



Was ist NBIA?

Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn oder NBIA (engl. **N**eurodegeneration with **B**rain **I**ron **A**ccumulation) ist eine Gruppe erblich bedingter, neurologischer Erkrankungen, die sich durch abnorme Eisenablagerungen in den Basalganglien auszeichnen. Die Basalganglien sind eine Ansammlung von Strukturen tief im Gehirn, die die Steuerung der Bewegungen unterstützen.

Der genaue Zusammenhang zwischen den Eisenablagerungen und den Symptomen von NBIA ist nicht geklärt. Obwohl wir normalerweise alle Eisen in diesem Bereich aufweisen, haben Menschen mit NBIA dort zusätzliches Eisen, das in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu erkennen ist. Bestimmte MRT-Ansichten (T2-gewichtete Aufnahmen) zeigen das Eisen als dunkle Regionen im Gehirn. Ein hoher Eisengehalt im Gehirn wird am häufigsten in dem Teil der Basalganglien, der sich Globus Pallidus nennt, gesehen. Er wird oft auch in einem anderen Teil, in der sogenannten Substantia nigra, festgestellt

NBIA verläuft fortschreitend und es gibt derzeit keine Heilung.

Charakteristische Merkmale der Erkrankungsgruppe

Die Leitsymptomatik von NBIA betrifft die Muskelfunktionen des Körpers und ist gekennzeichnet durch eine fortschreitend verlaufende (progrediente) Bewegungsstörung. Es gibt mehrere Fachbegriffe für die Beschreibung der neuromuskulären Symptome, die mit allen Formen von NBIA einhergehen.

Dystonie beschreibt unwillkürliche Muskelverkrampfungen, die bestimmte Körperteile in ungewöhnliche und manchmal schmerzhafte Bewegungen und Haltungen zwingen können.

Choreoathetose ist ein Zustand, der durch unwillkürliche, schnelle, zuckende Bewegungen (Chorea), die in Verbindung mit relativ langsamen, gewundenen Bewegungen (Athetose) auftreten, gekennzeichnet ist.

Hinzukommen können Steifheit in den Armen und Beinen aufgrund anhaltenden Widerstands gegen Muskelentspannung (Spastik) und eine abnorme Starre der Muskeln (Rigor). Spastik und Rigor beginnen für gewöhnlich in den Beinen und entwickeln sich später in den Armen.

Parkinsonismus ist gekennzeichnet durch Zittern (Tremor), Langsamkeit, Rigor und Gleichgewichtsstörungen. Wenn Betroffene altern, können sie schließlich ihre spontanen Bewegungen nicht mehr kontrollieren. Muskelkrämpfe in Verbindung mit verringerter Knochenmasse können zu Knochenbrüchen führen, die nicht durch eine Verletzung oder einen Unfall verursacht werden.

Dystonie betrifft auch die Muskeln in Mund und Kehle, was Artikulationsprobleme und undeutliches Sprechen (Dysarthrie) sowie Schluckstörungen (Dysphagie) verursachen kann. Fortschreitende Dystonie in diesen Muskeln kann zum Verlust der Sprechfähigkeit und unkontrollierbarem Zungenbeißen führen.

Spezifische Formen von Dystonie, die im Zusammenhang mit NBIA vorkommen können, umfassen Lidkrampf (Blepharospasmus) und Schiefhals (Torticollis). Beim Blepharospasmus funktionieren die Muskeln der Augenlider nicht richtig, was zu exzessivem Blinzeln und unwillkürlichem Lidschluss



führt. Torticollis sind unwillkürliche Kontraktionen der Halsmuskeln, die zu abnormen Bewegungen und Haltungen von Kopf und Hals führen.

Die meisten Formen von NBIA gehen einher mit einer Augenerkrankung. Die häufigsten Probleme sind Netzhautdegeneration (Retinopathia pigmentosa) und Sehnervschwund (Optikusatrophy). Die Netzhaut (Retina) ist eine dünne Membran, die die Hinterwand des Augapfels auskleidet. Sie hilft dem Auge, Bilder wahrzunehmen und zum Gehirn zu senden. Bei NBIA können frühe Anzeichen einer Netzhautdegeneration Nachtblindheit oder Tunnelblick sein. Sie kann schlussendlich beträchtlichen Sehverlust verursachen.

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 ein wenig visuelle Information zum Gehirn trägt. Wenn der Nerv zerstört 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. Optikusatrophy kann am Ende zur Erblindung führen.

Hirnatrophie (zerebrale Atrophie) und Kleinhirnatrophie (zerebelläre Atrophie), ein allgemeiner Verlust von Gehirnzellen und Gewebe, werden auch häufig beobachtet.

Einige Formen von NBIA gehen mit Entwicklungsverzögerungen, vor allem motorischer Fähigkeiten, einher. Obwohl der Abbau kognitiver Fähigkeiten bei einigen Erkrankungsformen vorkommt, bleiben Denk- und Wahrnehmungsvermögen sowie andere mentale Prozesse häufiger einigermaßen verschont. Intelligenztests können durch die Bewegungsstörung behindert werden; deshalb sind neuere Methoden der Intelligenzuntersuchung nötig, um zu klären, ob kognitive Funktionen beteiligt sind.

NBIA kann von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter jederzeit beginnen. Der Verlauf kann schnell oder langsam sein, mit langen Phasen der Stabilität. Die Symptome können von Fall zu Fall stark variieren, weil sich die genetische Ursache bei den Familien voneinander unterscheidet. Auch können unterschiedliche Veränderungen (Mutationen) innerhalb eines Gens zu einem mehr oder weniger schweren Krankheitsbild führen. Die Faktoren, die die Schwere und die Verlaufsgeschwindigkeit der Erkrankung beeinflussen, sind noch nicht bekannt.

Gewöhnlich entwickeln NBIA-Betroffene im Verlauf der Erkrankung zunehmende Behinderungen. Wenn die Krankheit fortschreitet, müssen üblicherweise die Medikation und andere Behandlungen angepasst werden. Es kann mehrere Versuche erfordern, bevor die beste Kombination gefunden ist. Hilfsmittel können erforderlich werden und u.a. Rollstühle und Sprachcomputer umfassen.

Allen NBIA-Betroffenen gemeinsam ist auch ein Befund in den Nervenzellen. Dieser kann nur mit einer Elektronenmikroskopie des Nervengewebes, das in einer Biopsie entnommen worden ist, nachgewiesen werden. Nervenzellen haben lange Fortsätze, Axone genannt, die Nachrichten von einer Nervenzelle zur nächsten übertragen. Bei NBIA stellte man fest, dass einige Axone durch Ansammlungen von Zellablagerungen oder „Zellmüll“, der dort nicht sein dürfte, angeschwollen sind. Diese Schwellungen werden Sphäroide, Sphäroid-Körperchen oder axonale Sphäroide genannt. Bei den meisten Formen von NBIA befinden sich Sphäroide nur in den Nerven des Gehirns und des Rückenmarks. Daher werden sie in der Regel nicht entdeckt, bis eine Autopsie an einem Verstorbenen durchgeführt wird. Bei Infantiler Neuroaxonaler Dystrophie (INAD) kommen Sphäroide jedoch in den Nerven des ganzen Körpers vor, so dass eine Biopsie der Haut, Muskeln oder anderer Gewebe



durchgeführt werden kann, um nach ihnen zu suchen. Auch in einigen MPAN-Fällen wurden Sphäroide im peripheren Nervensystem gefunden.

Geschichte

Vor 2001 bezeichnete man NBIA als Hallervorden-Spatz-Krankheit oder -Syndrom. Forscher änderten den Namen, um genauer spezifische Krankheitsmerkmale widerzuspiegeln und zwecks Distanzierung von den Namen zweier unethischer Nazi-Ärzte, die die Krankheit entdeckten und untersuchten.

Alle Formen von NBIA fasste man unter „Hallervorden-Spatz“ zusammen, bis 2001 das erste NBIA-Gen entdeckt wurde. Dieses Gen verursacht die häufigste Form von NBIA: Pantothenatkinase Assoziierte Neurodegeneration oder PKAN.

Im Laufe der Jahre wurden seitdem weitere Gene und Erkrankungen ein Teil der NBIA-Gruppe.

2006 wurde das PLA2G6-Gen entdeckt und eine weitere NBIA-Erkrankung identifiziert, die heute als PLA2G6-Assoziierte Neurodegeneration oder PLAN bekannt ist.

2011 identifizierte man das Gen C19orf12, das verantwortlich ist für Mitochondrienmembran-Protein-Assoziierte Neurodegeneration oder MPAN.

Wenig später, im Jahr 2012, wurde eine weitere Erkrankung unter den Oberbegriff NBIA gefasst: Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration oder BPAN.

Diese vier Subtypen von NBIA gelten als die häufigsten und sind durch ihre unterschiedlichen Symptome und die damit verbundenen genetischen Veränderungen identifizierbar.

Fünf weitere, seltenere Erkrankungsformen fallen auch unter den NBIA-Oberbegriff, wodurch die derzeitige Gesamtzahl auf neun gestiegen ist. Alle NBIA-Krankheiten haben eigene Symptome und Erkennungsmerkmale, aber ähneln einander darin, dass sie Eisenablagerungen in den Basalganglien des Gehirns aufweisen und mit einer fortschreitenden Bewegungsstörung einhergehen. Die Forscher erwarten, dass diese Anzahl weiterhin steigen wird, wenn neue Gene entdeckt werden. Diejenigen, die klinische Symptome von NBIA, aber keine genetische Bestätigung haben, gelten als Patienten mit idiopathischer NBIA bzw. mit NBIA unbekannter Herkunft.

Vererbung (Genetik)

Von den neun bisher identifizierten NBIA-Formen sind alle bis auf zwei rezessiv. Da die meisten unserer Gene in Paaren existieren (eines kommt von der Mutter und eines vom Vater), tragen wir normalerweise zwei funktionierende Kopien jedes Gens in uns. Wenn eine Kopie eines rezessiven Gens eine Veränderung (Mutation) in sich birgt, sollte die Person immer noch über eine normale Gesundheit verfügen. Diese Person wird Träger genannt. Rezessive Erkrankungen treten nur auf, wenn beide Eltern Träger für dasselbe Leiden sind und dann ihre mutierten Gene an ihre Kinder weitergeben. Statistisch gesehen liegt die Wahrscheinlichkeit bei 1:4 (25%), dass zwei Träger ein 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.



Neuroferritinopathie ist eine dominant vererbte Krankheit. Ein Neuroferritinopathie-Betroffener hat eine funktionierende Genkopie und eine Genkopie, die mutiert ist. Diese einzige Mutation genügt, um die Erkrankung hervorzurufen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Betroffener das veränderte Gen an eines seiner Kinder weiterreicht, liegt bei 1:2 (50%). Bei Neuroferritinopathie haben die meisten Betroffenen einen Elternteil, der ebenfalls betroffen ist.

Bei Beta-propeller Protein-Assoziierter Neurodegeneration wird angenommen, dass sie de novo auftritt, d.h., dass es hier eine Veränderung in einem Gen gibt, die neu bei einem Betroffenen vorkommt und nicht von einem Elternteil vererbt wurde. Die Mutation kann in einer elterlichen Keimzelle (Ei- oder Samenzelle) passieren oder im befruchteten Ei selbst. Bei BPAN liegt das Gen auf dem X-Chromosom, einem der zwei Chromosomen, die das Geschlecht bestimmen.

Betroffene Bevölkerung / Häufigkeit

Alles in allem betrifft NBIA Männer und Frauen gleichermaßen (BPAN kommt häufiger bei Frauen vor). Die Häufigkeit von NBIA in der allgemeinen Bevölkerung wird auf 1 bis 3 pro 1 Million Personen geschätzt. Da seltene Erkrankungen wie NBIA oft unerkannt bleiben, können sie entweder überhaupt nicht oder falsch diagnostiziert sein, so dass es schwierig ist festzustellen, ob diese Schätzung zutrifft.

Therapien

Die Behandlung richtet sich nach den spezifischen Symptomen, die bei jedem Einzelnen auftreten. Die Forschung konzentriert sich auf ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Ursachen von NBIA, was am Ende zu einer umfassenderen Behandlung führen kann.

Die Behandlung kann die koordinierten Bemühungen eines Spezialistenteams erfordern. Ärzte, mit denen die Familie zusammenarbeiten kann, umfassen den Pädiater oder Internisten, Neurologen, Augenarzt, Orthopäden, Gastroenterologen und klinischen Genetiker. Ein teambezogener Ansatz zur unterstützenden Therapie kann Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie umfassen. Darüber hinaus können viele Familien von einer genetischen Beratung profitieren.

Eine der gängigsten Mittel zur Linderung von Dystonie ist Baclofen. Dieses Medikament wird zunächst oral eingenommen. Eine Baclofen-Pumpe wird verwendet, um regelmäßige Dosen automatisch in das Rückenmark zu verabreichen. Die Pumpe kann für einige NBIA-Betroffene eine Option sein. Es kann zuvor getestet werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Patienten positiv auf eine Pumpe ansprechen würden.

Das Anticholinergikum Trihexyphenidylhydrochlorid (Handelsname in Deutschland Parkopan) ist ein zweites Medikament, das allein oder in Kombination mit Baclofen eingenommen werden kann. Die Kombination von Baclofen und Parkopan hat sich für viele PKAN-Betroffene als nützlich erwiesen.

Levodopa/Carbidopa (Sinemet) war für einige Patienten mit Idiopathischer NBIA hilfreich, obwohl es sich für PKAN-Patienten nicht als hilfreich erwies. Zu den muskel-entspannenden Medikamenten gehören auch Benzodiazepine wie Diazepam (Valium) und Lorazepam (Tavor) o.a.. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit kann von Patient zu Patient variieren.

Personen, die von Anfällen betroffen sind, profitieren in der Regel von üblichen Antikonvulsiva.



Darüberhinaus werden generell Standardmethoden zur Schmerztherapie empfohlen, wenn keine Behandlung für die Ursache des Schmerzes bekannt ist.

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

Medikamente, die die Eisenmenge im Körper reduzieren (Eisenchelation), werden auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von NBIA untersucht. Einige Studien haben gezeigt, dass das Medikament Deferiprone für manche NBIA-Betroffene nützlich ist. Umfangreichere klinische Studien mit diesem Medikament sind derzeit im Gange und werden dazu verhelfen, dessen Wirksamkeit in der Anwendung bei NBIA-Erkrankungen zu beurteilen.

Die Injektion von Botulinumtoxin (Botox) in die von Dystonie betroffenen Muskeln kann ebenfalls eine Linderung für jeweils mehrere Monate verschaffen. Botox führt zu zeitweiliger Schwäche von Muskeln mit unwillkürlichen Kontraktionen, welche Schmerzen, Verdrehungen, eine abnorme Körperhaltung oder Änderungen der Stimme und Sprache einer Person verursachen. Da in jeden betroffenen Muskel injiziert werden muss, ist diese Methode am besten geeignet, wenn ein Betroffener Dystonien hat, die maßgeblich eine bestimmte Körperregion betreffen, wie zum Beispiel die Hand oder den Kiefer.

Die Tiefenhirnstimulation (THS) ist eine weitere Behandlungsmöglichkeit, um Dystonien unter Kontrolle zu halten. Sie wird durch das Implantieren von Elektroden in das Gehirn sowie eines programmierbaren Batteriegeräts (Neurostimulator) unter die Haut des Brust- oder Bauchraumes durchgeführt. Der Neurostimulator sendet Impulse an gezielte Regionen des Gehirns, um die pathologischen Aktivitätsmuster in den Basalganglien zu verändern, die die Muskeln dazu veranlassen, sich auf schmerzhafte Weise zu bewegen. Die THS wurde bei mehreren NBIA-Betroffenen mit eini- gen guten Ergebnissen durchgeführt, obgleich unklar ist, ob es einen langfristigen Nutzen gibt.

Die Vor- und Nachteile jeder der oben genannten Behandlungen sollten detailliert mit einem Arzt besprochen werden.

Die NBIA Erkrankungen

PKAN oder Pantothenatkinase Assoziierte Neurodegeneration wird durch Mutationen im *PANK2*-Gen verursacht. Dies ist die häufigste Form von NBIA, sie betrifft 35-50 Prozent der NBIA-Patienten. Dieses Gen liefert die Anleitung zur Herstellung eines Enzyms, das sich Pantothenatkinase nennt. Die aktuelle Forschung untersucht, wie dieses fehlende Enzym zu Schäden an den Nervenzellen des Gehirns und zu den charakteristischen Eisenablagerungen führt.

PKAN wird gewöhnlich in klassische und atypische Formen unterteilt, obwohl einige Patienten Befunde aufweisen, die sie zwischen diese beiden Kategorien platzieren. Bei Betroffenen mit der klassischen Erkrankung schreiten die Symptome schneller voran. In den meisten Fällen verläuft die atypische Erkrankung langsamer, über mehrere Jahre, manchmal Jahrzehnte. Die Symptome und körperlichen Befunde variieren von Fall zu Fall. Kinder mit PKAN zeigen üblicherweise ab dem Alter von ca. 3 Jahren Gangstörungen und entwickeln später fortschreitende Dystonie, Dysarthrie, Rigor, Spastik, Hyperreflexie und abnorme Reflexe der Zehen. Betroffene mit der später einsetzenden Form von PKAN weisen zu Anfang wahrscheinlich Sprechstörungen auf; psychiatrische Symptome



sind bei der späteren Verlaufsform häufiger. Eine Netzhautdegeneration ist ein üblicher Befund, insbesondere bei klassischer PKAN.

PLAN oder PLA2G6-Assoziierte Neurodegeneration ist nach dem verantwortlichen Gen benannt: *PLA2G6*. Die Gruppe umfasst INAD oder Infantile Neuroaxonale Dystrophie, NAD oder Atypische Neuroaxonale Dystrophie, die ein paar Jahre später beginnt, und eine Erwachsenenform von Dystonie-Parkinsonismus, bei dem der Krankheitsbeginn im zweiten bis dritten Jahrzehnt liegt. und die Patienten Dystonie, neuropsychiatrische Veränderungen, Langsamkeit, Gleichgewichtsprobleme und Steifheit zeigen.

Klassische INAD beginnt früh und nimmt einen schnellen Verlauf. Bei Betroffenen entwickeln sich in der Regel Anzeichen und Symptome der Erkrankung zwischen 6 Monaten und 3 Jahren.. Die ersten Anzeichen sind oft Verzögerungen bei der Entwicklung von Fähigkeiten wie Laufen und Sprechen. Kinder können schlapp sein oder schon früh eine geringe Muskelspannung (Hypotonie) besitzen, aber das wird später mit zunehmendem Alter zu Steifheit (Spastik), insbesondere in den Armen und Beinen. Eine Augenerkrankung, die durch eine Degeneration des Sehnervs verursacht wird (Optikusatrophie), kommt häufig vor und kann zu Sehschwäche und letztendlich zur Erblindung führen.

NAD beginnt in der Regel im späteren Alter als INAD, typischerweise im Kleinkindalter, obwohl es auch noch im zweiten Lebensjahrzehnt beginnen kann. Es weist einen langsameren Verlauf als INAD und eine sich von INAD unterscheidende Vielzahl an Bewegungsproblemen auf. Zu Beginn können die Kinder eine Sprachverzögerung oder Autismus-ähnliche Symptome haben. Schließlich entwickeln sich Bewegungsschwierigkeiten. Im Gegensatz zu klassischer INAD haben diese „atypischen“ Betroffenen in der Regel Dystonie. Sie zeigen auch eher Verhaltensstörungen, beispielsweise sind sie impulsiv, können sich nicht über einen längeren Zeitraum konzentrieren oder werden depressiv, was die Behandlung durch einen Arzt erforderlich machen kann.

MPAN oder Mitochondrienmembran-Protein-Assoziierte Neurodegeneration wird durch das autosomal-rezessive Gen *C19orf12* verursacht. Die Erkrankung setzt zwischen Kindheit und frühem Erwachsenenalter ein, mit Dystonie, Spastik, Schwäche, Optikusatrophie und neuropsychiatrischen Veränderungen.

BPAN oder Beta-propeller Protein-Assoziierte Neurodegeneration wird durch Mutationen im x-chromosomalen Gen *WDR45* verursacht. Bislang waren alle berichteten Betroffenen Einzelfälle (d.h. einmaliges Vorkommen in einer Familie). Die Mehrzahl sind Frauen, was darauf hindeutet, dass die Mutationen *de novo* sind, und was nahelegt, dass Mutationen bei den meisten Männern zum Tode führen. Betroffene haben in der Kindheit allgemeine Entwicklungsverzögerungen mit verlangsamter Zunahme der motorischen und kognitiven Fähigkeiten; jedoch kommt es in der Jugend oder im Erwachsenenalter zum relativ plötzlichen Auftreten von fortschreitendem Dystonie-Parkinsonismus und Demenz.

Aceruloplasminämie wurde vorwiegend in Japan untersucht, wo es mit einer Häufigkeit von etwa 1:2 Millionen Erwachsenen vorkommt. Es ist nicht bekannt, wie häufig es in anderen Bevölkerungsgruppen auftritt. Das verantwortliche Gen ist *CP*. Es ist eine untypische Form von NBIA, weil sich Eisen nicht nur im Gehirn, sondern auch in anderen Organen, einschließlich der Leber, ansammelt. Die Hauptsymptome sind Netzhautdegeneration, Diabetes und neurologische Störungen, die mit der Eisenspeicherung in den Basalganglien in Zusammenhang stehen. Die Bewegungsprobleme umfassen Gesichts- und Halsdystonie, Blepharospasmus, Tremor und ruckartige Bewegungen.



FAHN oder Fatty Acid Hydroxylase-Assoziierte Neurodegeneration wird durch eine Mutation im *FA2H*-Gen verursacht. Derzeit sind nur wenige Familien mit dieser seltenen Form von NBIA bekannt. Die Krankheit beginnt im Kindesalter und ist gekennzeichnet durch Beindystonie, Schwäche und Stürze. Betroffene haben auch Sehnervatrophie, beträchtliche Kleinhirnatrophie und Veränderungen in der weißen Gehirnmasse zusätzlich zu einem hohen Eisenanteil im Gehirn.

Kufor-Rakeb ist nach dem Dorf in Jordanien benannt, wo es erstmals im Jahr 1994 beschrieben wurde. Im Jahr 2010 wurde eine Mutation im Gen *ATP13A2* als Ursache entdeckt. Es gibt einige Familien in Südamerika, im Nahen Osten, in asiatischen Ländern und eine Familie in Italien. Es wird vermutet, dass nur ein Teil der Fälle Eisenablagerungen haben könnte; möglicherweise erst spät im Krankheitsverlauf oder evtl. nur bei schwerwiegenden Mutationen. Die Symptome umfassen Parkinsonismus im Jugendalter, Demenz, abnorme Augenbewegungen und unwillkürliche Zuckungen der Gesichts- und Fingermuskeln.

Neuroferritinopathie ist die einzige genetisch dominante Form von NBIA, die bislang identifiziert worden ist. Sie setzt in der Regel im Erwachsenenalter mit Dystonie, zuckenden Bewegungen (Chorea) und leichten Veränderungen im Denken (kognitive Auswirkungen) ein. Innerhalb von 20 Jahren beginnt sie gewöhnlich, die Bewegung aller Extremitäten zu beeinträchtigen, Schwierigkeiten beim Sprechen zu verursachen und der Huntington-Krankheit zu ähneln. Auch wenn die Häufigkeit nicht bekannt ist, wurden nur etwa 100 Fälle gefunden, von denen die meisten die gleiche Genveränderung zeigen, was den Schluss nahelegt, dass sie von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen. Die Erkrankung wird durch Mutationen im *FTL*-Gen verursacht, das für „Ferritin light“ steht. Dies bezieht sich auf eine der beiden Protein-Unterformen, die Ferritin bilden, ein Protein, das dem Körper dabei hilft, Eisen zu speichern und zu entgiften. Die MRTs unterscheiden sich von denen der anderen NBIA-Patienten.

Das **Woodhouse-Sakati Syndrom** wird bei 12 saudi-arabischen Familien beschrieben. Eine Gründermutation in *DCAF17* ist für die Fälle in der saudi-arabischen Bevölkerung verantwortlich. Die Betroffenen haben hohe Eisenmengen im Gehirn und Dystonie, zusätzlich zu Haarausfall, Diabetes, Hörverlust, Dysfunktion der Keimdrüsen und geistiger Behinderung.

Idiopathische NBIA ist unbekannter Herkunft und es wird angenommen, dass sie genetisch bedingt ist. Es ist wahrscheinlich, dass es noch einige weitere, weniger häufige Gene zu finden gibt. In vielen Familien ist die Person, bei der NBIA diagnostiziert wurde, der erste und einzige Betroffene, so dass es schwer zu ergründen ist, ob es ein bestimmtes Vererbungsmuster gibt. Es wird vermutet, dass die meisten dieser Fälle wahrscheinlich rezessiv vererbt sind, weil es einige Familien mit mehr als einem betroffenen Kind gibt und idiopathische NBIA häufiger bei Familien auftritt, in denen die Eltern verwandt sind, wie zum Beispiel entfernte Cousins und Cousinen. Dies macht es wahrscheinlicher, dass sie ein gemeinsames rezessives Gen teilen. Die Symptome dieser Gruppe sind vielfältiger, weil es vermutlich mehrere verschiedene Ursachen für die Neurodegeneration in dieser Gruppe gibt. Wie bei anderen NBIA-Formen gibt es sowohl Formen mit frühem als auch mit spätem Krankheitsbeginn.

(Übersetzung von: <http://www.nbiadisorders.org/about-nbia/overview-of-nbia-disorders> durch Heike Jaskolka und Angelika Klucken für Hoffnungsbaum e.V.)