



NA News Ausgabe 36 - 14. Juli 2021 Neuroakanthozytose Information und Forschung

Herausgeberin: The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients, [Ginger Irvine](#) www.naadvocacy.org

Vom 10.–12. März 2021 fand das zehnte NA-Symposium online statt. Aufgrund der COVID19-Pandemie musste das für März 2020 in Barcelona geplante Meeting um ein Jahr verschoben werden. Das letzte der neun vorherigen Symposien war im März 2018 in Dresden gewesen.

In diesem Format konnte man miteinander kommunizieren, Ideen austauschen und sich kennen lernen. Die zahlreichen Teilnehmer

kamen aus mehreren Ländern und unter ihnen befanden sich Wissenschaftler, Neurologen sowie insbesondere Patienten und ihre Betreuer. Die Themen waren vielfältig: molekulare und zelluläre Funktionen von VPS13-Genen und -Proteinen, ihre Rolle in Neuroakanthozytose-Syndromen und dann auch klinische Aspekte und Patientenbetreuung. Dazu kamen fünf Poster-Präsentationen. Wissenschaftler und Forscher diskutierten über neue Entwicklungen und besprachen die nächsten Schritte, Vorhaben und künftige Studien, die wie immer in koordinierter Zusammenarbeit mit den Patientenorganisationen erfolgen. Einen Artikel zum Symposium wurde von Merce Masana, Manuel J. Rodriguez und Jordi Alberch geschrieben und ist [hier](#) zu lesen.



Die besonderen Anliegen der Patienten und ihrer Betreuer sind in einem Artikel in diesem Newsletter beschrieben.

Weitere Nachrichten

Herzlich Willkommen zur Ausgabe Nr. 36

Danke für Ihr Interesse an diesem Newsletter. Wir wünschen Ihnen viel Freude an der Lektüre. Hier wird über das Barcelona-Symposium berichtet - unser zehntes NA-Symposium. Wir freuen uns zusammen mit NA-USA, welche \$100.000 zur Unterstützung einer Untersuchung von Hirngewebe zusammengetragen hat. Aktuelles aus der Forschung ist in dieser Ausgabe zu lesen, sowie Mitteilungen von Patienten und der neueste Beitrag zur Sprachverständlichkeit im Verlauf einer NA-Krankheit. Aber auch unsere Facebook Seiten sind sehr lesenswert und werden häufig mit neuen Beiträgen auf den neuesten Stand gebracht. Die Advocacy auf Facebook: [international](#) und [USA](#).



NA-USA erreicht Spendenziel von \$100.000

Am 30. November 2020 gab die Neuroacanthocytosis Advocacy USA (NA-USA) ihre "Unlatch the Match" Spendenkampagne bekannt, zeitgleich mit #Giving Tuesday. Das ehrgeizige Ziel war es, die nötigen \$100.000 für das erste Jahr des Projektes 'Neuropathology of Neuroacanthocytosis' zu erzielen. Das Hirngewebe von ChAc- und McLeod-Patienten wird an der Icahn School of Medicine, Mount Sinai in New York untersucht. Für das Projekt sind hauptsächlich Ruth Walker, John Crary und Amber Tetlow verantwortlich (siehe Forschung).



Zu jedem gespendeten Dollar wurde bis Erreichung von \$50.000 ein Dollar dazu gestiftet.

Die Summe von \$100.000 war Mitte Februar schon zusammengekommen. Bis zum 15. April war der Vertrag zwischen der NA-USA und der Icahn School of Medicine unter Dach und Fach; der erste Förderbetrag in Höhe von \$60.000 ist bereits ausgezahlt worden.

Unser herzlichen Dank geht an alle Beteiligten für diese großartige Aktion!

Die Anliegen von Patienten und Betreuern am Barcelona-Symposium

Nicht einmal eine globale Pandemie konnte das zehnte Internationale Symposium über Neuroakanthozytose-Syndrome verhindern! Zwar musste man eine Online-Veranstaltung daraus machen, aber der gelungene Ablauf ist sicher unbestritten. Zwei Rednerinnen, Lori Quinn und Elina Tripoliti, hielten für die Patienten und deren Bezugspersonen Fachvorträge. Sowohl diese als auch die Wissenschaftler und Forscher waren sehr dankbar für die Einsichten und Erfahrungen, an denen uns Lori und Elina teilhaben ließen.

Lori ist Physiotherapeutin und Geschäftsführerin des Neurorehabilitation-Forschungslabors am Teachers College, Universität Columbia. Sie beschrieb die Herausforderungen für Patienten und deren Betreuer auf der Suche nach geeigneter Krankengymnastik, denn die Neuroakanthozytose-Syndrome sind nicht ausreichend dokumentiert. Fachkräfte können sich an den Übungen und Therapieplänen orientieren, die für Patienten mit der Huntington-Krankheit entwickelt wurden.



Art und Dauer der geeigneten Übungen für eine therapeutische Wirksamkeit wurden besprochen. Lori möchte eine Zusammenfassung zu einem möglichen Nutzen von Yoga im Fachjournal der Movement Disorder Society (MDS) veröffentlichen.

Elina ist spezialisierte Fachkraft der Logopädie am National Hospital for Neurology and Neurosurgery UCL London, und hat jahrelange Erfahrung in Zusammenarbeit mit Alex Irvine. Elina erwähnte den immer noch vorhandenen Mangel an schriftlichen Informationen. Das Thema Schutzmöglichkeiten gegen ungewolltes Beißen wurde gewinnbringend durchgesprochen. Außerdem sprach man über Karaoke! Wie Elena bestätigte, hat Gesang das Potential zu helfen, denn beide Hälften vom Gehirn werden aktiviert. Alex kann bestätigen, dass Karaoke sehr viel Freude bereitet.



Sollte jemand über seine/ihre eigenen Erfahrungen bezüglich der Physiotherapie und Logopädie berichten, oder auch sonst hilfreiche Anregungen zur besseren Bewältigung einiger krankheitsbedingten Schwierigkeiten geben wollen, so würden wir uns über entsprechende Mitteilungen freuen. Eine Veröffentlichung in der nächsten Ausgabe von NA News könnte folgen. Vielleicht profitieren andere Patienten; wir könnten sehr gerne wieder solche Beiträge als nützliche "Tipps" bekannt geben.

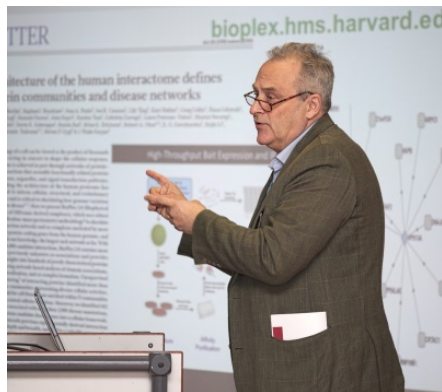
NA GEMEINSCHAFT: Adrian Danek: Globale Kommunikation

Unsere Ausdauer, Gehorsam und Mitgefühl werden durch die Corona-Pandemie weiterhin strapaziert. Eine der wenigen positiven Nebenwirkungen erlebt fast jede/r: Video-Konferenzen erlauben Wissenschaftler neue Kommunikationsformen (wie im letzten Newsletter erwähnt) und so griff man im März beim zehnten NA-Symposium zum neuen Format. Video-Konferenzen - auch solche mit einem informelleren Umgang - gewinnen an Popularität und die nötige Technik steht immer mehr zur Verfügung. Somit feierten wir wie selbstverständlich im Dezember ein virtuelles NA-Jahresabschlusstreffen.

Am 7. Dezember trafen sich zwei Stunden lang zirka 50 Patienten, Betreuer, medizinisches Personal und Wissenschaftler aus der NA-Gemeinschaft von ihrem jeweiligen Computer aus zusammen. Aus mindestens 12 Ländern mit mindestens 10 Zeitzonen kamen die Interessierten zusammen. Trotz Mangel an Glühwein, Keksen, usw., kam es zu Geselligkeit und einem informellen Austausch. Zuerst stellte man die amerikanische Advocacy vor: NA-USA. Desweiteren hörten wir über die erfolgreiche Finanzierung des Symposiums in Barcelona (Gratulation!), die aktuelle Verfügbarkeit vom Westernblot-Bluttest, die Patientendatenbank und vieles mehr. Ody Sibon (Groningen) und Liz Conibear (Vancouver) erörterten Neuigkeiten in der Grundlagenforschung und wir begleiteten Aaron Nieman (Stony Brook) bei der Betreuung seiner Hefekulturen.

So positiv war die Resonanz, dass wir uns am 18. Januar nochmals sahen, wobei es um medizinische Fragen und Antworten ging. Wir müssen solche Aktivitäten fortsetzen. Medizinische Frage/Antwort-Treffen in anderen Sprachen als English würden sich anbieten, und regelmäßige kleine wissenschaftliche Treffen wären überlegungswert. Derartige Zusammenkünfte entstanden durch unerwartete Einschränkungen und doch bergen sie ein riesiges Potential, gerade bei sehr seltenen Krankheiten. Die Patienten können teilhaben und ihre Isolation mildern und Wissenschaftler verschiedener Fachrichtungen können sich in Echtzeit treffen, egal wo sich die Teilnehmer physisch befinden.

Am 5. Juli ging es bei der Folgeveranstaltung um das McLeod-Syndrom. Weitere Treffen zum Vormerken: am 27. September leitet Ruth Walker den Austausch zur Neuropathologie und am 31. Januar 2022 veranstaltet Kevin Peikert "proteine & scramblases".



Tag der Seltenen Erkrankungen: Aktuelle Therapien und die Suche nach neuen Therapien

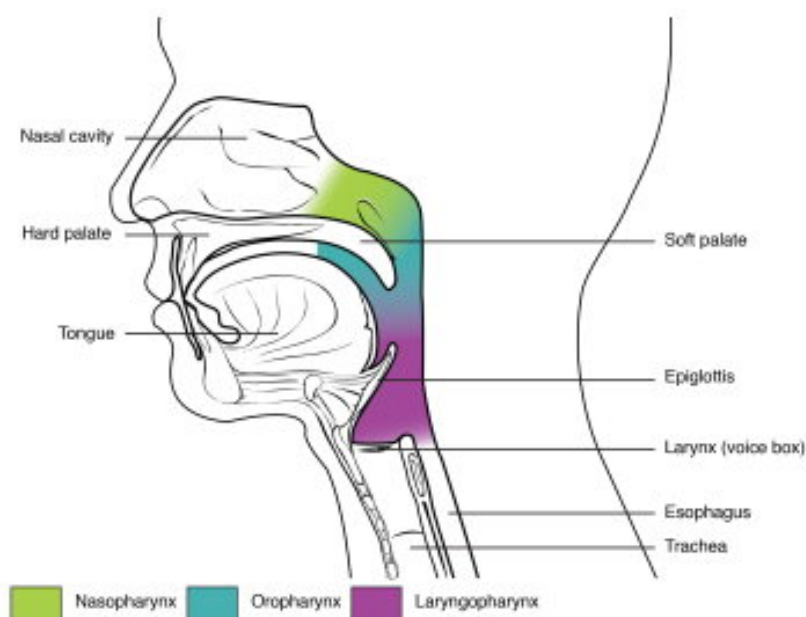
Im Frühling berichtete uns Teresa Żołądek aus Polen. Sie hat wieder eine gigantische Veranstaltung anlässlich des "Rare Disease Day" im Februar organisiert, diesmal online. Joanna Kamińska gab eine Präsentation über Hefe als Modell bei der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen. 165 Personen nahmen teil - mehr als im vorigen Jahr! Das Program und Zusammenfassungen für diese Zoom-Veranstaltung können [hier](#) eingesehen werden.



Spezifische Sprachlaute und die Kommunikation insgesamt - Teil 1A

Wir setzen unsere in NA News Ausgabe 35 angefangene Serie fort, die die Auswirkungen von Neuroakanthozytose (NA) auf das Sprechen und die Bewältigung derselben zum Inhalt hat. Im Folgenden werden Sprechübungen und die Erhaltung der Kommunikation als Ganzes thematisiert.

Wir arbeiten hauptsächlich mit drei Bereichen des Sprechens; diese sind die Lautbildung (Stimme), Artikulation und Prosodie (Melodie oder Intonation).



Median-sagittale Ansicht

Unsere Stimme ist eng mit unserer Persönlichkeit verbunden. Tonhöhe, Lautstärke und Klangfarbe sind individuelle Charaktereigenschaften unserer Stimme. Die NA-Krankheit kann die Stimme leiser oder sporadisch lauter machen. Übungen zielen darauf ab, die Stimme zu stärken und den Charakter zu erhalten bzw. zurückzubringen. Eine großartige Hilfestellung

bietet das Singen, sogar einfache Lieder wie beispielsweise “Zum Geburtstag viel Glück”. Bei einer angespannten/strapazierten Stimme helfen eine Gähnbewegung (zur Entspannung der Rachenwand!) oder andere Methoden.

Die Arbeit an der Artikulation kann ein wichtiger Bestandteil unserer Bemühungen sein. Wir wägen ab, wie viele Gesichtsmuskel durch die NA beeinträchtigt werden und inwieweit diese durch Training beeinflusst werden können, und konzentrieren uns auf diejenigen, die mit minimalem Einsatz die größtmögliche Verbesserung versprechen. Meistens bieten sich gewisse Schwerpunkte an (zB /p/b /...; siehe die untenstehenden Beispiele von Alex Irvine). Die Zunge, die durch NA oft in ihrer Arbeit beeinträchtigt wird, reguliert die meisten Laute in den indo-europäischen Sprachen. Für /k/ und /g/ beispielsweise muss die Zunge zum Gaumen hochkommen und bei /t/d/ bewegt sich die Zungenspitze zu den Vorderzähnen hin. Wir denken normalerweise nicht darüber nach, wie viele präzise, aufeinander abgestimmte Bewegungen für gewohntes Sprechen erforderlich sind, und das bei 180 Lauten pro Minute, die wir üblicherweise erzeugen.

Die individuelle Intonation oder den Satzrhythmus zu erhalten ist für unsere Kommunikation und für die Übertragung des Gemeinten sehr wichtig. Im Theaterstück "Pygmalion" von George Bernard Shaw geht es z.B. um den bestimmten Londoner Akzent von Eliza Doolittle, die ihre niedrige gesellschaftliche Herkunft andeutet; durch das Anlernen der Sprechweise eines höheren Standes soll sie als Dame ausgegeben werden. Unsere therapeutischen Ansätze befassen sich oft damit, den persönlichen Akzent herauszuholen, statt ihn zu verändern oder unterdrücken. Effektive Intonationsübungen enthalten viele Fragen und Reden mit Ausrufzeichen! Die Vokale sind wichtig: im Englischen kann der Buchstabe 'o' im Wort “scone” (eine Gebäckspezialität) wie im deutschen “Mohn” oder “Sonne” ausgesprochen werden, je nach geografischer Herkunft des Redners.

Gedichte sind auch hilfreich: sie können eine Verbindung zwischen dem Rhythmus einer Sprache, Aspekten des Atmens, Lauten und Bildern, und sogar Kindheitserinnerungen hervorbringen.

Nicht nur die Gesichts- und Rumpfmuskulaturpartien spielen eine Rolle in der Therapie. Das Eintrittsalter der Erkrankung und wie lange dieses zurückliegt sind auch wichtige Aspekte, aber hierzu wurden noch keine Studien veröffentlicht. Oft gilt je früher desto besser, sowohl für bestimmte Probleme wie auch für den Kommunikationserhalt insgesamt. Ziel einer Therapie ist es, dass Patienten möglichst lang in der Lage sind, ihr bisheriges, aktives Leben wie vor der Diagnose aufrecht zu erhalten. Ein Hilfsmittel wie ein Sprachverstärker könnte z.B. möglicherweise das Arbeitsleben weiter ermöglichen. Seit kurzem können Betroffene ihre eigene Stimme speichern. Das Konzept heißt “voice banking” (zB <https://www.acapela-group.com/de/voices/voice-banking/>): bevor die Stimme zu sehr in Mitleidenschaft gezogen wird, wird sie auf Band gesprochen und als individuelle künstliche Stimme reproduziert für den späteren Einsatz mithilfe eines Text-zu-Sprache Gerätes. Hilfsmittel für die Kommunikation erfordern die Unterstützung und Einweisung von Personen im eigenen Umfeld.

Die Seltenheit von NA fordert sowohl Ärzte wie auch Patienten und deren Familien heraus. Teamarbeit unter Medizinern und Therapeuten ist der Schlüssel zum Austausch und um den bestmöglichen Erhalt der Kommunikationsfähigkeit zu gewährleisten. Eine systematische Erfassung der Veränderungen im Verlauf einer Krankheit unterstützt die Feststellung der effektivsten Therapie.

Übungsbeispiele in englischer Sprache:

Pppppp/ and /bbbbbb/

1. Please Paul, pause for applause.
2. Peppercorn pudding and pelican pie
3. Plain plump Pansy played picquet pleasantly
4. The big baker bakes black bread
5. “The bun is better buttered”, Billy muttered.
6. The busy bee buzzed busily around the busy beehive.
7. Big blue blisters bleeding badly
8. Betty blue blows big black bubbles

VVVVVV

1. A vicarious veteran was bitten by a venomous snake
2. Victoria was victimising a very vivacious Vivaldi.
3. Violet voted various vets to be vetted.
4. Vivian the vet visited the various vipers.
5. The Viking were victorious at ending the violent war of Venetians.

Im Bild oben befinden sich wichtige Strukturen für das Atmen, die Artikulation, Resonanz, Stimme und Spracherzeugung. Unter ihnen sind die Zunge, der Kiefer, die Lippen, der Kehlkopf, das Gaumensegel und der Pharynx.

Quellen:

(Auch für das Diagramm) Barkmeier-Kraemer JM, Clark HM (2017) Speech–Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic Disorders Affecting Speech and Swallowing Function. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2017;7:489. DOI: <http://doi.org/10.5334/tohm.381>

Irvine G, Irvine G. (2013) An Ultra-rare Disease? Where Do We Go from Here? Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2013;3:tre-03-179-4181-1. DOI: <http://doi.org/10.5334/tohm.172>

Peikert K, Danek A and Hermann A. (2018) Current state of knowledge in Chorea-Acanthocytosis as core Neuroacanthocytosis syndrome. European Journal of Medical Genetics. 2018 Nov;61(11):699-705. DOI: [10.1016/j.ejmg.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.12.007)
Epub 2017 Dec 16.

Unser Dank an Elina Tripoliti & Jacqueline McIntosh für die Weiterführung dieser Artikelserie.

Kostenlose Webinar-Serie über seltene Erkrankungen

Susan Wagner bei der NA-USA empfiehlt dieses monatliche Webinar in neun Teilen: Science AAAS Rare Diseases Webinar Series. Hier werden solche Herausforderungen besprochen, die auch NA-Patienten, Ärzte, Forscher und Fürsprecher/Ansprechpartner erfahren.

Am 15. April fand der zweite Teil statt: **"The poor diagnosis of rare diseases: Overcoming deficits in information, awareness, and understanding"**.

Die Zusammenfassung:

"Patienten mit seltenen Erkrankungen müssen oft mehrere Jahre lang auf eine Diagnose warten, bei einem Viertel der Patienten dauert es über vier Jahre, bei 50% der Patienten findet keine abschließende Diagnose statt. Warum ist das so und ist eine Besserung denkbar? In diesem Teil unserer Serie über seltene Erkrankungen reden wir über die allgemeine Problematik von Gemeinschaften mit seltenen Krankheiten. Ein wesentlicher Grund für den Missstand ist mangelnde Informationen unter Ärzten und Wissenschaftler, jedoch stehen manchmal Krankenversicherungen im Weg und dazu fehlt in der Gesellschaft vielfach das Bewusstsein oder Verständnis für die Herausforderungen, die den Patienten begegnen. Ohne Diagnose leiden manche Patienten physisch, geistig oder auf emotionaler Ebene, aber eine präzise Diagnose kann der erste Schritt für Betroffene und ihre Angehörigen sein, damit sie sich bestmöglich auf künftige Herausforderungen vorbereiten."

Moderator: Shawn Sanders, PhD of Science AAAS, Washington DC

Redner: Kym Boycott, M.D., Ph.D. University of Ottawa

Jean-Louis Mandel, M.D., Ph.D. The French Foundation for Rare Diseases

William A. Gahl, M.D., Ph.D. National Institutes of Health Bethesda, MD

Anne O'Donnell-Luria, M.D., Ph.D. Broad Institute and Boston Children's Hospital

Der Grundtenor war sehr kooperativ und auch optimistisch.

Susan berichtet:

- Mehr als 200 neue Krankheiten kommen jedes Jahr dazu. USA und Europa haben unterschiedliche Begriffsbestimmungen zu seltenen Krankheiten.
- Die Diagnostik hängt von dem Gesundheitswesen und der Versicherung ab. Es wurde empfohlen, dass sich sowohl Ärzte als auch Patienten an Forscher der Universitäten sowie Forschungsinstanzen (wie das internationale Projekt 'Rare Genome Center Project') wenden; dazu geben Patientenorganisationen Rat und Wissen über die Diagnostik weiter.
- Eine frühzeitige Diagnose ist sehr wichtig, da waren sich alle einig.
- Die neuesten Gentests bringen die Diagnostik seltener Erkrankungen deutlich voran.
- Genberater sind UNERLÄSSLICH. Dieses Fachgebiet wird weiter wachsen. Dr. Bill Gahl sprach sich dafür aus, jungen Wissenschaftlern die Karrierechancen der Fachrichtung Genetik nahe zu legen.
- Eine internationale Datenbank für seltene Krankheiten fördert die Kollaboration und Diagnostik.

Weitere Informationen und eine kostenlose Anmeldung kommender Webinare sind **hier**.



FORSCHUNG

Adrian Danek und Gabriel Miltenberger-Miltenyi in München



Die Arbeitsgruppe um Adrian Danek und Gabriel Miltenberger-Miltenyi in München führt die kostenlose Westernblot-Diagnostik (Suche nach einer Chorein-Defizienz) weiter, unterstützt durch eine großzügige Spende an die Advocacy von Betty und Carl Pforzheimer in Erinnerung an Glenn Irvine. Der Absender der Probe erhält einen Bericht mit dem Befund und ein Gesprächsangebot zum individuellen Fall.

Parallel dazu führt das Münchener Team ChAc-Genanalysen durch; Auskunft erteilen danek@lmu.de und gmiltenyi@medicina.ulisboa.pt.

Momentan untersuchen die Wissenschaftler seltene (bisher sechs) Fälle pathogener VPS13A-Genmutationen bei einem unauffälligen Chorein-Nachweis (Westernblot). Wir erhoffen uns eine Erklärung durch Genotyp-Phänotyp-Untersuchungen.

Zusätzlich entwickelt das Team in Zusammenarbeit mit Kollegen vor Ort am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) ein Zebrafisch-Modell für ChAc und das McLeod-Syndrom.

FOTO: Gabriel Miltenberger-Miltenyi (links) und Adrian Danek (rechts)

Therapeutischer Versuch: Eingriff in die Lyn-Kinase-Aktivität bei Chorea-Akanthozytose

Kevin Peikert, Andreas Hermann und Lucia De Franceschi

In roten Blutzellen und Neuronen von Patienten mit Chorea-Akanthozytose (ChAc) ist das Enzym "Lyn-Kinase" überaktiv und stört einige Abläufe der Zellen. Lyn-Kinase wird deshalb als ein Treiber der Krankheit angesehen. Ihre Aktivität kann verschiedentlich chemisch unterdrückt werden; in Zellkultur-Modellen wird so der Schaden teilweise rückgängig gemacht. Erfreulicherweise werden manche der Arzneien, die Lyn hemmen können, schon bei Leukämie-Patienten eingesetzt.

Die Beteiligten im internationalen Team von Andreas Hermann (Universität Rostock) und Lucia De Franceschi (Universität Verona, Italien) sahen aufgrund ihrer präklinischen Forschung



zu Lyn-Kinase eine potentielle Anwendungsmöglichkeit solcher Medikamente zum baldmöglichsten Vorteil von ChAc-Patienten.

Zuerst bekamen drei Patienten ein von der FDA zugelassenes Medikament namens Dasatinib. Die vielversprechende Wirkung auf manche Blutparameter wurde leider nicht von klinisch nachweisbaren Verbesserungen im Zentralnervensystem begleitet, z.B. betreffend der Symptome wie Epilepsie oder Bewegungsstörungen. Diese Einzelversuche machten uns deutlich, dass wir den ChAc-Verlauf nicht ausreichend verstehen, noch stehen uns Biomarker zur Verfügung, die Auskunft über den Verlauf geben könnten. So ist die Aussagefähigkeit über den Erfolg der Maßnahme, insbesondere bei einer so kleinen Patientenzahl, begrenzt.

Um die Hemmung von Lyn-Kinase weiter zu erforschen, setzten wir ein Mausmodell von ChAc ein. Als Erstes untersuchten wir die Lyn-Funktion in Basalganglien der ChAc-Mäuse und dann testeten wir mit Dasatinib und Nilotinib. Bei den ChAc-Mäusen konnten wir erkennen, dass Dasatinib in die Basalganglien, die bei dieser Krankheit hochrelevant sind, nicht ausreichend ankam. Eventuell ist dies die Erklärung dafür, dass die Zentralnervensysteme der Patienten unverändert erschienen. Die neuere Arznei, Nilotinib, erreichte jedoch den relevanten Teil des Gehirns und führte zu entsprechenden Verbesserungen im Gehirn.



Das Konsortium hat wichtige Daten gesammelt zu einer möglichen hilfreichen Wirkung für ChAc-Patienten, wenn die Lyn-Kinase gehemmt wird. Zum jetzigen Zeitpunkt reichen die Daten für einen allgemeinen Einsatz bei ChAc jedoch nicht aus. Wir werden erneut bei der Neuroakanthozytose-Gemeinschaft berichten, wenn mehr über die Wirksamkeit dieser Therapie bekannt ist.

Wir bedanken uns bei der Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients für die anhaltende Unterstützung und die erhaltene Förderung. Außerdem danken wir den Neuroakanthozytose-Patienten und ihren Familien dafür, dass sie diese seltene Krankheit bekannt machen und uns in unserem Leben als Wissenschaftler begleiten.

FOTO OBEN: Andreas Hermann (L) und Kevin Peikert (R)

ZWEITES FOTO: Lucia De Franceschi

Hier befinden sich die Veröffentlichungen:

Therapeutic targeting of Lyn kinase to treat chorea-acanthocytosis

Peikert K*, Federti E*, Matte A, Constantin G, Pietronigro EC, Fabene PF, Defilippi P, Turco E, Del Gallo F, Pucci P, Amoresano A, Illiano A, Cozzolino F, Monti M, Garelo F, Terreno E, Alper SL, Glaß H, Pelzl L, Akgün K, Ziemssen T, Ordemann R, Lang F, Brunati AM, Tibaldi E, Andolfo I, Iolascon A, Bertini G, Buffelli M, Zancanaro C, Lorenzetto E, Siciliano A, Bonifacio M, Danek A, Walker RH, Hermann A*, De Franceschi L*. May 2021. Acta Neuropathol Commun 9:81. doi:10.1186/s40478-021-01181-y. *in gleichem Maße beteiligt.

Targeting Lyn Kinase in Chorea-Acanthocytosis: A Translational Treatment Approach in a Rare Disease

Peikert K, Glaß H, Federti E, Matte A, Pelzl L, Akgün K, Ziemssen T, Ordemann R, Lang F, The Network for Translational Research for Neuroacanthocytosis Patients, De Franceschi L*, Hermann A*. May 2021. Journal of Personalized Medicine 11(5):392. *in gleichem Maße beteiligt.

Die Erythrozytensedimentationsrate als möglicher neuer Biomarker für Neuroakanthozytose-Syndrome

Kevin Peikert & Lars Kaestner

Die Erythrozytensedimentationsrate (ESR, auch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit BSG genannt) spielt seit langem in der Diagnostik eine Rolle. Die Sedimentationsrate roter Blutkörperchen kann Hinweise auf Krankheiten geben. Tatsächlich war bereits vor der Erfindung des Thermometers bekannt, dass verschiedene Erkrankungen diesen Wert erhöhen können; heute weiß man, dass dies auch mit einer erhöhten Körpertemperatur zusammenhängt.

Hier kommen zwei Faktoren zusammen: (i) eine erhöhte Anzahl Plasma-Proteine aufgrund der Entzündung und (ii) die Form der Erythrozyten. Unregelmäßige Zellen, wie Sichelzellen oder Akanthozyten, verringern den Wert. Bisher galt keine bestimmte Untergrenze als pathologisch.

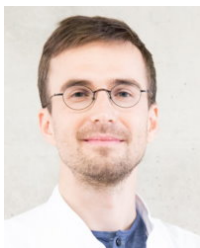
In einem neuen, kollaborativen Projekt zwischen den Neurologen an den Universitätskliniken in Rostock (Kevin Peikert, Hannes Glaß und Andreas Hermann) und München (Adrian Danek), sowie Biophysikern an der Universität

des Saarlandes (Alexis Darras und Lars Kaestner), wurde ein Niedrigwert als Biomarker für die Neuroakanthozytose-Syndrome Chorea-Akanthozytose und McLeod-Syndrom vorgeschlagen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse wurde kürzlich in zwei Fachartikeln veröffentlicht: (Darras et al. 2021; Rabe et al. 2021).

Ein zu niedriger Wert wurde zwar für ESR bestimmt, aber es handelt sich um erste Ergebnisse, die eine Untersuchung von mehr Probanden für eine aussagefähige Schlussfolgerung benötigen würde. Desweiteren ist es völlig unklar, ob sich die ESR als Biomarker eignet, sei es für die Diagnose, den Verlauf einer individuellen Krankheit oder als Hinweis auf Erfolge in der Therapie. Nichtsdestotrotz empfehlen die Autoren die Messung der ESR bei allen Patienten mit Verdacht auf Neuroakanthozytose.

Die neueste Technik (dreidimensionale Mikroskopie und Künstliche Neuronale Netze) sowie altbewährtes Wissen um die ESR in der Diagnostik flossen in die Analyse mit ein.

Unabhängig von der Betrachtung bezüglich Neuroakanthozytose wurde das Wissen um ESR weiterentwickelt. Die ESR wurde als Sedimentierung von Aggregaten roter Blutkörperchen verstanden; jetzt kann man den Vorgang als eine Art Filter, bestehend aus sich stauenden roten Zellen, betrachten.



Kevin Peikert



Lars Kaestner

Die Veröffentlichungen befinden sich hier:

Darras, Peikert, Rabe, et al (2021) **Acanthocyte sedimentation rate as a diagnostic biomarker for neuroacanthocytosis syndromes: experimental evidence and physical justification.** Cells 10:788.

Rabe A, Kihm A, Darras A, et al (2021) **The Erythrocyte Sedimentation Rate and Its Relation to Cell Shape and Rigidity of Red Blood Cells from Chorea-Acanthocytosis Patients in an Off-Label Treatment with Dasatinib.** Biomol 11:727.

“Neuroakanthozytose” – Zeit für eine taxonomische Aktualisierung

Ruth Walker & Adrian Danek

Unter dem Begriff 'Neuroakanthozytose' (NA) befinden sich verschiedene neurologische Krankheiten, bei denen dornartig verformte rote Blutzellen im Blut der Patienten festgestellt werden. Bei NA dachte man traditionell an eine Störung der Lipoproteine-Aufnahme; wir benutzten den Begriff für eine Gruppe von Erkrankungen der Basalganglien, und insbesondere für zwei Krankheiten, die wir als die Hauptsyndrome von NA ansehen. Manchmal wird auch die spezifische, genetisch bestimmte Krankheit namens Chorea-Akanthozytose 'Neuroakanthozytose' genannt. Der unterschiedliche Gebrauch des Begriffs kann verwirren und unter Umständen zu einer Verzögerung zielführender Diagnostik führen. Die Namensgebung von Krankheiten entwickelt sich bekanntermaßen im Laufe der Zeit, insbesondere angesichts von Fortschritten auf dem Gebiet der Genetik und dazu kommt es gelegentlich zu unpassenden Namensvorschlägen. Somit sind wir der Meinung, dass der Begriff 'Neuroakanthozytose' generell ungeeignet ist und höchstens unter Berücksichtigung seiner Schwächen qualifiziert benutzt werden sollte. Darüber hinaus könnte die Chorea-Akanthozytose aufgrund ihrer genetischen Ursachen als die “VPS13A-Krankheit” genannt werden.



FOTO: Ruth Walker (L) und Adrian Danek (R)

Die Veröffentlichung befindet sich hier:

Walker RH, Danek A. **“Neuroacanthocytosis” – Overdue for a Taxonomic Update.** Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2021;11(1):1. DOI:

Ruth Walker stellt die Hirngewebestudie vor

Wir freuen uns über das erreichte Spendenziel der Neuroacanthocytosis Advocacy-USA. Das Geld wird für Untersuchungen am Hirngewebe verstorbener NA-Patienten eingesetzt werden. NA-USA stellt \$100.000 für eine einjährige Unterstützung bereit. Frau Dr. Ruth Walker leitet die Studie, die im Labor von Dr. John Crary, an der Mount Sinai School of Medicine (Pathologie) durchgeführt wird. Herzlichen Dank allen Spendern!



Dr. Walker und Dr. Crary arbeiten seit mehreren Jahren in Kollaboration. Sie entwickeln und vergrößern die "Neuropathology Division Brain Bank", Mount Sinai. Dort können wir detaillierte, systematische Untersuchungen gespendeten Hirngewebes von verstorbenen Patienten mit Krankheiten wie die NA-Syndrome, aber auch die weniger seltenen Störungen wie die Parkinson- und ähnliche Krankheiten, durchführen. Darüber hinaus können andere Forscher Gewebe aus unserer Bank untersuchen.

Die Syndrome Chorea-Akanthozytose (ChAc) und McLeod sind genetisch unterschiedlich, und doch sieht das Hirngewebe verstorbener Patienten durch das Mikroskop betrachtet ähnlich aus. Zahlreiche andere Neurodegenerationen, wie die Parkinson-, Alzheimer- oder Huntington-Krankheiten, führen zu Proteinansammlungen in und außerhalb der Neuronen. Eine Analyse dieser Strukturen schenkt der Forschung Information und Antrieb. Bei NA-Syndromen sieht man sie nicht. Eigentlich ist die Hauptbeobachtung bei NA ein Verlust von Hirnzellen in bestimmten Regionen sowie erhebliche Vernarbungen, Fibrose genannt. Wir wollen die Forschungserkenntnisse mit Hefe und anderen Lebewesen berücksichtigen, um mit den neuesten Methoden der Neuropathologie nach dem Grund zu suchen, weshalb diese Krankheiten einen Hirnzelltod bewirken. Dr. Gabriel Miltenberger wird Lipidbestandteile (Fette) im Gehirn untersuchen; vielleicht liegt die Verformung roter Blutzellen hierin begründet und/oder man könnte Hinweise über die Störung der Hirnzellen gewinnen. Wir haben aus der Arbeit von Dr. Jae-Sook Park und Dr. Aaron Neiman, Stony Brook, gelernt, dass das jeweils relevante Protein beim McLeod-Syndrom bzw. bei der ChAc am gleichen Ort in Hefezellen lokalisiert zu sein scheint.

Wir kollaborieren mit allen Kollegen auf diesem Gebiet für eine maximale Aussagekraft unserer Forschung.

Dieses Projekt wäre ohne die großzügigen Spenden von NA-Betroffenen, die ihr Gehirn und andere Gewebe der Forschung vermacht haben, nicht möglich. Jede Spende hilft uns, weitere Erkenntnisse über diese schweren Krankheiten zu gewinnen. Selbstverständlich danken wir auch allen Angehörigen, die sich im Vorfeld um die schriftlichen Genehmigungen und andere notwendige Maßnahmen kümmern, und uns beim Tod des Spenders unmittelbar anrufen und so die besten Voraussetzungen für einen Gewinn aus dieser Forschung sichern.

PATIENT NEWS: Dillon DeBoer

Dillon DeBoer aus Iowa schickt seinen Bericht und ein Fotokarussell (nur in der englischen Online-Ausgabe abrufbar).

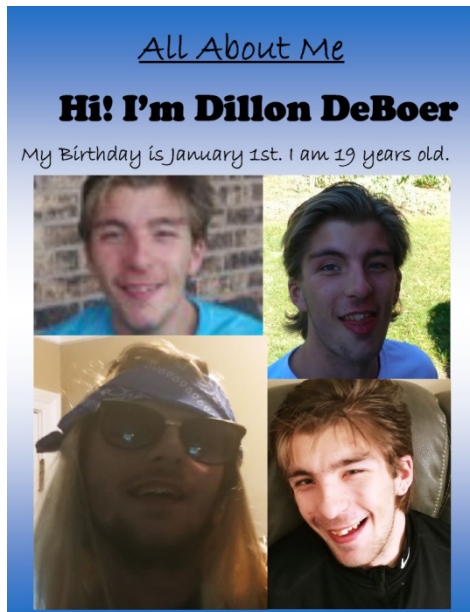
Hi, ich heiße Dillon DeBoer und ich bin Einzelkind. Ich wohne in Warrenville mit meinen Eltern und meiner Hündin Dixie, die 15 Jahre alt ist. Wir nennen sie Omi! Sie benimmt sich wie ein Welp. Ich liebe sie und bin für ihren Freilauf und ihr Futter zuständig. Ich gebe ihr gerne Leckerlies und sie liebt Eiswürfel! Meine Familie ist humorvoll und wir albern gern herum.

Meine Mutter ist manchmal peinlich und nennt mich Bob, oder Mr. Pickles, aber ich sehe es als harmlosen Spaß! Am Liebsten bin ich unter meinen Freunden. Ich schwimme gern, tanze und gucke den Ringkampf (WWE). Die WWE-Sendungen hat meine Mutti eingeschaltet, als ich klein war und sofort war ich Feuer und Flamme! Ich kletterte hoch auf ein Möbelstück und sprang aufs Bett. Das machte meiner Mutter immer Angst und sie drohte mit einem Herzinfarkt dadurch! Ich habe eine große Sammlung von WWE-DVDs und WWE Spielfiguren.

Ich spiele sehr gut X-Box, sogar mit dem Controller kopfüber hinter meinem Kopf! Keiner schlägt mich beim WWE-Ringen mit der X-Box, nicht einmal mein Vater! Ich war bei WWE-Kämpfen in Chicago häufig als Zuschauer vor Ort. Ich habe sogar einen meiner Idole, Seth Rollins, kennengelernt. Er war sehr nett. Ich schenkte ihm einen Stein aus meinem Steingarten. Er sagte, er würde meinen besonderen Stein für immer behalten.

Meine Geschichte habe ich auf eine **öffentliche Facebook-Seite** gestellt, unter dem Namen 'Dillon Rocks Warrenville'. Besucht doch die Seite, die viele Bilder und Videos von mir enthält. Mir werden angemalte Steine aus vielen US-Staaten zugesandt. In meiner Sammlung sind aber sogar welche aus Irland und Costa Rica. Wenn ein Stein ankommt, ist es wie Weihnachten und meine Mutter weint immer. Mein Steingarten ist vor dem Haus. Da

bin ich gerne und höre Musik. Die Steine bedeuten mir viel und belegen das Interesse und die Freundlichkeit anderer Menschen.



Patienten-Nachrichten können gerne an **Ginger Irvine** geschickt werden.

In Memoriam: Riccardo Fagrelli

Alessio Fagrelli übermittelte die traurige Nachricht:

Ich wollte euch vom Tod meines Bruders Riccardo berichten.

Trotz der Neuroakanthozytose war er stets freundlicher Stimmung. Er war sehr religiös und besuchte sonntags immer eine Messe; daraus schöpfte er viel Kraft.

Er schrieb E-Mails am Laptop und war aktiv mit ehemaligen Kollegen oder mit dem Physiotherapeuten.

