

AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.¹, MUDr. Marta Kopečková², MUDr. Zuzana Mušová², MUDr. Anna Křepelová, CSc.², Ludmila Apltová², MUDr. Kateřina Paděrová¹

¹Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN, Praha

Pokroky na buněčné a fyziologické úrovni poskytují nové informace o mozečku, jeho funkcích i mechanismech vedoucích k onemocnění. Kromě toho umožňují aktuální genetické poznatky redefinovat původní oblast spinocerebelárních, olivopontocerebelárních, či dle Hardingové cerebelárních ataxií na úrovni analýzy DNA. V současné době zahrnuje skupina autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií 29 chorob, ve světových DNA laboratořích je rutinní diagnostika zavedena u 10 z nich, v České republice je v současné době k dispozici vyšetření AD SCA 1–3, 6–8, DRPLA, vyšetření SCA10, 12 a 17 by mělo být dostupné v nejbližší době. Existuje však řada dalších chorob a syndromů, které mohou tyto choroby mitigovaly. Problémem současné neurologické praxe v této oblasti je vypořádat se s exponenciálně narůstajícími poznatky a skloubit je s možnostmi laboratorní diagnostiky.

Klíčová slova: spinocerebelární ataxie, diferenciální diagnostika, DNA diagnostika.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(5): 277–282

Seznam zkratk

AD SCA – autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie

CAG – cytosin-adenin-guanin

DNA – desoxyribonukleová kyselina

DRPLA – dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie

FA – Friedreichova ataxie

FXTAS – syndrom premutace fragilního X chromozómu s tremorem/ataxií

MJD – Machadova Josephova choroba

MSA – multisystémová atrofie

mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina (messenger RNA)

OPCA – olivopontocerebelární ataxie

SCA – spinocerebelární ataxie (v užším slova smyslu ve spojení s arabskou číslovkou typ autosomálně dominantní spinocerebelární ataxie)

SOPCA – sporadická olivopontocerebelární ataxie

Úvod

Mozeček, cerebellum, struktura centrálního nervového systému známá každému lékaři jako centrum pro koordinaci pohybů. Dlouho zůstávala ve stínu mozkové kůry (která obecně symbolizovala myšlení a volní motoriku), bazálních ganglií (intenzivně studovaných zejména vzhledem k možnostem farmakologického ovlivnění Parkinsonovy choroby, přesněji řečeno parkinsonských syndromů) a limbického systému. Souvztažnost těchto struktur dokumentuje schéma 1.

V posledních letech vede rozvoj biochemických a molekulárně-genetických metod k situaci, kdy jsme nuceni se vyrovnat s řadou zdánlivě „nových“ chorob, složitě bádát v rodinné anamnéze pacientů ohledně jakýchkoliv hybných onemocnění, pod kterými se může nyní na úrovni DNA diagnosti-

kovatelná autosomálně dominantní ataxie skrývat a zároveň zvažovat desítky či stovky chorob a syndromů dalších. Orientační korelaci mezi nejlépe propracovanou klinickou klasifikací Hardingové (8) a současnou klasifikací na úrovni DNA ukazuje tabulka 1., širší pohled je nastíněn v tabulce 2.

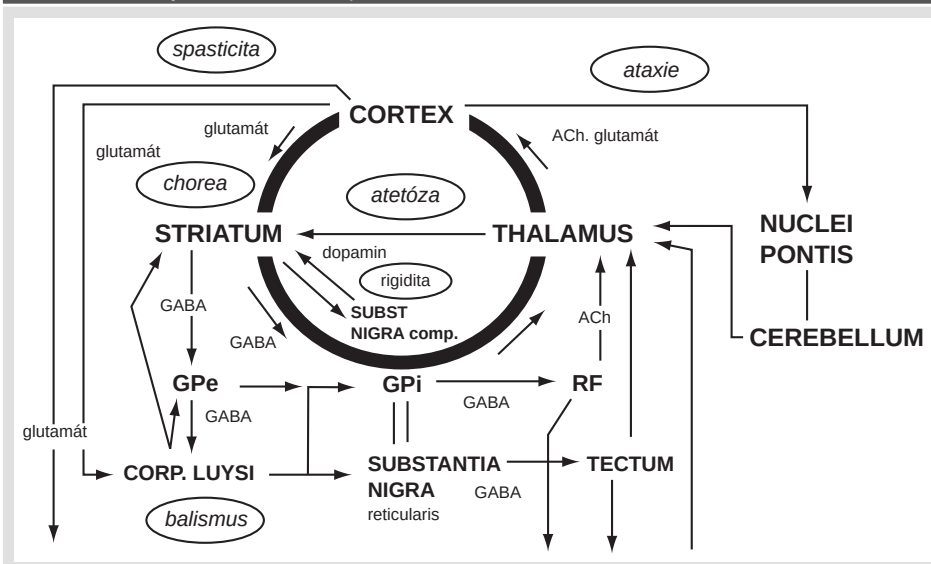
Druhou zásadní změnou je potvrzení zapojení mozečku do kognitivních funkcí a jejich poruch, kde hraje mnohem větší úlohu než se vůbec dalo předpokládat. Jasná definice cerebelárního kognitivně-afektivního syndromu Schmahmannem a Shermanovou (14) vnesla zcela jiný pohled na symptomatiku onemocnění spojených s postižením cerebela.

Problémy v diferenciální diagnostice tedy s přibývajícími poznatky nemizí, spíše se násobí (13, 15). Z neurologického pohledu zahrnuje **syndrom spinocerebelární ataxie** po vyloučení získaných příčin

více než 200 dalších dědičných chorob, které mohou těmito příznaky buď začínat, nebo v některém stadiu choroby dominují. Zůstává otázkou, nakolik se lze řídit pravidlem „vyloučit na prvním místě choroby nejčastější“. Všechny se obecně řadí mezi onemocnění takzvané „vzácná“, což můžeme, bohužel, také interpretovat jako diagnosticky opomíjená. Nelze se divit – symptomatika se z velké části překrývá, jasných odlišujících příznaků je málo a pokud jsou udávány, praxe brzy ukáže, že nejsou tak jednoznačné, jak se zprvu zdálo. Máme tím na mysli například naši pacientku s ataxia teleangiectasia bez imunodeficitu či pacienta s autosomálně dominantní ataxií typu 7 bez retinopatie (1).

Patofyziologické mechanismy chorob s ataxií jsou stejně různorodé jako skupina sama – jen námatkou: autosomálně dominantní genetická mutace

Schéma 1. Znázornění vztahů vybraných struktur CNS (podle Petrovický a kol. 2004, použito a modifikováno s laskavým svolením autora)



Tabulka 1. Orientační porovnání klasifikace dle Hardingové (1983) se současnými možnostmi DNA diagnostiky

Typ ADCA dle Hardingové	Příznaky spojené s ataxií	Gen
I	± dysartrie ± oftalmoplegie ± atrofie optiku ± demence ± extrapyramidové příznaky ± amyotrofie	SCA1–4, SCA8, SCA12, SCA17, SCA27–28
II	progresivní retinální degenerace ± oftalmoplegie ± demence ± extrapyramidové příznaky	SCA7
III	čistá cerebelární ataxie ± pyramidové příznaky	SCA5–6, SCA10–11, SCA14–15, SCA22, SCA26
ostatní	ataxie a epilepsie	SCA7, SCA10, DRPLA
	ataxie a mentální retardace	SCA13, SCA21, SCA27
	± myoklonus	SCA1–2, SCA3, SCA6–7, SCA14, SCA19
	± chorea	DRPLA, vzácně SCA2
	± demence	SCA2, SCA7, SCA17, DRPLA

Tabulka 2. Porovnání různých typů klasifikací hereditárních spinocerebelárních ataxií (volně podle Puls SM, Perlman S. Hereditary ataxias, In: Pulst S-M, ed. Neurogenetics. Oxford University Press, 2000: 231–264.)

Greenfield (1954)	Konigsmark a Weiner (1970)	Hardingová (1984)	Molek. – genetické studie
Type A (Menzelův): AD olivo-ponto-cerebelární atrofie	OPCA I (Menzel) OPCA IV (Schut) Typ 1: FA like Typ 2: cerebelární Typ 3: spastická	ADCA typ (ADCAI) včetně Azorské ataxie	SCAI SCAI SCA2 SCA3/MJD SCA4 SCA5 SCA6
s demencí	OPCA V: demence		
s poruchou zraku	OPCA III: s retinální degenerací	ADCA II: s retinální degenerací	SCA7
s amyotrofií „Special“ (Becker, 1969)		ADCA III: čistě cerebelární, s velmi pozdním začátkem	SCA6 a další
„Variant“ (Eadie, 1975)		ADCA IV: s myoclonem, hluchotou ADCA s esenciálním tremorem Periodická AD ataxie	Episodická ataxie typ 1: s myokymii typ 2: s nystagmem ?
Type B (Holmesův): AR cerebello-olivární degenerace s hypogonadismem	OPCA II (Ficklerova-Winklerova) AR olivo-ponto-cerebelární atrofie	AR cerebelární ataxie	
	OPCA VII (ostatní, např. s velmi pozdním začátkem a demencí)		?
–	–	X-vázaná cerebelární ataxie	?
Sporadická cerebello-olivární degenerace (Marieova)	OPCA VIII	Idiopatická cerebelární ataxie s pozdním začátkem	Inclusion bodypositive SOPCA and MSA
Sporadická olivo-ponto-cerebelární atrofie (Déjerineova-Thomasova)		Type A (Marieova) Type B (s tremorem) Type C (Déjerineova-Thomasova)	

OPCA – olivopontocerebelární ataxie; SCA – spinocerebelární ataxie; ADCA – autosomálně dominantní cerebelární ataxie; FA – Friedreichova ataxie; MJD – Machadova Josephova choroba; SOPCA – sporadická olivopontocerebelární ataxie; MSA – multisystémová atrofie

způsobující afekci iontového kanálu může být příčinou intermitentní či chronicky progredující ataxie stejně jako recesivně dědičná enzymopatie, při které tyto symptomy vznikají v důsledku strádání neurotoxického materiálu anebo jeho prekurzorů.

Znalost kompletní primární struktury DNA otevírá možnost podrobného studia dalších kroků v přenosu genetické informace. Mutace mohou vznikat na různých úrovních – v genech řídících replikaci nukleové kyseliny, ovlivňujících průběh transkripce

i translace, i při překladi genetické informace z mRNA do sekvence aminokyselin. V poslední době se pozornost obrací hlavně ke skupině repeatových chorob a poruchám mitochondriálním.

Přehled současných poznatků o autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxiích

Z molekulárně-genetického hlediska bylo zatím detekováno 29 různých lokusů (plus dva lokusy epizodické ataxie a jeden pro ataxii spastickou), přičemž příčinou SCA1–3 a 6–7, 12, 17 a DRPLA je expanze CAG repeatů, kódujících abnormálně dlouhý polyglutaminový řetězec v jinak normálních genových produktech – část z nich byla označena jako **ataxiny** (5, 6). Jejich exprese probíhá většinou v řadě míst centrálního nervového systému, ale i jiných orgánových soustav. V důsledku prodloužení řetězce ataxinů a ostatních patologicky změněných proteinů dochází ke změně jejich sekundární struktury, s čímž zřejmě souvisí tvorba jaderných, méně často i cytoplasmatických, inkluzí v buňce. U některých ataxinů se předpokládá také patologická interakce s proteiny nukleární matrice. Patogenní mechanismy u těchto chorob zahrnují poškození proteolytického štěpení se vznikem fragmentů obsahujících elongovaný polyglutaminový řetězec a následnou nukleární akumulaci toxických produktů. V důsledku toho dochází k řadě dalších pochodů poškozujících funkci anebo životnost neuronu – apoptotické aktivaci, akumulaci, agregaci a sekvenci dalších proteinů jako například transkripčního faktoru a chaperonů, což vede k dalšímu řetězci patologických metabolických změn. Lokalizaci dosud známých změn u vybraných AD SCA v nervovém systému ukazuje tabulka 3.

Jak již bylo zdůrazněno, ani přes tento pokrok v odkrývání podstaty spinocerebelárních ataxií se diferenciální diagnostika z pohledu klinického neurologa nezjednodušila. Korelace genotyp/fenotyp se stále upřesňuje – velmi snadno lze tento trend sledovat např. na internetových stránkách washingtonské univerzity <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/domatax.html>. Tabulka 4 je překladem aktuálního souhrnu poznatků o nejdůležitějších dalších, částečně rozlišujících symptomech jednotlivých AD SCA. Na první pohled přehled velice užitečný, avšak při delším sledování aktualizací a kontaktu s vlastními pacienty se ukazuje, že praxe je o mnoho složitější. V první řadě je problémem odlišit příznaky pocházející z jiných, získaných chorob pacienta; mnohem obtížnější, ne-li většinou nemožné, odhalit jeho další geneticky vázaná onemocnění, která mohou celkový obraz modifikovat (19).

Tabulka 3. Lokalizace patologických změn v nervovém systému u vybraných autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií

Typ SCA	Mozkové struktury postižené degenerací					
	Centrální nervový systém				Periferní nervový systém	
	Mozek		Mícha			
	obvykle:	méně často:	obvykle:	méně často:	obvykle:	méně často:
AD SCA1	cerebelární kortex, pontinní jádra, dolní oliva, kaudální jádra mozkových nervů	bazální ganglia, thalamus, mozková kůra	zadní provazce, spinocerebelární trakty	pyramidová dráha		
AD SCA2	cerebelární kortex, pontinní jádra, dolní oliva, pontocerebelární vlákna, parapontinní retikulární formace, často substantia nigra	vzácně jádra nervi oculomotori, pallidum, thalamus, nucleus ruber,	zadní provazce, spinocerebelární trakty	přední rohy míšní		úbytek myelinizovaných vláken bez klinických známek neuropatie
AD SCA3	pontinní jádra, substantia nigra globus pallidus, ncl. subthalamicus, ncl. dentatus, kraniální jádra mozkových nervů, přední rohy míšní, pontocerebelární, pallidothalamická, dentatorubrální vlákna	cerebelární kortex, dolní oliva	Clarkeovo jádro, spinocerebelární trakty		myelinizovaná i nemyelinizovaná vlákna senzitivních i motorických nervů	
AD SCA6	cerebelární kortex, dolní oliva, kaudální jádra mozkových nervů			pyramidová dráha		
AD SCA7	olivocerebelární trakt, eferentní cerebelární dráhy, vermis cerebelli, oliva inferior, retinální degenerace	cerebelární kortex, nucleus dentatus, substantia nigra		spinocerebelární trakty		

Podle: Koeppen AH. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. Cerebellum. 2005; 4(1): 62–73.

Ishikawa K, Owada K, Ishida K, Fujigasaki H, Shun Li M, et al. Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells. Neurology. 2001; 56: 1753–1756.

Koyano S, Uchiyama T, Fujigasaki H, Nakamura A, Yagashita S, Iwabuchi K. Neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2: triple-labeling immunofluorescent study. Neurosci Lett. 1999; 273: 117–120.

De Michele G, Coppola G, Coccia S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? J Neurol. 2004 Aug; 251(8): 913–922.

Tsuchiya K, Oda T, Yoshida M, Sasaki H, Haga C, Okino H, Tominaga I, Matsui K, Akiyama H, Hashizume Y. Degeneration of the inferior olive in spinocerebellar ataxia 6 may depend on disease duration: report of two autopsy cases and statistical analysis of autopsy cases reported to date. Neuropathology. 2005; 25(2): 125–135.

Tabulka 4. Symptomatika vybraných autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií

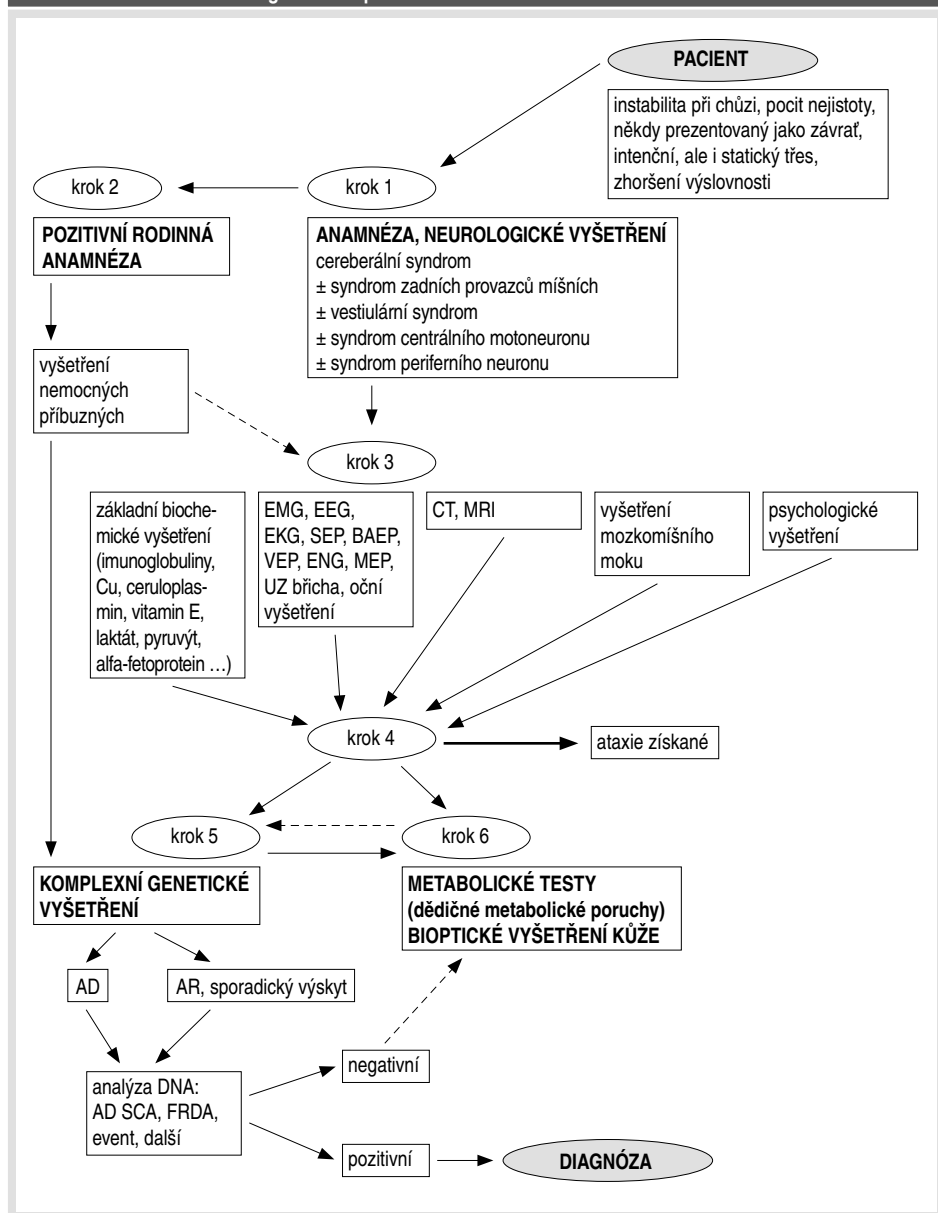
<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/domatax.html>:

Dominantní spinocerebelární ataxie (SCA): Diferenciální diagnostika

- Dominantní SCA syndromy mají řadu překrývajících se symptomů: z klinického pohledu jsou obtížně rozlišitelné
- Běžné příznaky všech: ataktická chůze, dysartrie
- Příznaky u některých ataxií: oční choroby; extrapyramidové; postižení periferního nervu; deteriorace intelektu; křeče
- Příznaky s určitou prediktivní hodnotou pro specifické genové defekty
 - SCA: Klinické syndromy
 - SCA1: Hypermetrické sakády; zvýšené šlachosvalové reflexy; exekutivní dysfunkce; evokované motorické potenciály s prodlouženým časem vedení; OPCA
 - SCA2: Pomalé sakády; parkinsonismus; myoklonus nebo akční tremor; atrofie pontu (OPCA); Kuba
 - SCA3/Machado-Joseph: Nystagmus provokovaný pohledem; nápadná spasticita; polyneuropatie; Brazílie & Portugalsko
 - SCA4: Cerebelární syndrom; senzitivní neuropatie; pozitivní pyramidové jevy
 - SCA5: „Čistý“ cerebelární syndrom; bulbární symptomy; časný začátek; pomalá progresse
 - SCA6: „Čistý“ cerebelární syndrom; nemá rodinná anamnéza; pozdní začátek > 50
 - SCA7: Pigmentová retinopatie; porucha sluchu; začátek v 1. dekádě
 - SCA8: Cerebelární syndrom; později spasticita; mírná senzitivní neuropatie
 - SCA10: „Čistý“ cerebelární syndrom ± křeče, komplexní parciální; Mexiko
 - SCA11: „Čistý“ cerebelární syndrom; hyperreflexie; benigní průběh
 - SCA12: Tremor (dříve na horních končetinách); hyperreflexie; demence; kortikální & cerebelární atrofie
 - SCA13: Začátek v časném dětství; mentální retardace
 - SCA14: Ataxie; myoklonus (časně začínající); zhoršování kognice
 - SCA15: „Čistý“ cerebelární syndrom; pomalá progresse
 - SCA16: Tremor hlavy a rukou
 - SCA17: Dysfagie; intelektuální deteriorace; absence křečí; extrapyramidové symptomy
 - SCA18: Svalová atrofie; senzitivní deficit
 - SCA19: Poruchy kognice středního stupně; myoklonus
 - SCA20: Palatální tremor; dysfonie
 - SCA21: Extrapyramidové příznaky
 - SCA22: „Čistý“ cerebelární syndrom; pomalá progresse; hyporeflexie
 - SCA23: Ataxie; senzitivní deficit; pozitivní pyramidové jevy
 - SCA25: Senzitivní neuropatie; těžká mozečková atrofie
 - SCA26: „Čistý“ cerebelární syndrom
 - SCA27: Tremor; dyskinézy; psychiatrické epizody
 - SCA28: Oftalmoplegie
 - DRPLA: Myoklonus & epilepsie (začátek před 20. rokem); choreoatetóza, demence, psychóza (začátek po 20. roce); OPCA

POZNÁMKA: Ataxie Friedreichova se může manifestovat jako chronická idiopatická ataxie s pozdním začátkem

Schéma 2. Diferenciální diagnostika spinocerebelárních ataxií



Racionální diferenciální diagnostika spinocerebelárních ataxií

Diferenciální diagnostika autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií v běžné neurologické praxi je obtížným, nicméně neřešitelným úkolem (20).

Prvním závazným krokem je **podrobné odebrání rodinné anamnézy**, v případě pochyb ne pouze od pacienta, ale i od jeho příbuzných. Setkali jsme se s případy, kdy byli pacienti zcela nevině řadu let okolím podezříváni z alkoholismu, stejně jako se zapíráním onemocnění u příbuzných z předchozích generací, protože si někdo z blízkých příbuzných nepřál, aby „neštěstí“ dalších rodinných příslušníků bylo připisováno určité osobě. Tyto situace by jistě byly vhodné pro psychologický, event. psychiatrický přístup, ovšem pokud s rodinou nenavážeme skutečně blízký až „důvěrný“ vztah, nevznikne ani podezření na zkreslování skutečné situace.

Druhým, pro každého neurologa zcela samozřejmým krokem, je **vyvrazení získané příčiny** obtíží. Jedná se o vyloučení expanzivního procesu, chronické intoxikace, zánětlivého a cévního onemocnění, paraneoplastického procesu, hypothyreoidismu, autoimunitních onemocnění, hypovitaminózy (zejména hypovitaminózy E), poruch intestinálního vstřebávání a dalších včetně anomálií kongenitálních.

Další postup je shrnut v schématu 2. Koordinovaná spolupráce neurologa, klinického genetika, rentgenologa, elektrofyziologa, specialisty na neurometabolická onemocnění a molekulárního genetika může „za příznivých okolností“ přinést výsledek ve formě jasně definované (*v dnešní době na úrovni DNA či enzymatického deficitu*) diagnózy. V opačném případě je třeba pacienta a jeho rodinu dále sledovat s tím, že nové příznaky, manifestace choroby v příbuzenstvu, ale na druhé straně pokrok v diagnostických možnostech umožní v budoucnu

jasnou diagnózu. Příkladem toho může být například FXTAS (syndrom premutace fragilního X chromozómu s tremorem/ataxií) (7, 10), který je diskutován v článku „Autosomálně recesivní a X-vázané spinocerebelární ataxie“.

V České republice bylo zatím diagnostikováno 46 pacientů s autosomálně dominantní spinocerebelární ataxií. Nejčastějším typem je SCA2 (v 36 případech z 12 rodin), SCA1 (v 9 případech z 5 rodin), známe pouze 1 pacienta s SCA7, který je navíc prvním nositelem mutace v rodině, což je u tohoto typu onemocnění (repeatové choroby) velmi vzácné (1). Zatím není jasné, proč se blížíme nejvíce situaci v severní Itálii a Indii (viz schéma 3), avšak lze předpokládat, že s rozšířením všeobecného povědomí o těchto chorobách, zejména v zavedených specializovaných extrapyramidových poradnách (viz tabulka 1–3), se bude situace měnit (2, 3, 17, 18).

Závěr

Pokrok v molekulární biologii umožnil v posledních letech diagnostikovat některé autosomálně recesivně dědičné hereditární ataxie a velkou část ataxií autosomálně dominantně dědičných, které nelze dosud na jiné úrovni verifikovat.

Stanovení diagnózy i neléčitelného onemocnění má v první řadě efekt pro pacienta, který se většinou po mnoha letech často nepříjemného opakování vyšetřování, hledání a bezradnosti ohledně dalšího osudu, dočká jasněho verdiktu. Praxe v oblasti spinocerebelárních ataxií ukazuje, že se pacienti psychicky zklidní a jsou schopni mnohem intenzivněji spolupracovat v symptomatické terapii – týká se zejména rehabilitace, která je celosvětově uznávána za zatím jedinou možnost jak prolongovat mobilitu pacienta. Dalším efektem stanovení diagnózy je pak otázka finanční – exaktní určení diagnózy znamená snížení výdajů na další a další pomocná vyšetření, která by samozřejmě byla u pacientů s nejasnou diagnózou indikována ve snaze zjistit etiologii obtíží. Jen pro názornost – při současném bodovém systému odpovídá celý blok molekulárně-genetického vyšetření SCA zhruba dvěma magnetickým rezonancím mozku a míchy s kontrastem.

V DNA diagnostice preferujeme na základě vlastní praxe i prezentovaných zkušeností zahraničních vyšetření kompletního bloku AD SCA spolu v kombinaci s ataxií Friedreichovou; u pacientů nad 40 let, event. při specifických MRI příznacích či pozitivní rodinné anamnéze i FXTAS (viz článek Autosomálně recesivní a X vázané spinocerebelární ataxie). K vyšetření je třeba:

1. zaslat žádanku o vyšetření AD SCA + FRDA (event. FXTAS) spolu s 8–10 ml krve pacienta (v EDTA = stejný odběr jako na krevní obraz).

Vhodné přiložit krátký souhrn anamnézy, klinického obrazu a dosud provedených vyšetření či kopie odborných nálezů pacienta. **Adresa:** Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Motol, V úvalu 84, 150 00 Praha 5, Motol (MUDr. Marta Kopečková)

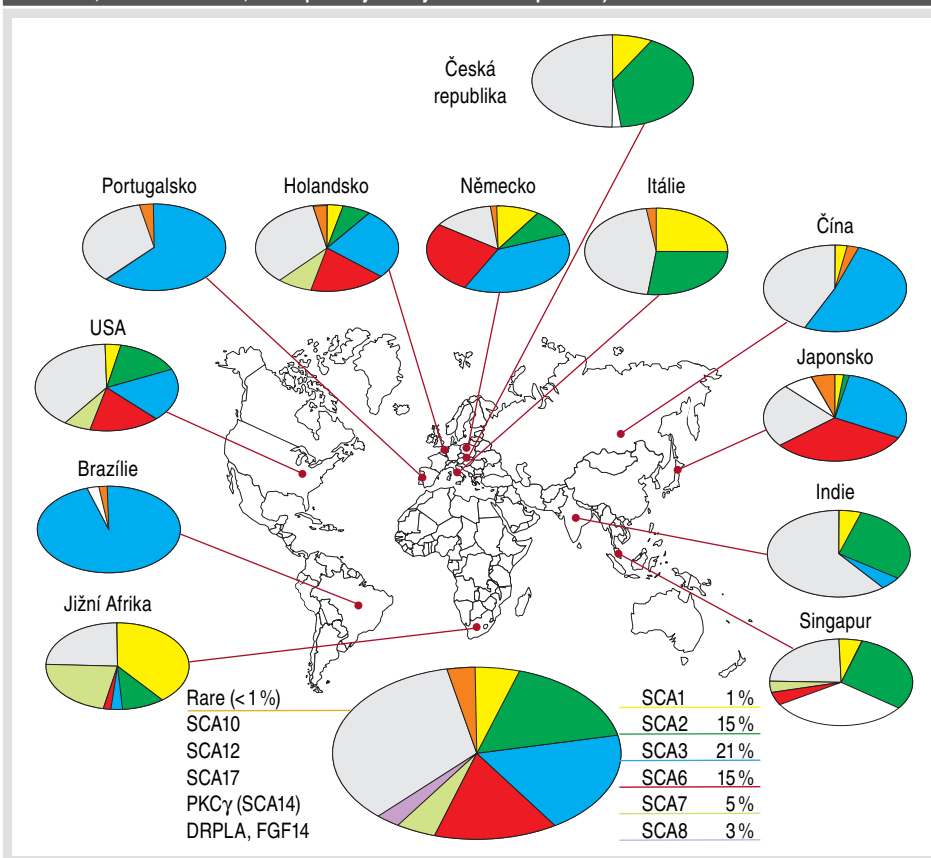
2. dle potřeby konzultovat potřebná vyšetření na adrese alena.zumrova@lfmotol.cuni.cz či telefonu 224 433 350.

Podporováno z VZ FN Motol MZO
0064203-6505.

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84, 150 00 Praha 5-Motol
e-mail: alena.zumrova@lfmotol.cuni.cz

Schéma 3. Přehled výskytu autosomálně dominantních spinocerebelárních ataxií (Hereditary Ataxia Overview, Thomas D Bird, 2005 plus výsledky v České republice)



Literatura

- Bauer P, Kraus J, Matoska V, Brouckova M, Zumrova A, Goetz P. Large de novo expansion of CAG repeats in patient with sporadic spinocerebellar ataxia type 7. *J Neurol* 2004; 251 (8): 1023–1024.
- Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, Fetoni V, Mariotti C, Migone N, Di Donato S, Taroni F. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol* 2004; 61: 727–733.
- Cellini E, Forleo P, Nacmias B, Tedde A, Bagnoli S, Piacentini S, Sorbi S. Spinocerebellar ataxia type 17 repeat in patients with Huntington's disease-like and ataxia. *Ann Neurol* 2004; 56(1): 163.
- De Michele G, Coppola G, Coccozza S, Filla A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251 (8): 913–922.
- Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006; 129(6): 1357–1370.
- Fischbeck K. Polyglutamine expansion neurodegenerative disease. *Brain Research Bulletin* 2001; 56: 161–163.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12(3): 278–283.
- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. In: Harding AE, Deufel T (eds) *Advances in Neurology*. Raven Press, New York, 1993: 1–14.
- Ishikawa K, Owada K, Ishida K, Fujigasaki H, Shun Li M, et al. Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells. *Neurology* 2001; 56: 1753–1756.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 869–878.
- Koeppen AH. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum* 2005; 4(1): 62–73.
- Koyano S, Uchiyama T, Fujigasaki H, Nakamura A, Yagashita S, Iwabuchi K. Neuronal intranuclear inclusions in spinocerebellar ataxia type 2: triple-labeling immunofluorescent study. *Neurosci Lett* 1999; 273: 117–120.
- Margolis RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2(5): 447–456.
- Schmahmann DJ, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561–579.
- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291–304.
- Tsuchiya K, Oda T, Yoshida M, Sasaki H, Haga C, Okino H, Tominaga I, Matsui K, Akiyama H, Hashizume Y. Degeneration of the inferior olive in spinocerebellar ataxia 6 may depend on disease duration: report of two autopsy cases and statistical analysis of autopsy cases reported to date. *Neuropathology* 2005; 25(2): 125–135.
- Wu YR, Lee-Chen GJ, Lang AE, Chen CM, Lin HY, Chen ST. Dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia type 1. *Mov Disord* 2004; 19(5): 586–587.
- Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, Rigoni MT, Zuliani L, Mostacciolo ML, Gellera C, Di Donato S, Trevisan CP. Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 275–280.
- Zumrova A, Mazanec R, Vyhnalek M, Krepelova A, Musova Z, Krilova S, Appltova L, Havlovicova M. Concomitancy of mutation in FRDA gene and FMR1 premutation in 58 year-old woman. *NeuroEndocrinol Lett* 2005; 26(1): 71–74.
- Zumrova A. Problems and possibilities in the differential diagnosis of Syndrome Spinocerebellar Ataxia. *NeuroEndocrinol Lett* 2005; 26(2): 98–108.