außerhalb des zentralen Nervensystems im Gehirn liegenden Nervenbahnen geschädigt sind, wie es bei einigen Formen von NBIA der Fall sein kann, kommt es zu fehlenden Reflexen (Areflexie), Sensibilitätsstörungen wie Taubheit, Brennen, Kribbeln oder Schmerzen und ggfs. zu schlaffen Lähmungen (inkomplett: Paraparese, komplett: Paraplegie, Paralyse).

# **B) Sonstige mögliche Charakteristika bei NBIA-Erkrankungen**

## 1. [Augenbeteiligung](#)

Bei der häufigsten Form PKAN tritt insbesondere eine Netzhautdegeneration auf, die [Retinopathia pigmentosa](#) (RP). Die Netzhaut (Retina) ist eine dünne Membran, die die Hinterwand des Augapfels auskleidet. Ihre Photorezeptoren helfen dem Auge, Bilder wahrzunehmen und zum Gehirn zu senden. Sie werden bei Retinopathia pigmentosa zerstört. RP beginnt in der Regel mit Nachtblindheit und führt im weiteren Verlauf zu einer Gesichtsfeldeinengung (Tunnelblick). Blendempfindlichkeit und gestörtes Kontrast- und Farbsehen kommen hinzu. RP entsteht frühzeitig im Krankheitsverlauf. Liegt sie zum Zeitpunkt der klinischen NBIA-Diagnose noch nicht vor, wird sie voraussichtlich nicht mehr als klinisch bedeutsames Symptom hinzukommen.

Sehnervenschwund (Optikusatrophy) betrifft den Sehnerv, der Signale zwischen Retina und Gehirn sendet. Der Sehnerv ist wie ein Kabel mit Tausenden winziger elektrischer Drähte, von denen jeder visuelle Informationen zum Gehirn trägt. Wenn der Nerv geschädigt ist oder ausfällt, kann die Sicht verschwommen werden. Peripheres Sehen oder Farbsehen können gestört sein, die Pupille funktioniert vielleicht nicht richtig oder ein Auge kann weniger hell sehen als das andere. Am Ende kann eine komplette Erblindung stehen.

Weiterhin kommen häufig Funktionsstörungen der Augenbeweglichkeit vor (Augenmotilitätsstörungen).

## 2. Kognition und neuropsychiatrische Auffälligkeiten

Früher ging man davon aus, dass das sogenannte Hallervorden-Spatz-Syndrom vor allem auch eine Demenzerkrankung ist. Mit der Auffächerung in unterschiedliche Erkrankungsbilder und der teilweisen Verbesserung der symptomatischen Therapien ist jedoch eine differenziertere Betrachtungsweise nötig geworden. Obwohl verzögerte Entwicklung oder Abbau kognitiver Fähigkeiten bis hin zur Demenz bei einigen Erkrankungsformen gehäuft vorkommen, bleiben bei anderen Patienten Denk- und Wahrnehmungsvermögen sowie andere mentale Prozesse einigermaßen erhalten. Intelligenztests können durch die Bewegungsstörungen bzw. die eingenommenen Medikamente behindert werden; deshalb sind neuere Methoden der Intelligenzuntersuchung nötig, um zu klären, inwieweit kognitive Funktionen beeinträchtigt sind.

Zu den neuropsychiatrischen Auffälligkeiten können ggfs. Aufmerksamkeits-, und Konzentrationsstörungen mit oder ohne Hyperaktivität gehören (ADHS), ebenso Impulsivität, Stimmungsschwankungen, zwanghaftes Verhalten, Angststörungen, Wahnvorstellungen, Tics.

## Diagnostik

**Die NBIA-Diagnostik basiert auf Anamnese, neurologischer Untersuchung, psychiatrischen und augenärztlichen (ophthalmologischen) Befunden, MRT-Bildgebung mit Eisenablagerungen in den Basalganglien und dem Gentest.**

**Treten insbesondere bei Kindern und Jugendlichen fortschreitende Bewegungsstörungen in Kombination mit einer degenerativen Augenerkrankung auf, sollte an eine Diagnose aus dem NBIA-Spektrum gedacht werden.**

Kinder und Jugendliche mit unklaren Bewegungsstörungen und/oder neuropsychiatrischen Auffälligkeiten werden in Deutschland zur weiteren diagnostischen Abklärung in der Regel zu einem meist in einem Kinderkrankenhaus oder einem Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) tätigen Kinderneurologen (Neuropädiater) überwiesen. Ältere Patienten suchen i.d.R. einen Neurologen und/oder Psychiater auf. Entsteht aufgrund der Krankheitsgeschichte (Anamnese) und der aktuellen klinischen Befunde der Verdacht auf eine neurologische Erkrankung, werden in der Regel eine Reihe weiterer diagnostischer Maßnahmen durchgeführt. Insbesondere kann eine augenärztliche Untersuchung wegweisend für die NBIA-Diagnose sein.

Problematisch für eine korrekte Diagnosestellung kann es sein, wenn anfangs neuropsychiatrische Auffälligkeiten im Vordergrund stehen und irrtümlicherweise nur eine psychische Erkrankung festgestellt wird, ohne zielführende Diagnostik einzuleiten. Das erhöht den Leidensdruck der Betroffenen und ihrer Familien erheblich, da in diesem Fall nur erschwert oder gar nicht angemessene medizinische Behandlungen und erforderliche Leistungen des Sozialrechts in Anspruch genommen werden können sowie eine nötige Anpassung der Lebensumstände unnötig verzögert wird, z.B. im Hinblick auf Schule, barrierefreies Wohnumfeld, Arbeitsplatz.

Aussagekräftige Diagnoseverfahren für die NBIA-Erkrankungen sind insbesondere die MRT-Untersuchung des Gehirns und die genetische Diagnostik. Mit Hilfe des MRT werden die Eisenablagerungen im Gehirn festgestellt.

Bestimmte MRT-Sequenzen wie die T2- und SWI-gewichteten Aufnahmen zeigen die Eisenablagerungen als dunkle Regionen im Gehirn. Ein abnormer Eisengehalt im Gehirn wird bei NBIA am häufigsten in bestimmten Teilen der Basalganglien, dem Globus pallidus und der Substantia nigra, festgestellt.

Jede Unterform von NBIA hat charakteristische MRT-Merkmale, die in der Diagnostik dabei helfen, die verschiedenen NBIA-Varianten voneinander zu unterscheiden. Eine detaillierte [Übersicht typischer MRT-Befunde bei NBIA](#) befindet sich auf der [NBIA-Website der OHSU](#) in Portland, USA.

Bei einem begründeten Verdacht auf eine NBIA-Erkrankung ist eine molekulargenetische Untersuchung in jedem Fall anzuraten, um zweifelsfrei festzustellen, welche Form von NBIA vorliegt. Dafür ist i.d.R. die Abgabe einer Blutprobe nötig, die dann an ein Genlabor geschickt wird.

Klinik und MRT zusammen können schon wegweisend sein für die Diagnose der NBIA-Variante. In diesem Fall würde eine gezielte Einzelgendiagnostik durch [DNA-Sequenzierung](#) des verdächtigten Gens durchgeführt. Führt dies zu keinem ausreichenden Ergebnis, können dafür ausgestattete Labore auch zusätzliche Untersuchungen durchführen, um zum Beispiel nach Verlusten (Deletionen) von Genabschnitten zu suchen.

Ist der Zusammenhang zwischen klinischem Erscheinungsbild und MRT nicht so eindeutig, so dass mehrere NBIA-Varianten in Frage kämen, wäre eine Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing) sinnvoll, mit der man viele oder alle für eine Krankheitsgruppe und verwandte Erkrankungen in Frage kommenden Gene gleichzeitig testen kann. In Frage kommen dabei eine [Panel-Diagnostik](#) oder eine Exomsequenzierung, da davon auszugehen ist, dass der weit überwiegende Teil krankheitsrelevanter Genveränderungen in den [Exonen](#) liegt. Die Gesamtheit aller Exone eines Patienten nennt man Exom. Seit dem 1.7.2016 werden die Kosten für diese neuen Verfahren der Genanalyse unter bestimmten Voraussetzungen auch von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Es kann mehrere Wochen bis Monate bis zum Ergebnis des Gentests dauern, wenn Mutationen in einem der bekannten Gene vorliegen. Die [Mitteilung des Gentest-Ergebnisses](#) an die Patienten oder deren Eltern unterliegt strengen Auflagen, die im [Gendiagnostikgesetz](#) geregelt sind. So darf nur der Arzt, der die genetische Beratung durchgeführt oder die Genuntersuchung veranlasst hat, das Ergebnis an die Betroffenen weitergeben.

Führt keine der molekulargenetischen Untersuchungsmethoden zu einem Ergebnis, bleibt als NBIA-Variante die sog. idiopathische NBIA übrig. Das bedeutet, dass entweder die genetische Ursache noch nicht entdeckt wurde und weitere Forschung nötig ist oder dass keine genetische Ursache vorliegt.

Ergänzende diagnostische Verfahren sind [neurophysiologische Untersuchungsmethoden](#) wie EEG, EMG, ENG, ERG, mit denen Nerven, Muskeln, Rückenmark, Gehirn oder der Augenhintergrund auf ihre Funktion hin getestet werden können. Auch diese Verfahren können Hinweise geben, welche NBIA-Erkrankung vorliegt.

## Therapien

Bis jetzt gibt es für keine der NBIA-Erkrankungen Behandlungsmöglichkeiten, die sie heilen oder den Verlauf aufhalten können (kurative Therapien). Die verfügbaren Therapien orientieren sich an den spezifischen Symptomen, die bei jedem Einzelnen auftreten. Sie sollen die Symptome lindern, ihre Folgen reduzieren und den Verlauf mildern oder verzögern (palliative Therapie). Eine Wirksamkeit ist oft nicht zuverlässig vorhersehbar.

Die ärztliche Behandlung von NBIA erfordert neben dem generell zuständigen Kinderarzt/Hausarzt in der Regel Neuropädiater oder Neurologen, am besten mit den Behandlungsschwerpunkten Bewegungsstörungen und/oder neurogenetische Krankheiten. Im Verlauf kann es nötig werden, weitere Spezialisten hinzuzuziehen, um Komplikationen zu vermeiden oder zu behandeln. Dazu zählen Orthopäden, Gastroenterologen, Augenärzte, Internisten, in späteren Stadien auch Palliativmediziner.

Eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen allen beteiligten Ärzten und den betroffenen Familien ist Voraussetzung für eine optimale Behandlung der Betroffenen.



## Heilmittel

Zur unterstützenden Therapie sollten von Anfang an je nach vorherrschender Symptomatik Krankengymnastik, Ergotherapie und/oder Logopädie gehören und für die am meisten beeinträchtigenden Symptome auch langfristig beibehalten werden:

Die **Krankengymnastik** (Physiotherapie) soll Bewegungsfunktionen durch gezieltes Training erhalten. Durch Dehnungsübungen soll einer Schädigung des Bewegungsapparates, etwa durch verkürzte Muskeln, vorgebeugt werden (Kontrakturprophylaxe). Bei vorherrschender Dystonie spielt insbesondere die Muskelentspannung eine große Rolle, z.B. durch Massagen. Die Physiotherapeuten sollten Erfahrungen mit neurologischen (und nicht nur mit orthopädischen) Erkrankungen haben und ein Gespür dafür entwickeln, wann z.B. eher entspannende Techniken nötig oder wann eher Funktionstraining möglich ist.

**Die Ergotherapie** fördert Betroffene in ihrer Feinmotorik und unterstützt dazu auch bei der Anpassung des Umfeldes, z.B. bei Hilfsmitteln.

**Logopädie** umfasst neben Sprechtherapie auch Stimm-, Schluck- und Atemtherapie.

Für diese [Heilmittel](#) können bei langfristiger Notwendigkeit vom Arzt Verordnungen außerhalb des Regelfalls ausgestellt werden, die von der Krankenkasse genehmigt werden müssen.

Wichtige Faktoren für eine positive Verstärkung dieser Heilmittel-Therapien sind Freude und Vertrauen. Im Umgang mit Kindern und Jugendlichen erfahrene Therapeuten können hilfreich sein. Kurz gesagt: Es muss bei aller notwendigen Anstrengung auch Spaß machen. Die Therapien dürfen nicht zu Schmerzen und einer akuten Verschlimmerung von Muskelverkrampfungen führen. Dann sollten Therapieansatz oder ggfs. Therapeut gewechselt werden. Wenn das Aufsuchen der Therapeuten unmöglich oder unzumutbar ist, können die Therapien auch als Hausbesuch verordnet werden.

## Hilfsmittel

Die meisten NBIA-Erkrankten benötigen im Verlauf Hilfsmittel, die üblicherweise individuell angepasst werden müssen. Die Kosten der Versorgung werden i.d.R. von der Krankenkasse übernommen. Die Kostenübernahme muss jedoch bei der Kasse beantragt werden und das verordnete Hilfsmittel sollte im [Hilfsmittelverzeichnis](#) stehen. Eine Broschüre über das [Patientenrechtegesetz](#) informiert auf S. 37f über die Fristen, die die Krankenkasse für die Bewilligung einzuhalten hat. Bei Ablehnung von Hilfsmitteln durch die Krankenkasse lohnt es sich, Widerspruch einzulegen und die medizinische Notwendigkeit des beantragten Hilfsmittels ausführlich zu begründen.

[Orthesen](#) zur Vorbeugung oder Korrektur bei Fehlhaltungen und Muskelverkürzungen (Kontrakturen) kommen insbesondere bei Spastik zum Einsatz. Werden Orthesen bei Dystonie verwendet, wird von Dystonie-Experten empfohlen, ein Orthesenmaterial zu verwenden, das sich den Körperformen anpasst, wie z.B. Leder, und das nicht noch dystonieverstärkend wirkt wie es z.B. bei Hartplastik oder auch bei Eingipfungen vorkommen kann.

Bei Dystonie im Rücken mit Neigung zu Opisthotonus sollte der Rollstuhl im Ganzen kippbar (kantelbar) sein, um dystonen Krämpfen entgegenwirken zu können. Sobald ein Rollstuhl für die überwiegende Zeit am Tag zum Einsatz kommt, wird ein Stehständer erforderlich, um Knochen, Kreislauf und das Verdauungssystem zu unterstützen und so Komplikationen vorzubeugen. Auch dabei sollte darauf geachtet werden, dass der Stehständer so gestaltet wird, dass er nicht die Dystonie verstärkt.

Bei fortschreitendem Krankheitsverlauf und insbesondere, wenn die Betroffenen erwachsen werden, können ein angepasster Dusch- und Toilettenstuhl, Pflegebett und Liftsysteme die Umlagerung und Pflege erleichtern sowie die pflegenden Angehörigen entlasten und so dazu beitragen, dass diese länger pflegefähig bleiben.

## Medikamente

Medikamente dienen bei NBIA-Erkrankungen dazu, die fehlerhafte Muskelspannung durch Dystonie oder Spastik zu korrigieren, meistens zu entspannen (Muskelrelaxantien), um die Funktionsfähigkeit der betroffenen Körperbereiche zu verbessern und eventuell auftretende Schmerzen und Missempfindungen zu lindern. Es gibt ein großes Spektrum an Medikamenten, das hier zum Einsatz kommen kann. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass selbst bei Patienten mit derselben NBIA-Variante das gleiche Medikament nicht bei allen gleich wirkt und auch mögliche Nebenwirkungen unterschiedlich stark ausfallen können. Es kann eine Weile dauern, bis das am besten wirkende Medikament gefunden ist und ggfs. kann eine Kombination von Präparaten wirkungsvoller sein als eine besonders hohe Dosis von einem Medikament. Auch die Häufigkeit der Einnahme pro Tag kann Einfluss auf die Wirksamkeit haben und muss ausprobiert werden.

Sollten neurologische Medikamente verordnet werden, so ist es oft nötig, sie langsam bis zur wirksamen Dosis einzuschleichen. Müssen sie aus irgendeinem Grund, wie etwa Nebenwirkungen, Unwirksamkeit oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, wieder abgesetzt werden, so gilt für die meisten dieser Medikamente, dass sie SEHR LANGSAM wieder ausgeschlichen werden müssen, da es sonst zu teilweise dramatischen Folgen kommen kann durch (evtl. verstärkte) Rückkehr der Symptome und Entzugserscheinungen.

Die Liste in Frage kommender Medikamente, insbesondere bei Dystonie, umfasst u.a. Anticholinergika, und Muskelrelaxantien wie Benzodiazepine., Epilepsie-Medikamente wie Gabapentin und antichoreatische Medikamente.

Bei überwiegender Parkinson-Symptomatik können bei einigen NBIA-Formen L-Dopa-Präparate zum Einsatz kommen. Hier besteht die Gefahr, dass sie früher oder später überschießende Bewegungsstörungen (Hyperkinesien) auslösen, somit also die dystone Symptomatik eher verschlimmern. Bei frühkindlicher PKAN wird von L-Dopa abgeraten.

Auch bei medikamentöser Behandlung von neuropsychiatrischen Symptomen, z.B. durch klassische Neuroleptika / Antipsychotika, können sich die Bewegungsstörungen verschlimmern. Bei atypischen Neuroleptika ist diese Gefahr geringer.

Für Krampfanfälle (Epilepsie) gibt es keine NBIA-spezifischen Empfehlungen. Hier wird auf handelsübliche Epilepsie-Medikamente (Antikonvulsiva) zurückgegriffen.

Viele NBIA-Betroffene haben aufgrund ihrer verminderten Aktivität, ihrer Ernährung oder der Nebenwirkungen von Medikamenten anhaltende Darmverstopfung. Rezeptfreie Ballaststoff-Ergänzungsmittel und stuhlerweichende Mittel können oft die Beschwerden verbessern.

Eingeschränkte Magen- und Darmbeweglichkeit können Refluxbeschwerden verursachen. Dabei läuft Mageninhalt zurück in die Speiseröhre. Das kann mit schwallartigem Erbrechen einhergehen. Hier helfen Protonenpumpenhemmer, die die Bildung von Magensäure reduzieren.

## Invasive Verfahren

Um gezielt fokale Dystonien zu lindern, können in einem Abstand von ca. drei Monaten **Botulinumtoxin-Injektionen** in die betroffenen Muskeln verabreicht werden. Dieses Nervengift schwächt oder lähmt diese Muskeln, sodass dadurch eine deutliche Entspannung spürbar werden sollte. Bei generalisierter Dystonie sollten die Injektionen nur in die Muskelpartie erfolgen, die die größten Beeinträchtigungen / Schmerzen hervorruft. Die Wirkung sollte nach wenigen Tagen eintreten und für einige Wochen anhalten. Mit der Zeit können diese Injektionen ihre Wirksamkeit durch die Bildung von Antikörpern verlieren.

Nur mit Dystonie erfahrene Botulinumtoxin-Ambulanzen sollten die Behandlung durchführen. Da es sich bei NBIA-Patienten um eine Verwendung außerhalb der Zulassung handelt (sog. [Off-label-Gebrauch](#)), muss normalerweise vor Therapiebeginn eine Genehmigung durch die Krankenkasse eingeholt werden, damit die Finanzierung gesichert ist.

Wenn orale Baclofen-Gaben nicht mehr ausreichend wirken, kann ggfs. eine **Baclofenpumpe** implantiert werden. Diese benötigt eine weit geringere Dosierung, da sie das Medikament direkt an das Rückenmark bringt (intrathekale Baclofenpumpe). Vor der endgültigen Implantation wird die Wirksamkeit üblicherweise getestet. Seltener ist der Einsatz einer Baclofenpumpe, bei der die Versorgung mit dem Medikament über die Hohlräume direkt am Gehirn erfolgen kann (intraventrikuläre Baclofenpumpe), insbesondere bei Dystonien im Bereich des Oberkörpers, die auf andere Therapien nicht mehr ansprechen.

Die **Tiefe Hirnstimulation (THS)** ist eine weitere Behandlungsmöglichkeit, um Dystonien unter Kontrolle zu halten. Dabei werden Elektroden in das Gehirn implantiert, überwiegend in den Globus pallidus internus. Gesteuert werden die Elektroden über ein programmierbares Batteriegerät (Neurostimulator), das unter die Haut (subkutan) des Brust- oder Bauchraumes implantiert wird und über ebenfalls subkutan verlegte Kabel mit den Elektroden verbunden ist. Der Neurostimulator sendet gezielt Impulse an aktivierte Kontaktstellen der Elektroden im Gehirn, um die pathologischen Aktivitätsmuster in den Basalganglien zu verändern, die die Muskeln dazu veranlassen, sich auf schmerzhafte Weise zu bewegen. Die THS kommt bislang überwiegend bei PKAN-Patienten zum Einsatz und erzielt – wenn sie wirkt - die beste Wirksamkeit bei Dystonien, die mit Hyperkinesien einhergehen. Bei Dystonien mit eher fixierten Körperhaltungen hilft sie mit hoher Wahrscheinlichkeit eher nicht. Eine gewisse Verminderung der hyperkinetischen Dystonien kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich verbessern, jedoch hält die Wirkung der THS teilweise nur für eine begrenzte Zeit an. Insgesamt wirkt sie bei sekundären Dystonien, wie NBIA sie verursacht, weniger gut als bei den primären Dystonien.

In sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann es erforderlich werden, bei Schluckstörungen eine [PEG-Sonde](#) legen zu lassen. Über diese **Perkutane Endoskopische Gastrostomie** können Schwerstkranke auch langfristig mit Sondennahrung ernährt werden, um ausreichend Nahrung und Flüssigkeit aufnehmen zu können. Gleichzeitig soll so die Gefahr einer Aspirationspneumonie (siehe S. 12) verringert werden.

Ist bei fortgeschrittener Erkrankung die Atmung betroffen, kann eine Beatmung über die Luftröhre, ein [Tracheostoma](#), erforderlich werden.

Künstliche Ernährung und Beatmung können, wenn keine Komplikationen auftreten, die Lebensqualität der Betroffenen steigern und ihr Leid lindern.

### **Palliative Versorgung**

NBIA-Erkrankungen betreffen überwiegend Kinder und Jugendliche. Diese haben ab dem Zeitpunkt der Diagnose ein Recht auf palliativmedizinische Versorgung. Darunter versteht man einen ganzheitlichen Versorgungsansatz, der darauf ausgerichtet ist, besonders belastende körperliche, seelische und soziale Beschwerden der jungen Patienten herauszufinden und zu verringern. Eine [Versorgung im Rahmen der Kinderpalliativmedizin](#) dient auch zur Begleitung der ganzen Familie. Sie kann in [spezialisierten Kinderpalliativzentren](#) stationär sowie auch ambulant zu Hause erbracht werden. Ziel ist es immer, das Leid zu lindern und für die betroffenen Kinder und Jugendlichen dadurch eine möglichst aktive Lebensgestaltung zu erreichen.

## **Mögliche Komplikationen im Krankheitsverlauf (Auswahl)**

Dystonie und Spastik führen zu anhaltenden Muskelverkürzungen (**Muskelkontrakturen**) und dadurch zu Schäden am Skelettsystem. Oft lässt sich das durch die vorhandenen Therapiemöglichkeiten nicht verhindern, aber zumindest hinauszögern. Besonders verbreitet ist eine Verbiegung und Verdrehung der Wirbelsäule (Skoliose) und anderer Teile des Skelettsystems. Es kann an den Gelenken zu unvollständigen oder vollständigen Ausrenkungen kommen, die teilweise sehr schmerzhaft sind und dadurch die neurologische Symptomatik bei den Patienten verschlimmern können. Hier werden eventuell orthopädische Operationen erforderlich. Können orthopädische Probleme gelöst werden, kann sich auch die neurologische Symptomatik z.T. bessern und sich der Zustand des Patienten stabilisieren.

Eine besonders gefürchtete Komplikation bei klassischer PKAN ist der [Status dystonicus](#), der in der Regel eine stationäre Behandlung erfordert, da er lebensbedrohlich werden kann. Eine außer Kontrolle geratene dystone Symptomatik geht häufig einher mit erheblichen Schlafstörungen, starker Schweißbildung und einem rasenden Puls (Tachykardie).

Wenn sich Dystonien plötzlich und anhaltend erheblich verschlimmern, heißt das nicht zwangsläufig, dass dies auf eine schicksalhafte Krankheitsverschlechterung zurückzuführen ist. Noch weniger ist davon auszugehen, dass es sich hier um eine psychisch bedingte Symptomatik handelt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass es manchmal handfeste Ursachen für eine erhebliche Dystonie-Verschlechterung gibt, die von unerkannten Infektionsherden oder Knochenbrüchen über eine Medikamentenumstellung bis hin zu falsch gelegten Magensonden reichen können. Deshalb muss in einer solchen Situation immer zunächst eine eventuell behandelbare Ursache gesucht werden.

Eine weitere Komplikation bei starken Schluckstörungen ist die Lungenentzündung, die durch in die Luft-röhre gelangte Nahrungsbestandteile entsteht (**Aspirationspneumonie**). Dies kann zum Beispiel passieren, wenn sich Betroffene aufgrund ihrer Schluckstörungen bis zum Erbrechen verschlucken und dabei säurehaltige Bestandteile einatmen. Nach einem solchen Vorfall ist es ratsam, den Patienten zu beobachten und bei Krankheitsanzeichen schnellstmöglich einen Arzt oder die Notaufnahme eines Krankenhauses aufzusuchen, spätestens wenn die Körpertemperatur deutlich zu steigen beginnt. Ein sehr frühzeitiges Eingreifen mit Antibiotika kann die Ausbreitung einer entstehenden Lungenentzündung eindämmen.

## Krankheitsbewältigung

Für jeden NBIA-Patienten und seine Angehörigen bricht mit der Diagnose einer NBIA-Erkrankung die Welt zusammen – durchaus im Wortsinn, denn die Krankheit beeinflusst nahezu alle Lebensbereiche. Deshalb ist es dringend anzuraten, dass sich betroffene Familien neben der medizinischen Hilfe auch jede andere Art von Unterstützung suchen, die ihnen hilft, mit der Krankheit leben zu lernen und ihre Folgen verkraften zu können.

Vielen Betroffenen hilft es, wenn sie Kontakt mit einer Selbsthilfegruppe für ihre Erkrankung aufnehmen. In Deutschland ist das für alle NBIA-Erkrankungen [Hoffnungsbaum e.V.](#) Neben Informationen zur Erkrankung erhalten Familien bei persönlicher Kontaktaufnahme hier auch menschlichen Beistand und Gelegenheit zum Austausch mit anderen Patientenfamilien. Ein Hauptanliegen von Hoffnungsbaum e.V. ist die Förderung von Forschung und medizinischer Versorgung bei NBIA. Der Verein hat sich dazu mit der internationalen NBIA-Patientenbewegung vernetzt und als [NBIA Alliance](#) zusammengeschlossen.

Der Aufenthalt in einer geeigneten Rehaklinik kann ebenfalls hilfreich sein und bietet neben den dort angebotenen Therapien aus dem Bereich der Heilmittel in der Regel auch Unterstützung, falls Hilfsmittel nötig werden sollten, Beratung in sozialrechtlichen Fragen und psychologische Begleitung.

Es gibt schon nach der Diagnose, also eventuell am Anfang der Erkrankung, aber vor allem mit fortschreitender Erkrankung, zahlreiche [Leistungen des Sozialrechts](#), die Familien in Anspruch nehmen können. Auch gibt es soziale Einrichtungen, die betroffene Familien mit verschiedenen Angeboten unterstützen. Der [Kinderpflegekompass](#) kann hier einen ersten Überblick geben.

Besonders zu erwähnen ist hier das psychosoziale Unterstützungsangebot durch [ambulante Kinderhospizdienste](#) und [stationäre Kinderhospize](#). Anders als bei Hospizdiensten für Erwachsene steht betroffenen Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren und ihren Familien bei einer lebenszeitverkürzenden Erkrankung ab dem Zeitpunkt der Diagnose zu, Kinderhospizleistungen in Anspruch zu nehmen.

## Forschung

### **TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration)**

Es gibt seit vielen Jahren klinische und genetische Zentren, die über NBIA erfolgreich forschen. Die wichtigsten dieser Zentren, u.a. in Portland (USA), München (Deutschland), Mailand (Italien), sind seit 2011 Partner in dem internationalen NBIA-Projekt [TIRCON](#), das bis 2015 von der Europäischen Union gefördert wurde. TIRCON vereint 13 Partner aus 8 Ländern, darunter neben den klinischen und biowissenschaftlichen Zentren auch Biotech-Industrie und NBIA-Patientenorganisationen. Inzwischen arbeiten zahlreiche weitere klinische Zentren in vielen Ländern mit den TIRCON-Zentren zusammen. Im Rahmen von TIRCON wurde eine klinische Studie durchgeführt, um festzustellen, ob das Eisen-ausleitende Medikament Deferiprone bei PKAN-Patienten zu klinischen Verbesserungen oder einer Verlangsamung der Krankheitsprogression führt. Mit ersten Ergebnissen aus dieser Studie ist 2017 zu rechnen.

Ein weiteres TIRCON-Teilprojekt ist der Aufbau eines internationalen webbasierten Patientenregisters. Das [NBIA-Patientenregister](#) wird vom Friedrich-Baur-Institut der Neurologischen Universitätsklinik München geführt und koordiniert. Seit dem Ende der EU-Förderung unterstützt die NBIA Alliance Weiterbetrieb und Entwicklung des NBIA-Patientenregisters finanziell. Eine Erfassung und Auswertung von krankheitsbezogenen Patientendaten, natürlich unter Berücksichtigung aller Erfordernisse des Datenschutzes, ist ein wesentlicher Beitrag zur klinischen Forschung und ebnet den Weg hin zu neuen Therapien.

Das Humangenetische Institut an der Technischen Universität München hat im Rahmen von TIRCON eine Biomarkerstudie für PKAN durchgeführt und [eine NBIA-Biobank](#) aufgebaut, die ebenfalls von der NBIA Alliance unterstützt wird.

Zu den weiteren TIRCON-Teilprojekten gehörten u.a. präklinische Studien zur Entwicklung einer Enzyersatztherapie mit dem Ziel, bei PKAN-Patienten die gestörte Coenzym-A-Synthese wiederherzustellen und so den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Das hier entwickelte Präparat hat inzwischen den Status eines Arzneimittels für Seltene Erkrankungen erhalten. Klinische Studien stehen noch aus.

### **Präklinische Forschungsprojekte in Deutschland**

An der Technischen Universität München / Helmholtz Zentrum läuft derzeit ein vorklinisches Projekt zur Entwicklung von Behandlungsstrategien für MPAN (Mitochondrienmembran-Protein-Assoziierte Neurodegeneration). Dabei sollen verfügbare Medikamente an einem MPAN-Fruchtfliegen-Modell getestet werden (Medikamenten-Screening), um so potentiell wirksame Arzneimittel zu identifizieren.

Parallel dazu planen die Forscher, humane MPAN-Nervenzelllinien zu entwickeln, um daran die mit Hilfe des Fliegenmodells identifizierten Medikamente daraufhin zu testen, ob sie die Neurodegeneration aufhalten oder zum Teil wieder rückgängig machen können.

Am Helmholtz Zentrum in München wurde außerdem ein Mausmodell für BPAN (Beta-propeller Protein Assoziierte Neurodegeneration) entwickelt. Die Forscher haben in diesem sogenannten Knock-out Mausmodell, bei dem die Genfunktion des WDR45-Gens ausgeschaltet wurde, neurodegenerative Veränderungen im Gehirn gefunden und ähnliche klinische Symptome, wie man sie von BPAN-Patienten kennt. Damit stellt die Knock-out Maus ein wichtiges Krankheitsmodell für die weitere Erforschung der Erkrankung dar.

Einen guten Überblick über die weitere internationale NBIA-Forschungslandschaft geben eine [Grafik](#) auf der Website der [NBIA Alliance](#) sowie das Kapitel zum Thema Forschung auf der Website der [NBIA Disorders Association](#), die seit mehr als 15 Jahren regelmäßig Projektfördermittel ausschreibt.

### **Klinische Forschung**

Für einige NBIA-Formen ist in den nächsten Jahren mit weiteren Therapiestudien zu rechnen. Insbesondere für PKAN sind mehrere neue Medikamente in der Entwicklung und es laufen Vorbereitungen für klinische Studien.

## Die NBIA-Erkrankungen im Kurz-Überblick

Es werden zunächst die vier häufigsten NBIA-Formen stichwortartig beschrieben. Danach folgen in alphabetischer Reihenfolge die wesentlich selteneren NBIA-Varianten.

### Pantothenatkinase-Assoziierte Neurodegeneration (PKAN)

<b>Gen</b>	<i>PANK2</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv, wird nur eine Mutation bei Patienten mit Tigerauge im MRT gefunden, gilt PKAN auch als bestätigt, bei einem Teil der Patienten liegen Deletionen im PANK2-Gen vor
<b>MRT</b>	Eisenablagerung insbesondere im Globus pallidus und in der Substantia nigra, „Tigerauge“ im Globus Pallidus mit hellen (hyperdensen) Arealen, umgeben von dunklen (hypodensen) Arealen, das Tigerauge kann vor Krankheitsbeginn (präsymptomatisch) nachweisbar sein, es kann aber in späteren Stadien zugunsten der Ausweitung der dunklen eisenhaltigen Areale ggfs. wieder verschwinden
<b>Patho- mechanismen</b>	Pantothenat-Kinase 2, der erste Schritt in der Coenzym-A-Synthese, funktioniert nicht oder nur eingeschränkt
<b>Beginn Ø, Progression</b>	Beginn 1. Jahrzehnt, oft vor dem 6. Lebensjahr: <b>Klassische PKAN, meist rascher Verlauf</b> , Beginn 2. Jahrzehnt oder später: <b>Atypische PKAN, verläuft oft deutlich langsamer</b> , PKAN verläuft häufig schubweise mit langen Phasen eines klinisch stabilen Zustands und kurzen Phasen rascher Verschlechterung
<b>Klinisches Erscheinungs- bild</b>	<b>Klassische PKAN:</b> anfangs Feinmotorik-, Gleichgewichts- und Gangstörungen mit Sturzneigung, ausgeprägte Dystonie, im Verlauf oft generalisierte Torsionsdystonie mit Überstreckung des Rumpfes (Opisthotonus) und/oder zervikale und oromandibuläre Dystonie, meist begleitet von Spastik, Chorea, Bradykinesie, Rigidity, Sprech- und Schluckstörungen, ggfs. Retinopathie pigmentosa (RP), Augenmotilitätsstörungen und eingeschränkte Kognition, <b>Atypische PKAN:</b> anfangs oft Sprechstörungen, z.B. mit Palilalie (Wortwiederholungen), neuropsychiatrische Auffälligkeiten wie Impulsivität, Stimmungsschwankungen, Zwangsstörungen, später Dystonie-Parkinsonismus, Spastik, Tics, seltener Augenbeteiligung und Einschränkung der Kognition, <b>Mischformen:</b> viele Patienten lassen sich nicht eindeutig einem dieser beiden Verläufe zuordnen, bei ihnen kommen Symptome aus beiden Formen kombiniert vor
<b>verfügbare Therapien</b> siehe S. 8ff	<b>Botulinjektionen</b> in einzelne betroffene Muskelgruppen bei Spastik und Dystonie, <b>Medikamente</b> bei fortschreitender Dystonie: Anticholinergika wie z.B. Trihexyphenidyl, Muskelrelaxantien wie Baclofen, Benzodiazepine wie Clonazepam, Lorazepam, Diazepam, das Antikonvulsivum Gabapentin, bei vorherrschender Chorea ggfs. auch Tetrabenazin , Häufig werden Trihexyphenidyl, Baclofen und Clonazepam in Kombination eingesetzt, ggfs. sollte die Tagesdosis auf häufigere Gaben (3-4 x tgl.) verteilt werden, von L-Dopa wird bei PKAN im Allgemeinen abgeraten, <b>Baclofenpumpe</b> intrathekal oder seltener intraventrikulär, <b>Tiefe Hirnstimulation, Pallidotomie</b> (irreversible Ausschaltung des Gehirnnareals) bei schweren Verläufen, <b>Notfall:</b> bei Verdacht auf <a href="#">Status dystonicus</a> ist dringende stationäre Aufnahme und Suche nach behandelbaren Ursachen zu veranlassen

## Phospholipase A2-Assoziierte Neurodegeneration (PLAN)

<b>Gen</b>	<i>PLA2G6</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>MRT</b>	zerebelläre Atrophie (früh im Krankheitsverlauf sichtbar), Eisenablagerungen in Globus pallidus (fleckförmig) und Substantia nigra, nicht immer nachweisbar, sie treten vermutlich erst spät im Krankheitsverlauf auf, Auffälligkeiten in der weißen Substanz und in der Balkenverbindung zwischen den Gehirnhälften, dem Corpus callosum
<b>Pathomechanismen</b>	Beeinträchtigung von Fettsäurestoffwechsel und Membranaufbau in den Zellen
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	<b>INAD (Infantile Neuroaxonale Dystrophie):</b> Beginn 6. Lebensmonat - 3. Lebensjahr, sehr schnelle Progression mit letalem Ausgang oft in der ersten Lebensdekade, <b>aNAD (atypische Neuroaxonale Dystrophie):</b> Beginn oft nur wenig später als INAD mit relativ stabilem Verlauf in früher Kindheit und neurologischer Verschlechterung ab dem 7. - 12. Lebensjahr, insgesamt langsamere Progression, <b>PLA2G6-verursachter Dystonie-Parkinsonismus:</b> Beginn im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter, sehr selten
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	<b>INAD (Infantile Neuroaxonale Dystrophie):</b> nach Entwicklungsverzögerungen fortschreitender Verlust des zuvor erreichten Entwicklungsstandes, Muskelschwäche (Hypotonie), besonders des Rumpfes, später vollständige spastische Lähmung, fortschreitende Dysarthrie und Dysphagie, Optikusatrophie, Schielen (Strabismus) und Augenzittern (Nystagmus) mit Verlust der Sehfähigkeit, schnelle Rhythmen im EEG, teilweise Krampfanfälle, fehlende Reflexe und Sensibilitätsstörungen bis hin zu Schmerzen und Lähmungen (axonale Neuropathie), geistiger Abbau, <b>aNAD (atypische Neuroaxonale Dystrophie):</b> etwas variabler als INAD, Beginn mit Gangataxie oder verzögerter Sprachentwicklung, autistische Merkmale, Muskelschwäche, extrapyramidale Symptomatik wie Dystonie, Dysarthrie häufiger als bei INAD, Spastik, Optikusatrophie, Nystagmus, Krampfanfälle, neuropsychiatrische Symptome wie ADHS möglich, geistiger Abbau, <b>PLA2G6-verursachter Dystonie-Parkinsonismus</b> Zu Beginn oft neuropsychiatrische Symptome wie z.B. Depression, Aggression, Wahnvorstellungen, sowie Gangstörungen. Ausgeprägter Parkinsonismus, Dystonie, Dysarthrie, geistiger Abbau
<b>Therapien</b>	palliative Therapien zur Symptomkontrolle und Komplikationsvorbeugung bei Spastik und Dystonie, z.B. Baclofen, Antikonvulsiva bei Krampfanfällen, Kontrakturprophylaxe durch Krankengymnastik, mit fortschreitendem Krankheitsverlauf ggfs. Ernährung über PEG-Sonde, ggfs. Scopolamin-Pflaster zur Hemmung exzessiver Speichelbildung, Bei Dystonie-Parkinsonismus wirkt L-Dopa gut, führt aber i.d.R. relativ rasch zu Nebenwirkungen wie Dyskinesien und neuropsychiatrischer Verschlechterung

## Mitochondrienmembran-Protein-Assoziierte Neurodegeneration (MPAN)

<b>Gen</b>	<i>C19orf12</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen in Globus pallidus und Substantia nigra, hyperintense (helle) Streifung der Lamina medullaris medialis zwischen Globus pallidus internus und externus im T2-MRT – kann mit Tigerauge verwechselt werden, ggfs. zerebelläre (Kleinhirn-) Atrophie und kortikale (Hirnrinden-) Atrophie
<b>Patho-mechanismen</b>	unklar, solange die Funktion des von <i>C19orf12</i> gesteuerten Proteins nicht entschlüsselt ist, beeinträchtigte Funktionen des Fett- und Mitochondrienstoffwechsels in den Gehirnzellen werden angenommen
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	Beginn meist im 1. Lebensjahrzehnt, manchmal bis ins junge Erwachsenenalter, langsame Progression, das Erwachsenenalter wird normalerweise erreicht, insbesondere bei späterem Beginn im Erwachsenenalter möglicherweise direkt nach Krankheitsbeginn oder nach einer Phase mit langsamer Progression eine schnelle, dramatische Verschlechterung
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	frühes Anzeichen oft spastische Gangstörung mit Babinski-Zeichen, Lernschwierigkeiten, Muskelschwäche mit nachfolgend fortschreitenden spastischen Lähmungen, fehlende Reflexe und Sensibilitätsstörungen bis hin zu Lähmungen (axonale Neuropathie), Inkontinenz, Dystonie, v.a. Hand- und Fußdystonie, geistiger Abbau bis zur (Lewy-Körperchen-) Demenz, neuropsychiatrische Auffälligkeiten mit emotionaler Labilität, Depression, Ängstlichkeit, Zwangsstörungen, Halluzinationen, ADHS, Optikusatrophie, Dysarthrie, ggfs. Dysphagie und Parkinsonismus
<b>Therapien</b>	Physiotherapie zur Kräftigung bei Muskelschwäche sowie Kontrakturprophylaxe, ggfs. Beinorthesen zum längeren Erhalt der Lauffähigkeit. bei erhöhter Muskelspannung durch Spastik/Dystonie ggfs. Baclofen oder Trihexyphenidyl, bei Anwendung von L-Dopa gegen Parkinsonismus eventuelle Verschlechterung der neuropsychiatrischen Symptomatik oder bei Gabe von Neuroleptika bei neuropsychiatrischer Symptomatik evtl. Verschlimmerung der Bewegungsstörungen, die Tiefe Hirnstimulation ist bei MPAN bisher kaum versucht worden, bei fortschreitender Demenz ethisch fragwürdig



## Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration (BPAN)

<b>Gen</b>	<i>WDR45</i>
<b>Vererbung</b>	X-chromosomal-dominant, de novo-Mutationen, sehr selten familiär vererbt, mehr Frauen als Männer betroffen
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen in Substantia nigra und Globus pallidus, die Substantia nigra weist im T1-MRT ein dünnes, dunkles zentrales Band auf (Hypointensität), umgeben von einem hellen „Nimbus“, engl. „halo“ (Hyperintensität), mehr Eisenablagerungen in der Substantia nigra als im Globus pallidus, milder Kleinhirnschwund (cerebelläre Atrophie), später allgemeine Hirnatrophie
<b>Pathomechanismen</b>	Beeinträchtigung des Abbaus von Zellbestandteilen in der Zelle (Autophagie)
<b>Beginn Ø, Progression</b>	meist im Kleinkindalter, dann weitgehend statischer Verlauf, bis in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter plötzlich eine rasche Verschlechterung eintritt
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	in der Kindheit motorische und geistige Entwicklungsverzögerungen und -rückschritte, geistige Behinderung, Verhaltensstörungen, z.B. Autismus, stereotype Handbewegungen, ähnlich wie beim Rett-Syndrom, Gangstörungen mit Ataxie und evtl. Spastik, stark beeinträchtigte Sprachentwicklung, Fieberkrämpfe im Kindesalter oft Beginn von Epilepsie, oft Schlafstörungen ab Jugend/Erwachsenenalter: rasch fortschreitende Dystonie und Parkinsonismus mit Verlust der Gehfähigkeit, Demenz
<b>Therapien</b>	bei Epilepsie Therapie mit Antikonvulsiva, bei Parkinsonismus-Symptomen ggfs. L-DOPA mit jedoch nur kurzzeitiger Wirkung, frühe motorische Wirkungsschwankungen (Fluktuationen) und Dyskinesien (überschießenden Bewegungen) möglich, insbesondere im Spätstadium palliativer Therapieansatz erforderlich zur Schmerzlinderung, Anfallskontrolle und ggfs. Schlafregulierung

## Acoeruloplasminämie

<b>Gen</b>	<i>CP</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen in Globus pallidus, Putamen, Nucleus caudatus, Nucleus dentatus, Thalamus und Nucleus ruber, zusammenfließende Hyperintensität der weißen Substanz (Helligkeit) im T2-MRT, zerebelläre Atrophie
<b>Labor / Biopsie</b>	Coeruloplasmin im Serum nicht nachweisbar, erhöhtes Serum-Ferritin, vermindertes Eisen und Kupfer im Serum, mikrozytäre Anämie, abnorme Eisenablagerungen in der Leber durch Biopsie nachweisbar
<b>Pathomechanismen</b>	betreffen den Eisenstoffwechsel, der Ausfall des Proteins Coeruloplasmin führt zu einem fehlerhaften Eisentransport und Eisenablagerungen in Körper und Gehirn
<b>Beginn Ø, Progression</b>	oft im mittleren Erwachsenenalter, häufig mit Diabetes mellitus, später gefolgt von neurologischen Symptomen
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	Anämie, Netzhautdegeneration, Diabetes mellitus, Dystonie, Dysarthrie, Chorea, Ataxie, Parkinson-Syndrom, kognitive Beeinträchtigungen
<b>Therapien</b>	Behandlung mit Eisen-Chelatoren und gefrorenem Frischplasma (GFP) zur Verringerung des Eisengehalts in der Leber, ggfs. Verbesserung der neurologischen Symptome, Anwendung von Antioxidantien wie Vitamin E nur zusammen mit einem Chelator oder Zink, um Gewebeschäden, vor allem in Leber und Bauchspeicheldrüse, zu verhindern, Behandlung mit Eisen-Chelatoren und Zink in Einzelfällen, systematische Studien fehlen

### COASY-Protein-Assoziierte Neurodegeneration (CoPAN)

<b>Gen</b>	<i>COASY</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen in Globus pallidus und Substantia nigra, bilaterale Hyperintensität in Nucleus caudatus, Putamen, mittlerem und hinterem Thalamus im frühen Krankheitsstadium im T2-MRT, Verkalkungen im Globus pallidus
<b>Pathomechanismen</b>	Beeinträchtigung der letzten Stufen der Coenzym-A-Synthese
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	bei Beginn im 1. Lebensjahrzehnt langsam fortschreitender Verlauf, Verlust der Gehfähigkeit im Jugend- oder Erwachsenenalter
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	anfänglich leichte kognitive Beeinträchtigungen, Gangstörungen, spastisch-dystone Paraparese (unvollständige Lähmung der Beine), später oromandibuläre Dystonie, Dysarthrie, fortschreitende Spastizität, axonale Neuropathie mit Muskelschwäche und fehlenden Reflexen, Parkinsonismus, kognitive Beeinträchtigungen, Zwangsstörungen
<b>Therapien</b>	symptomorientiert wie bei anderen NBIA-Erkrankungen

### Fatty Acid Hydroxylase-Assoziierte Neurodegeneration (FAHN)

<b>Gen</b>	<i>FA2H</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>Phänotypische Varianten</b>	Leukodystrophie mit Demyelinisierung, Hereditäre Spastische Paraplegie (HSP) 35
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen in Globus pallidus und Substantia nigra, zusammenfließende (konfluente) Hyperintensität (Helligkeit) der weißen Substanz im T2-MRT, pontozerebelläre Atrophie, verdünnte Balkenverbindung zwischen den Gehirnhälften (Corpus callosum)
<b>Pathomechanismen</b>	Hydroxylierung von Fettsäuren und Beteiligung an der Produktion einer fettreichen Biomembran um die Nervenfasern (Myelin) im zentralen Nervensystem und möglicherweise in der Zellzyklusregulation
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	überwiegend im 1. Lebensjahrzehnt langsam fortschreitender Verlauf, ggf. unterbrochen von Zeiten der klinischen Stabilität
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	anfänglich Gangstörungen, Stürze, fokale Dystonie in Beinen und Füßen, später Progredienz bis zur generalisierten Dystonie, spastische Lähmungen der Gliedmaßen in unterschiedlichem Ausmaß, Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Strabismus (Schielen), Nystagmus (Augenzittern), Blickparese, Optikusatrophie mit funktioneller Blindheit im Spätstadium, evtl. in späteren Stadien Krampfanfälle, oft fortschreitender geistiger Abbau
<b>Therapien</b>	zur Behandlung von Dystonien orale Verabreichung von Trihexypenidyl, Baclofen, Tizanidin, Benzodiazepine und / oder Dantrol, fokale Injektion von Botulinumtoxin in die betroffenen Muskelgruppen, intrathekale Baclofentherapie, Tiefe Hirnstimulation, Pallidotomie

## Kufor-Rakeb-Syndrom (= PARK9)

<b>Gen</b>	<i>ATP13A2</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen im Globus pallidus (fleckförmig), Putamen, Nucleus caudatus, in einigen Fällen keine Eisenablagerungen nachweisbar, zerebelläre und zerebrale Atrophie, Hirnstamm-Atrophie
<b>Patho-mechanismen</b>	Kodierung eines lysosomalen Transmembranproteins, Störung des Abbaus von Proteinen und der Autophagie
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	im Kindes- oder Jugendalter
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	in Kindheit oder Jugend einsetzender (juvener) Parkinsonismus, Demenz, Lähmung der Augenmuskeln (supranukleäre Blickparese), unfreiwilliges Zucken von Gesichts- und Finger-muskeln, visuelle Halluzinationen, Blickkrampf (okuläre Dystonie), Spastik, Tremor
<b>Therapien</b>	Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Levodopa, aber früh auftretende motorische Wirkungsschwankungen (Fluktuationen) und überschießende Bewegungen (Dyskinesien)

## Neuroferritinopathie

<b>Gen</b>	<i>FTL</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal dominant
<b>MRT</b>	ausgedehnte Eisenablagerungen u.a. in Globus pallidus, Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus, zystische Veränderungen in Caudatum und Putamen, leichte kortikale und zerebelläre Atrophie
<b>Patho-mechanismen</b>	durch Mutationen verändertes Ferritin-Leichtkettenprotein zerstört die Struktur von Ferritin und dessen Eisentransportfähigkeit
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	etwa im 4. Lebensjahrzehnt, Entwicklung von einer die Extremitäten betreffenden zu einer generalisierten Bewegungsstörung, langsamer Verlauf,
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	Dystonie, Chorea, Parkinsonismus mit Verlangsamung (Bradykinese), aktionsinduzierte Mund und Gesicht betreffende (orofaziale) Dystonie, Dysarthrie, Dysphagie, neuropsychiatrische Auffälligkeiten, kognitive Verschlechterung und Ähnlichkeiten mit dem Chorea Huntington-Syndrom im späteren Verlauf
<b>Therapien</b>	Symptomatische Therapien gegen Dystonie, z.B. Botulinumtoxin, Trihexyphenidyl, Benzodiazepine; Tetrabenazine gegen Chorea, das Antipsychotikum Sulpirid, L-Dopa, Eisenchelation und Tiefe Hirnstimulation wurden erfolglos ausprobiert

## Woodhouse-Sakati-Syndrom

<b>Gen</b>	<i>DCAF17</i>
<b>Vererbung</b>	autosomal rezessiv, Betroffene haben i.d.R. miteinander verwandte Eltern (Konsanguinität)
<b>MRT</b>	Eisenablagerungen im Globus pallidus; konfluente Hyperintensität der weißen Substanz (Helligkeit) im T2-MRT; zerebelläre Atrophie
<b>Patho-mechanismen</b>	Betreffen ein Zellkernprotein, dessen genaue Funktionen noch nicht bekannt sind
<b>Beginn <math>\emptyset</math>, Progression</b>	Setzt in der Kindheit ein und schreitet langsam voran, neurologische Störungen entwickeln sich i.d.R. erst nach dem 20. Lebensjahr, variable Verläufe.
<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	Multisystemerkrankung, beginnt oft in früher Kindheit mit Haarausfall (Alopecia), verzögerte oder ausbleibende Pubertät mit Unterfunktion der Keimdrüsen (Hypogonadismus), Diabetes mellitus, extrapyramidale Bewegungsstörungen mit Dystonie und Chorea ab dem 3. Lebensjahrzehnt, kognitive Beeinträchtigungen, z.T. Hörstörungen, Auffälligkeiten im EKG
<b>Therapien</b>	evtl. Hormontherapie wg. Hypogonadismus, Insulintherapie wg. Diabetes, ggfs. Medikation gegen Dystonie oder Chorea

## Verwendete Literatur

### I. NBIA-Überblicksartikel

Gregory, A.; Hayflick, S.J.: [Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview](#). 2013 Feb 28 [Updated 2014 Apr 24]. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Hogarth, P.: [Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management](#). In: Journal of Movement Disorders 2015, Jan. 8 (1): 1-13.

Meyer, E.; Kurian, M.A.; Hayflick, S.J.: [Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Genetic Diversity and Pathophysiological Mechanisms](#). In: Annual Review of Genomics and Human Genetics 2015. Vol. 16: 257-279.

### II. NBIA-Formen

Dusi, S.; Valletta, L.; Haack, T.B.; et al.: [Exome Sequence Reveals Mutations in CoA Synthase as a Cause of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation](#). In: The American Society of Human Genetics 2014, Jan. 2. 94 (1): 11-22.

Gregory, A.; Hartig, M.; Prokisch, H.; et al.: [Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration](#). 2014 Feb 27. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Gregory, A.; Hayflick, S.J.: [Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration](#). 2002 Aug 13 [Updated 2013 Jan 31]. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Gregory, A.; Kurian, M.A.; Maher, E.R.; et al.: [PLA2G6-Associated Neurodegeneration](#). 2008 Jun 19 [Updated 2015 Mar 19]. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Gregory, A.; Kurian, M.A.; Haack, T.; et al.: [Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration](#). 2017 Feb 16. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

Hartig, M.; Prokisch, H.; Meitinger, T.; Klopstock, T.; [Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration](#) (MPAN). In: International Review of Neurobiology 2013.110: 73-84.

Hayflick, S.J.; Kruer, M.C.; Gregory, A.; et al.: [Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation](#). In: Brain 2013, Jun. 136 (6): 1708-1717.

Hogarth, P.; Kurian, M.A.; Gregory, A.; et al.: [Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration \(PKAN\)](#). In: Molecular Genetics and Metabolism, 2017 Mar; 120 (3): 278-287.

Keogh, M.J.; Morris, C.M.; Chinnery, P.F.: [Neuroferritinopathy](#). In: International Review of Neurobiology 2013.110: 91-123.

Kruer, M.C.; Gregory, A.; Hayflick, S.J.: [Fatty Acid Hydroxylase-Associated Neurodegeneration](#). 2011 Jun 28 [Updated 2012 Sep 20]. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Miyajima, H.: [Aceruloplasminemia](#). 2003 Aug 12 [Updated 2015 Nov 5]. In: Pagon, R.A.; Adam, M.P.; Ardinger H.H.; editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.

Sheridan, M.; Wohler, E.; Batista, D.; et al.: The Use of High-Density SNP Array to Map Honozygosity in Consanguineous Families to Efficiently Identify Candidate Genes: [Application to Woodhouse-Sakati Syndrome](#). In: Case Rep. Genet. 2015.

Yang, X; Xu, Y.: [Mutations in the ATP13A2 Gene and Parkinsonism: A Preliminary Review](#). In: BioMed Research International 2014. 2014: 371256.

### III. Publikationen zu Therapieoptionen

Allen, N.M.; Lin, J.P.; Lynch, T., King, M.D.: [Status dystonicus: a practice guide](#). In: Development Medicine and Child Neurology. 2014 Feb. 56(2): 105-12.

Liow, N.Y.; Gimeno, H.; Lumsden, D.E.; et al.: [Gabapentin can significantly improve dystonia severity and quality of life in children](#). In: European Journal of Paediatric Neurology. 2016 Jan. 20(1): 100-7.

Reichel, G.: [Therapieleitfaden Spastik – Dystonien](#). 5. Aufl. Bremen: UNI-MED, 2012.

Timmermann, L.; Pauls, K.A.M.; Wieland, K.; et al.: [Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation](#). In: Brain 2010. 133: 701-712.

Zorzi, G.; Nardocci, N.: [Therapeutic advances in neurodegeneration with brain iron accumulation](#). In: International Review of Neurobiology 2013. 110: 153-64.

### IV. Nützliche Websites

[Das Gehirn.info](#)

[Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V.](#)

[Friedrich-Baur-Institut der neurologischen Universitätsklinik München](#)

[Hoffnungsbaum e.V.](#)

[NBIAcure](#)

[NBIA Disorders Association](#)

[TIRCON](#)

## Aktuelle Kontaktadressen (Stand Mai 2017)

### Patientenorganisationen

#### Deutsche NBIA-Selbsthilfe

Hoffnungsbaum e.V.  
Angelika Klucken, Vorsitzende  
Hardenberger Str. 73  
42549 Velbert  
Tel. 02051-68075  
[hoffnungsbaum@aol.com](mailto:hoffnungsbaum@aol.com)  
[www.hoffnungsbaum.de](http://www.hoffnungsbaum.de)

#### Internationale NBIA Selbsthilfe

NBIA Alliance  
[info@NBIAalliance.org](mailto:info@NBIAalliance.org)  
[www.nbiaalliance.org](http://www.nbiaalliance.org)

### Medizinische Zentren

#### Klinisches Zentrum / NBIA-Patientenregister:

Ludwig-Maximilians-Universität / Neurologische  
Klinik und Poliklinik / Friedrich-Baur-Institut  
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock  
Ziemssenstr. 1a, 80336 München  
Tel.: 089-4400 57425 oder 57421  
E-Mail: [tircon@med.uni-muenchen.de](mailto:tircon@med.uni-muenchen.de)

#### Palliativversorgung mit NBIA-Erfahrungen:

Kinderpalliativzentrum an der  
Vestischen Kinder- und Jugendklinik Datteln  
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5, 45711 Datteln  
Tel. 02363 975-187  
Tel.: 02363 975-700 (Palliativteam)  
[info@kinderklinik-datteln.de](mailto:info@kinderklinik-datteln.de)  
[www.kinderpalliativzentrum.de](http://www.kinderpalliativzentrum.de)

#### Humangenetisches Zentrum / Molekulargenetische Diagnostik / Genetische Beratung:

Technische Universität München / Klinikum  
rechts der Isar / Institut für Humangenetik  
Matias Wagner  
Trogerstr. 32, 81675 München  
Tel.: 089 / 4140-9889  
E-Mail: [diagnostik.ihg@mri.tum.de](mailto:diagnostik.ihg@mri.tum.de)

#### Klinische NBIA-Zentren im Ausland:

Siehe [TIRCON / NBIA-Network](#)

#### Humangenetisches Zentrum / Biobank:

Technische Universität München / Klinikum  
rechts der Isar / Institut für Humangenetik  
Dr. Arcangela Iuso  
Trogerstr. 32, 81675 München  
Tel.: 089 3187-3568  
E-Mail: [nbiabiobank.ihg.med@tum.de](mailto:nbiabiobank.ihg.med@tum.de)