

DIE LEBERSCHE OPTIKUSNEUROPATHIE

Aufgrund von Ungenauigkeiten und Fehlern in der ersten Dokumentationsschrift "DIE LEBERSCHE OPTIKUSATROPHIE" und durch weitere wissenschaftliche Erkenntnisse ist es notwendig geworden, eine neue Informationsschrift über diese Krankheit zu verfassen. Änderungen aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sind vorbehalten.

Diese Dokumentation wurde speziell für Betroffene der Leberschen Optikusatrophie in Grossdruck geschrieben. Sie ist auch auf Kassette bei untenstehender Adresse erhältlich.

Für weitere Informationen:

**Selbsthilfegruppe Lebersche Optikusatrophie
Stefan Schädler
Ahornweg 14
3400 Burgdorf
Schweiz
034 422 82 06**

Copyright by St. Schädler

DIE LEBERSCHE OPTIKUSATROPHIE **(auch Lebersche Optikusanopathie)**

Die Lebersche Optikusatrophie ist nach ihrem Erstbeschreiber Dr. Theodor Leber (1840 - 1917) benannt.

Die Lebersche Optikusatrophie ist eine erblich bedingte Erkrankung des Sehnerven, bei der es zu einer sogenannten Atrophie (Schwund, Degeneration der Sehnervenfasern) kommt.

Die Lebersche Optikusatrophie wird nicht wie viele andere Erbkrankheiten über die genetische Information des Zellkerns vererbt, sondern über die genetische Information der Mitochondrien im Zellplasma (sogenanntes mitochondriales Genom) und tritt vor allem bei Männern zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf. In wenigen Fällen können auch Frauen und Kinder an dieser Erkrankung des Sehnerven leiden. Das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen beträgt nach grösseren Studien ca. 5:1. Die Lebersche Optikusatrophie äussert sich vor allem in einer deutlichen Reduktion der Sehschärfe und einem Ausfall des zentralen Gesichtsfeldes (Zentralskotom).

Klinisches Bild und Verlauf

1. Subjektive (für den Patienten erkennbare) Veränderungen

Zu Beginn der Erkrankung wird der Betroffene zunächst eine verminderte Farbempfindung für Rot und Grün bemerken. Man nennt dies ein "zentrales Farbskotom" für Rot und Grün. Danach wird sich eine Herabsetzung der Sehschärfe einstellen

Im Alltag wird der Betroffene jetzt vermehrt Schwierigkeiten haben, Details zu erkennen, die er gerade betrachten möchte. Typisch ist, dass er kleingedruckte Schriften nicht mehr fließend lesen kann. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung werden auch grossgedruckte Buchstaben nicht mehr problemlos zu entziffern sein.

Bedingt ist diese Herabsetzung der Sehschärfe und die sich daraus ergebenden Störungen durch den Ausfall bestimmter Sehelemente im Zentrum des Gesichtsfeldes. Es entsteht dort also ein Gesichtsfeldausfall, den man Zentralskotom nennt. Der Patient ist deshalb gezwungen, mit peripher liegenden Gesichtsfeldanteilen zu sehen, die ein geringeres Auflösungsvermögen und ein nur schlechtes bis kein Farbunterscheidungsvermögen haben. Für den Aussenstehenden sieht das dann

so aus, als ob der Patient an dem, was er genau anschauen möchte, "vorbeisieht".

In den meisten Fällen erkrankt zunächst ein Auge, fast immer wird binnen zwei Jahren auch das zweite Auge befallen. Es gibt allerdings auch Patienten, bei denen über Nacht die Sehschärfe beider Augen hochgradig gemindert ist. Üblicherweise dauert es einige Wochen bis Monate, bis sich die Sehschärfe auf einem niedrigen Niveau einpendelt und in den allermeisten Fällen auch nicht mehr bessert. Diese erreichte Endsehschärfe kann individuell recht unterschiedlich sein und liegt meist zwischen 2 und 5 Prozent der normalen Sehschärfe eines Gesunden. In allerdings nur sehr wenigen Fällen kann es zu einem Wiederanstieg der Sehschärfe und zu einer Rückbildung des Zentralskotoms kommen

2. Objektiv fassbare (für den Augenarzt sichtbare) Veränderungen

In der akuten Phase der Erkrankung ist eine Schwellung und Randunschärfe des Sehnervenkopfes am Augenhintergrund erkennbar. Dieses Phänomen kommt als Zeichen sehr vieler Erkrankungen des Sehnervenkopfes vor und führt häufig zu ausgedehnten Untersuchungen des Patienten

insbesondere dann, wenn die Erkrankung beide Sehnervenköpfe gleichzeitig erfasst. Nach dem akuten Stadium bildet sich die Schwellung langsam zurück und es entwickelt sich eine Aufhellung des Sehnervenkopfes (Atrophie). Parallel zur Reduktion der Sehschärfe entsteht ein zentraler Gesichtsfeldausfall, den der Augenarzt bei der Gesichtsfelduntersuchung findet. In manchen Familien können Erbträger an einer Besonderheit der Gefäße des Augenhintergrundes erkannt werden, die sich in einer vermehrten Schlängelung der Gefäße und in Aussackungen der Wand kleinster Gefäße manifestiert (sogenannte "peripapilläre Microangiopathie"). Das Vorhandensein dieser Gefässveränderungen bedeutet jedoch auf keinen Fall, dass ein Erbträger mit dieser Veränderung erkranken muss. Wenn der Betreffende jedoch erkrankt, dann verschwindet in den allermeisten Fällen im Verlauf der akuten Erkrankung diese Gefässbesonderheit.

Die Vererbung

Eine Körperzelle besteht aus einer Zellmembran, aus Zellplasma und einem im Zellplasma befindlichen Zellkern. Der Zellkern enthält die 46 Chromosomen, welche das menschliche Erbgut (=DNA) enthalten. Im Zellplasma befinden sich weitere

Zellbestandteile, darunter die Mitochondrien, die eine eigene, vom Zellkern unabhängige Erbanlage tragen, das sogenannte mitochondriale Genom (=mitochondriale DNA). Es ist doppelringförmig und enthält insgesamt 16`569 sogenannte Basenpaare, wie Perlen auf einer Schnur. Ändert sich eine einzige dieser "Perlen", so nennt man dies eine Punktmutation. Bei der Leberschen Optikusatrophie gibt es mindestens 3 Punktmutationen, die jede für sich allein bei Erkrankten die Erkrankung "Lebersche Optikusatrophie" beweisen (sogenannte Primärmutationen).

Die häufigste Primärmutation befindet sich an der Position 11778 des mitochondrialen Genoms, das heisst, das Basenpaar Nr. 11778 ist verändert. Weitere Punktmutationen sind bekannt an den Positionen 3460 und 14484. Ob die Punktmutation an der Position 15257 wirklich die Kriterien einer Primärmutation erfüllt, ist derzeit noch umstritten. Es sind eine ganze Menge weiterer Punktmutationen (sogenannte Sekundärmutationen) in Familien mit Leberscher Optikusatrophie beobachtet worden, die jedoch in einem kleinen Prozentsatz auch in der Normalbevölkerung vorkommen, sodass ihr Auftreten nicht eindeutig mit dieser Erkrankung korreliert. Allerdings kommen diese Sekundärmutationen in Familien mit Leberscher Optikusatrophie deutlich häufiger vor als in der Normalbevölkerung.

Beispiele dafür sind besonders die Sekundärmutationen an den Positionen 4216, 4917, 13708, 15812, es gibt noch einige andere mehr.

Alle Primär- und Sekundärmutationen, die in einer Familie mit Leberscher Optikusatrophie gefunden werden, werden an die Nachkommen der mütterlichen Linie vererbt, unabhängig, ob es sich um Betroffene oder Nichtbetroffene handelt.

Die Lebersche Optikusatrophie kann nur von Frauen an ihre Kinder weitervererbt werden, nicht jedoch von erkrankten Männern oder von Männern, die zwar Erbträger, aber klinisch gesund sind.

Warum ist dies so?

Die weibliche Eizelle enthält viel Zellplasma und damit auch die darin enthaltenen Mitochondrien. Die männliche Samenzelle enthält sehr wenig Zellplasma. Bei der Vereinigung von Ei- und Samenzelle gehen die Mitochondrien der Samenzelle verloren. Das neue Individuum (Kind) erhält also nur Mitochondrien der mütterlichen Seite. Damit gibt nur eine Frau, die Erbträgerin ist, ihre veränderten Mitochondrien an alle ihre Kinder weiter, ein Mann jedoch nie.

Wir kennen in Familien mit Leberscher Optikusatrophie viele männliche und weibliche Erbträger, die alle die in der Familie typische Primärmutation

und gegebenenfalls weitere Sekundärmutationen haben. Von diesen vielen genetisch betroffenen Menschen erkranken jedoch nur ganz wenige auch wirklich klinisch, wobei Männer etwa 5 mal häufiger betroffen sind als Frauen.

Die Mitochondrien

Die Mitochondrien sind Zellbestandteile im Zellplasma, die für die Energieproduktion in jeder Zelle notwendig sind.

Der Mensch nimmt mit seiner Nahrung Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße zu sich sowie über die Lungenatmung den lebensnotwendigen Sauerstoff. Die Nahrungsbestandteile werden im Körper in ihre Bausteine Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren zerlegt und dienen der Energieproduktion jeder Körperzelle. Der Sauerstoff wird über die Lungen aufgenommen und über die Blutbahn ebenfalls jeder einzelnen Körperzelle zugeführt. In allen Zellen sind die im Zellplasma vorhandenen Mitochondrien kleine Kraftwerke, die diese energiereichen Bausteine der Nahrung verwenden, um einen Energiespender (ATP) zu bilden. Dieser Vorgang läuft in einer kettenförmigen Reaktion ab, bei der Sauerstoff notwendig ist, um diese für die Zelle verwendbare, energiereiche Verbindung (ATP) zu bilden. Der biochemische Prozess der Energie-

bildung unter Sauerstoffverbrauch wird als Atmungskettenphosphorylierung bezeichnet.

Auswirkungen der Punktmutationen auf die Funktionsweise der Mitochondrien

Durch die genetischen Veränderungen mitochondrialen Erbmateri als in Form der Primärmutationen werden einzelne Teilschritte der Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien beeinflusst. Es folgt daraus eine messbar geringere Energieproduktion in allen Zellen mit solchen genetisch veränderten Mitochondrien. Woher es kommt, dass gerade das Sehsystem in Familien mit Leberscher Optikusatrophie von dieser Veränderung der Mitochondrien so sehr betroffen ist, ist bisher nicht bekannt, es wird spekuliert, dass der Sehnerven bzw. die Nervenzellen, die ihn in ihrer Gesamtheit bilden, besonders viel Energie benötigen und sich deshalb ein Energiemangel bevorzugt bei ihnen bemerkbar macht.

Die Wirkung der Blausäure auf die Mitochondrien

Blausäure (Cyanid) ist ein Zellgift, das durch Nahrungsmittel und Tabakrauch in den Körper aufgenommen wird. Die Blausäure wird über den Blutweg an die Körperzellen herangeführt. In den

Mitochondrien blockiert sie den letzten Teilschritt der Atmungskettenphosphorylierung. Damit wird die Energieproduktion der Zelle total gestoppt. Dies bedeutet, dass die Zelle stirbt, wenn die Blausäurekonzentration ein entsprechendes Mass erreicht. Wird Blausäure in grösseren Mengen aufgenommen, so kann dies auch bei genetisch bezüglich der mitochondrialen Funktion vollkommen gesunden Individuen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Bei der Leberschen Optikusatrophie liegt aufgrund der genetisch veränderten Mitochondrien eine geschwächte Energieproduktion der Mitochondrien vor. Es ist anzunehmen, dass sich hier schon verhältnismässig kleine Mengen Blausäure negativ auswirken können.

Behandlungsversuche

Eine sichere erfolgversprechende Behandlung ist derzeit nicht bekannt.

Durch eine geeignete Diät können stark blausäurehaltige Lebensmittel vermieden werden. Tabakrauch enthält sehr viel Blausäure (Cyanid), deshalb sollten alle Patienten und ebenso die Erbträger nicht rauchen. In bestimmten Alkoholika, insbesondere Steinobstschnäpsen, befindet sich

eine beträchtliche Menge Blausäure, ausserdem wird durch den Alkoholabbau die natürlich vorhandene Blausäureabbaufähigkeit des Körpers vermindert. Deshalb sollten überhaupt keine Steinobstschnäpse getrunken werden, andere Alkoholi-ka nur in kleinen Mengen.

Diätplan

für Patienten mit Leberscher Optikusatrophie und für Angehörige, die Träger einer Punktmutation sind, selbst aber nicht erkrankt sind.

1. Striktes Vermeiden von Rauchen (auch Pfeife und Zigarre).

2. Vermeiden von blausäurehaltigen Nahrungsmitteln (siehe Nahrungsmittelliste Seite xx).

3. Vermeiden von Alkohol, striktes Verbot von Steinobstschnäpsen.

Vitamin B12 ist für die Blausäurebindung und -entgiftung wichtig. Bei Erkrankten und Erbträgern sollte deshalb immer untersucht werden, ob der Vitamin-B12-Spiegel im Blut normal ist. Wäre er im Einzelfall erniedrigt, so sollte unbedingt eine Vitamin-B12-Gabe in Form von Hydroxocobalamin

(keinesfalls in Form von Cyanocobalamin!) erfolgen, um eine Normalisierung des Vitamin-B12-Spiegels zu erzielen. In einer solchen Situation sind regelmässige Kontrollen des Vitamin-B12-Spiegels auch nach Normalisierung empfehlenswert.

Blausäurehaltige Nahrungsmittel

- Mandeln, insbesondere bittere Mandeln
- Bittermandelaromen (natürlich)
- Marzipan
- Maniok
- Kerne von Steinobst, z.B. Apfelkerne
- Leinsamen
- Holunder
- Kohl
- ungekochte Bohnen
- sterilisierte Früchte, die mit ihren Steinen eingemacht sind
- Bambusspitzen
- Cassava
- Zuckerhirse
- Limabohnen
- Mondbohnen
- Nüsse

- Alkohol (auch in kleinen Mengen) sollte vermieden werden, jegliche Form von Steinobst-schnäpsen, Whisky und Branntweine ist strikt verboten.

Keine Blausäure ist enthalten in künstlichem Bittermandelaroma.

Keine Blausäure ist enthalten in europäischen Hasel- und Walnüssen (Baumnüssen) und Pistazien.