

1. Oktober 2021 – Wolfram Syndrome Global Awareness Day

Am 1. Oktober 2021 findet der erste globale Wolfram Syndrome Awareness Day statt. Der folgende Artikel ist mein Beitrag, auf diese sehr seltene Erkrankung aufmerksam zu machen. Sämtliche Informationen stammen aus einschlägigen Webseiten und wurden unter dem Wahrnehmungsfiter einer Betroffenen zusammengefasst, die selbst am statistischen Randbereich angesiedelt und somit ein Beispiel für die hohe Variabilität dieses Syndroms ist.

Petra Christian

Wien, 12. September 2021



Das Wolfram-Syndrom (WS) ist eine sehr seltene genetische Erkrankung mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von etwa 1:500.000. In Österreich müsste es statistisch etwa 10-15 Menschen mit WS geben, in Deutschland etwa zehnmahl so viele.

WS ist eine hochkomplexe, progressive Erkrankung, die eine Reihe von Symptomen umfasst, insbesondere die vier Hauptmerkmale Diabetes insipidus (DI), insulinabhängiger Diabetes mellitus (DM), Opticus-Atrophie (OA) und Taubheit (D). Deshalb wurde es auch oft als DIDMOAD-Syndrom bezeichnet. Jeder Betroffene ist anders. Manche entwickeln 2 oder 3 der wichtigsten Merkmale, einige haben alle.

Neben den Hauptmerkmalen können nach und nach diverse weitere Symptome auftreten, unter anderem Gleichgewichtsstörungen, Ataxie, Muskelkrämpfe und -zuckungen; schwere Fatigue, Kraft-/Energielosigkeit; Katarakt, Nystagmus; Blasenentleerungsstörungen, Inkontinenz; Verdauungsprobleme; Schluckstörungen, Husten, respiratorische Probleme; verringerte Temperaturregulierung; verminderter Geschmacks- und Geruchssinn; Verhaltensauffälligkeiten und psychische Probleme wie Ticks, Angststörungen und Depressionen.

Anzahl und Schweregrad der Symptome und der Zeitpunkt der Erstmanifestation variieren in großer Bandbreite von Patient zu Patient. Diabetes mellitus beginnt üblicherweise sehr früh, meist vor dem 16. Lebensjahr, und Opticus-Atrophie (= Sehnervschwund begleitet von fortschreitender Reduktion der Sehschärfe und des Farbsehens) setzt ebenfalls meist in den ersten zwei Lebensjahrzehnten ein. Das Auftreten von Symptomen kann allerdings bei einigen Patienten auch viel später erfolgen. Je nach Schweregrad der Erkrankung ist die Lebenserwartung mehr oder weniger stark herabgesetzt, vor allem aufgrund zunehmender respiratorischer Probleme (Apnoe, Ersticken).

Die klassische, am häufigsten auftretende Form des WS wird autosomal rezessiv vererbt, das heißt von jedem Elternteil kommt eine defekte Kopie des Gens *WFS1*, das die Bauanleitung für das am endoplasmatischen Retikulum angesiedelte Transmembranprotein Wolframin enthält. Daneben gibt es auch eine autosomal dominante Form mit nur einer defekten Kopie des *WFS1*-Gens, das sogenannte Wolfram-like-Syndrome.

Auch autosomal rezessive Mutationen am *CISD2*-Gen, das für ein anderes Transmembranprotein namens ERIS codiert, können zu einem dem WS sehr ähnlichen Krankheitsbild führen. In der Literatur wird daher oft zwischen dem *WFS1*-assoziierten Wolfram Syndrom 1 (WS1) und dem *CISD2*-assoziierten Wolfram Syndrom 2 (WS2) unterschieden. Gemeinsam ist allen Formen, dass

die Ansammlung von falsch gefalteten Proteinen die Funktion des endoplasmatischen Retikulums beeinträchtigt (ER-Stress). Gemeinsam ist ihnen auch das hohe Risiko für früh einsetzenden Diabetes mellitus und diverse neurodegenerative Störungen. Bei Zusammentreffen von mindestens zwei Hauptsymptomen sollte eine Testung auf Mutationen in den *WFS1*- und *CISD2*-Genen in Betracht gezogen werden.

Behandlung des Wolfram Syndroms

Für das WS gibt es kein spezifisches Therapeutikum, es können nur die einzelnen Symptome bestmöglich behandelt werden. Eine gute Einstellung des Diabetes ist natürlich essentiell. Eine Versorgung mit starken Radikalfängern wie Idebenon könnte unterstützend wirken, ist aber für WS noch nicht etabliert. Weltweit wird an einigen, großteils universitären Kliniken an Therapien geforscht, vor allem in UK und den USA sind die wichtigsten Forschungsgruppen beheimatet. Einerseits wird versucht bestehende Medikamente zur Linderung von WS-Symptomen zu finden, andererseits wird an neuen Wirkstoffen geforscht. Auch Gentherapie steht im Focus der Aktivitäten.

Situation in Österreich und Deutschland

Aktuell gibt es kaum Ärzte, die schon vom WS gehört haben. Eine medizinische Stelle, wo Betroffene Hilfe finden und die Behandlung der Symptome koordiniert wird, existiert derzeit weder in Österreich noch in Deutschland. Oft werden von den verschiedenen Fachärzten mehrfach ähnliche Untersuchungen vorgenommen. Ob sich ein Therapieversuch zu einem bestimmten Symptom eventuell negativ auf andere Krankheitsmerkmale auswirkt, kann von einzelnen Fachärzten nicht zureichend evaluiert werden. Eine Koordination der Untersuchungen und Therapien seitens eines Leitarztes sowie die interdisziplinäre Vernetzung im medizinischen Bereich wäre besonders für solche komplexen Syndrome wie das WS eine große Errungenschaft.

Das Auffinden von und das Vernetzen mit den wenigen WS-Betroffenen ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Gegenwärtig gibt es im deutschsprachigen Raum eine einzige Selbsthilfegruppe, <https://wolfram-syndrom.de>.

Information im Internet

- Global Awareness Day: <https://www.globalwsday.org> (ab 1. Oktober 2021)

- Patientenorganisationen

Ausführliche Informationen in deutscher Sprache: <https://wolfram-syndrom.de>

The Snow Foundation (USA): <https://thesnowfoundation.org>

Wolfram Syndrome UK: <http://wolframsyndrome.co.uk>

- Dachorganisation aller Patientenorganisationen für Seltene Erkrankungen in Österreich

ProRare Austria: <https://www.prorare-austria.org>

- Medizinische Unterstützung und Forschung in USA und UK

<https://wolframsyndrome.wustl.edu>

<https://hersheylab.wustl.edu/wolfram-clinic>

[https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/persons/timothy-barrett\(98e6c67c-1874-4cfc-8c2b-cd6a383b3d95\)/projects.html](https://research.birmingham.ac.uk/portal/en/persons/timothy-barrett(98e6c67c-1874-4cfc-8c2b-cd6a383b3d95)/projects.html)

Ansprechpartner in Deutschland & Österreich

Frau Dorota Kotula (Münster)

Kontakt: wolfram@wolfram-syndrom.de

Frau Petra Christian (Wien)

Kontakt: petra.christian@gmail.com