

Die vielen Gesichter des Fragiles X – assoziierten Tremor/Ataxia Syndroms ***FXTAS***

Dr Iris Trender-Gerhard

*Institut für Neurowissenschaften und Klinische Psychologie,
Universität Düsseldorf &
Institute of Brain Behaviour and Mental Health, University of
Manchester*

Überblick

- **Grundlagen**
- **Klinische Präsentation von FXTAS**
- **Und was dann ... ?**

Grundlagen

Definitionen



- **FMR1 Gen** **Bauanleitung** für die Herstellung des Fragiles X-Mental Retardation-**Protein** (FMRP) → bestimmte Funktion im Körper
- **m(essenger)RNA** **liest & übersetzt** diese Bauanleitung in das FMR-Protein
- **Genmutation** **Schreibfehler** im Gen (*Bauanleitung*)
 - ⇒ 1) Gen **unleserlich** → mRNA kann Gen nicht übersetzen → **≠ Protein**
 - 2) Gen ist noch lesbar ✓ aber der Schreibfehler führt zu einer **fehlerhaften Übersetzung** der Bauanleitung → **”Produktionsfehler”**
- **FXTAS** Fragiles X-assoziiertes Tremor/Ataxie-Syndrom

FXTAS & FXS – Zwei verschiedene Krankheiten

FMR1 Gen: “Einleitung” aus Wiederholung der 3 Buchstaben “CGG”
(CGG-Triplets /repeats)

n x CGG CGG CGG CGG
CGG CGG CGG CGG ...

- ✓ **FX-Syndrom: > 200 x CGG (Vollmutation)** ➔
- ✓ **FXTAS: • 55-200 CGG (Prämutation)** ➔
- **45-54 CGG (Grauzone = intermediär)** ➔
- ✓ **Normale Genlänge: < 44 CGG-Triplets** ➔

Was ist das Problem?

Die **FMR1-Prämuation (PM)** verursacht einen Fehler in der “Übersetzung” der Gen-Information → **Fehlproduktion**

- ▶ **FMR1 Protein (FMRP)** normal /bei längerer CGG-Folge leicht reduziert ↓
 - Wichtig für normale **Entwicklung des Gehirns & Verbindung der Nervenzellen**
- ▶ **Überproduktion von FMR1 m(essenger)RNA + anderer Produkte ↑↑**
 - Anreicherung im Zellkern
 - Bildung von **Einschlußkörperchen in Nervenzellen & anderem Gewebe** im Laufe der Zeit
 - Wichtige **Proteine** werden umgeleitet und stehen somit **nicht mehr für die normale Zellfunktion bereit**

⇒ **toxischer** Effekt auf die Zellfunktion 

- ▶ Mitochondrien = “**Kraftwerk**” der Zelle beeinträchtigt (O₂- und Energie-SW)

↪ **FXTAS**

Einschlußkörperchen – Ursache der FXTAS-Symptome ?

Einschlußkörperchen sind Teil des Krankheitsprozesses und werden im Nervensystem (Gehirn, Nerven & autonomes NS) und in anderen Geweben (Herzmuskel, Speiseröhre, Hoden, Schilddrüse, Nebenniere, Pankreas & Hypophyse) abgelagert

Fragile X-Prämutationen (PM)

- ... sind **häufig** in der Bevölkerung
 - ~1:150 - 200 Frauen
 - ~1:300 - 470 Männer
- ... sind **bei Frauen instabil**
 - **je länger** die mütterliche PM, **desto höher das Risiko**, daß die PM bei Weitervererbung an die **Kinder** zu einer **Vollmutation expandiert** und **FXS** verursacht
- **FraX-PM-assoziierte Erkrankungen**

FraX-PM triggert einen **lebenslangen Prozess**, der zu

 - **neuropsychiatrischen** Symptomen in der Kindheit (Stimmung, Verhalten, ...)
 - Fragiles X-assoziierte primäre ovariale Insuffizienz (**FXPOI**)
= verfrühte Menopause < 40. Lj.
 - **FXTAS** im höheren Alter führen kann

FXTAS – Wissenswertes

- ▶ FXTAS wurde erstmals 2001 von Dr Hagerman beschrieben
- ▶ FXTAS ist eine
 - **später im Leben** (zw. 50.-70. Lj.) beginnende,
 - **langsam fortschreitende** (ev. sub-/akute Verschlechterung mit Stress/ Erkrankungen)
 - **neurodegenerative** Erkrankung
- ▶ **Erkrankungsrisiko** (Penetranz = ob Symptome treten auf) abhängig von
 - **Alter**: Penetranz nimmt mit Alter zu → PM-Männer: 17% zw. 50-60 J., 75% ≥ 80 J.
 - **CGG repeat-Länge**: Hinweise, daß längere CGG-Folge → Symptome früher und stärker ausgeprägt (Tremor, Ataxie, Parkinsonismus, kognitive Defizite)
- ▶ **Nicht jeder Träger einer FX-PM bekommt FXTAS (reduzierte Penetranz)**
 - ca. 40-60 % der Männer und 15-20 % der Frauen >50 J. mit PM erkranken an FXTAS
- ▶ **Frauen** sind **seltener & meist milder** betroffen aufgrund ihres “protektiven” zweiten, normalen X-Chromosoms (Männer XY ↔ Frauen XX)
- ▶ Erkrankungsalter, Symptome zu Beginn und im Verlauf sowie der Gesamtverlauf sind **sehr variabel**

Klinische Präsentation von FXTAS

Charakteristische Symptome bei FXTAS

Hauptsymptome

- **Aktionstremor** **Händezittern** bei gezielten Bewegungen (nach Gegenständen greifen, trinken/essen oder schreiben) > in Ruhe (*oft erstes Symptom*) + ev. Kopftremor
- **Ataxie** **Gestörte Koordination** von Bewegungen:
 - zu Beginn **unsicherer Gang / Stand** → Stürze
 - später Koordination **aller Extremitäten** betroffen

Zusatzsymptome (*ev. weniger prominent, insbes. zu Beginn, nicht bei allen*)

- **Parkinson-Syndrom** (*w > m*) **Steifigkeit & Verlangsamung** des Gehens & Bewegungen, Zittern in Ruhe
mild (⇔ oft Fehldiagnose“(atypischer) Parkinson”)
- **Kognitive Einbußen** (*m > w*)
 - **Gedächtnisprobleme** Probleme mit **Aufmerksamkeit & Konzentration, Verarbeiten von Informationen**, Erinnerung (Kurzzeitgedächtnis)
 - **Exekutive Dysfunktion** Probleme mit **Organisieren** (initiieren, planen & durchführen komplexer Aufgaben; Problemlösen, ‘**multitasking**’)

→ *Entwicklung einer Demenz in ca. 50%*

Typische MRT-Veränderungen bei FXTAS – aber nicht jeder hat sie!

◀ **‘CCS Zeichen’** (erhöhte Signalintensität im Corpus callosum splenium) & **Marklager-
veränderungen**

▶ **‘MCP Zeichen’** (erhöhte
Signalintensität im
Mittleren Cerebellären
Pedunkel) & **Abnahme des
Gehirnvolumens**
(Atrophie), inkl. Kleinhirn

Diagnostische Kriterien für FXTAS

Diagnosekriterien

1 FMR1 Prämutation (*obligat*)

2 Klinische Kriterien

| | |
|-------|--|
| Major | Intentionstremor / Ataxie |
| Minor | Parkinsonismus / Defizite Arbeitsgedächtnis (mod.-deutlich) oder exekutive Dysfunktion |

3 Radiologische Kriterien

| | |
|-------|--|
| Major | MCP sign / CCS sign / intranukleäre Einschlußkörper |
| Minor | Marklagerveränderungen / ↓ Hirnvolumen (mod.-deutlich) |

Diagnostische Kriterien

| | |
|-----------------------|--|
| Definitiv | 1 klinisches + 1 radiologisches Hauptkriterium <i>ODER</i> 1 klinisches Hauptkriterium + intranukleäre Einschlußkörper |
| Wahrscheinlich | 2 klinische Hauptkrit. ODER 1 klinisches Neben- + 1 radiol. Hauptkrit. |
| Möglich | 1 klinisches Haupt- + 1 radiol. Nebenkrit. |

Mögliche weitere Symptome bei FXTAS

- **Neuropathie & neuropathische Schmerzen**
 - Gestörte Nervenleitung resultierend in **Taubheitsgefühl/ Kribbeln in Beinen > Armen**
 - häufig; Beginn oft vor Tremor & Gleichgewichtsproblemen
- **Autonome Dysfunktion**
 - Blasen- & Verdauungsprobleme, Impotenz
 - Orthostatische Hypotension (= Blutdruckabfall beim Aufstehen → Benommenheit, Schwindel, Ohnmacht)
- **Stimmungs- & Persönlichkeitsveränderungen**
 - **Stimmungsschwankungen/Depression ***, **Angststörung ***, Motivationsverlust
 - sozialer Rückzug, Verhaltensänderungen, **Reizbarkeit/ emotionale Ausbrüche**, rigides Denken
- **Probleme mit Sprechen & Schlucken**
- **Schwäche der Beine**
- **Epileptische Anfälle** (selten)

*= häufiger bei Frauen

Mögliche weitere Symptome bei FXTAS

- **Bluthochdruck**
- **Schilddrüsendysfunktion*** (v.a. Unterfunktion)
- **Herzprobleme** (z.B. Rhythmusstörungen)
- **Fibromyalgie ***
- **Migräne ***
- **Schlafstörung** Restless legs-Syndrom
- **Schlafapnoe** unterbrochene, irreguläre Atmung während des Schlafes
- **Autoimmunerkrankungen*** (Schilddrüse, Reizdarm, rheumatoide Arthritis, Raynaud-Syndrom, Sjögren-Syndrom, System. Lupus SLE)

***= häufiger bei Frauen**

klinische Überlappung mit Prämutationsträgern ohne FXTAS!

→ FragX-Prämutations-Spektrum (FXTAS = "Spitze des Eisbergs")

Wie wirken sich diese Probleme aus?

- **Stürze & Verletzungen → Verlust der Mobilität**
 - **Verlust von Fähigkeiten wie Autofahren**
 - **Zunehmende Schwierigkeiten bei Aktivitäten des täglichen Lebens**
wie Essen, Ankleiden, Waschen
 - **Sprechen wird undeutlich**
 - **Schwierigkeiten mit dem Schlucken**
 - Gewichtsverlust
 - Lungenentzündungen durch Aspiration
 - **Verlust der Selbständigkeit**
 - **Frustration & gedrückte Stimmung**
- ➡ Massive Beeinträchtigung der Gesundheit & Lebensqualität von Patienten & ihrer Familien**

Was können wir tun? Klinisches Management bei FXTAS

Derzeit haben wir noch keine FXTAS-spezifische
Therapie oder gar Heilung
&
es gibt keine “One-fits-all” (1-für-Alle) Lösung

Das klinische Management von FXTAS ist **komplex** und bedarf '**team work**' (*multidisziplinärer Ansatz*)!

▶ **Anpassung des Lebensstils = beste Prävention**

- Vermeidung von Toxinen (z.B. Alkohol, Rauchen, Drogenmissbrauch)
- **Regelmäßiger Sport (3x/Woche für 60 Min.)**
Gesund leben und essen &
Streß reduzieren ... ☯
Geistig fit bleiben
Positive Lebenseinstellung >> Resilienz
- ✓ Vorbeugung von Bluthochdruck, Herzerkrankungen, Diabetes, Osteoporose
(wichtig bei Frauen mit FXPOI) & Fehlernährung

Das klinische Management von FXTAS ist **komplex** und bedarf '**team work**' (*multidisziplinärer Ansatz*)!

▶ **Behandlung anderer therapierbarer (!) Erkrankungen**

- Schilddrüsendysfunktion, insbes. Unterfunktion (jährlicher Check-up weiblicher Genträger >50. Lj., falls auffällig)
- Vitamin D- (+ Calcium), B6- & B12-, Folsäure-Mangel
- Vaskuläre Risikofaktoren: Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen
- Herzerkrankungen (z.B. Arrhythmie)
- Schlafapnoe

⇒ ▼ **Risiko** FXTAS-assoziiierter Erkrankungen wie kognitivem Abbau und Polyneuropathie

Symptomatische Behandlung bei FXTAS

| | |
|---|---|
| Tremor | β-Blocker (Propranolol), Primidone*, Clonazepam*, Antiepileptika (Topiramat*, Levetiracetam, Gabapentin), Botulinumtoxin, ?Tiefenhirnstimulation (gemischte Ergebnisse: Verbesserung Tremor, aber ev. Zunahme von Ataxie, Sprechstörung) |
| Ataxie | Amantadine, Riluzol, Varenicline, ?Buspirone |
| Parkinson | Dopaminergika (L-dopa, Pramipexol) (<i>langsam, steif>Ruhetremor</i>) |
| Neuropathische &zentrale Schmerzen | Antiepileptika (Gabapentin, <i>Pregabalin</i> Carbamazepin), Duloxetin , Mirtazapin , Lidocain- Pflaster, Amitriptylin |
| Depression /Reiz- barkeit, Ausbrüche | SSRIs/SNRIs (Citalopram/ Mirtazapin , Duloxetin, Venlafaxin), <i>bei st. Agitierheit/Reizbarkeit: niedrigpotente/atypische Neuro- leptika (z.B. Sulpirid, Quetiapin)</i> |
| Angststörung | SSRIs/SNRIs , <i>Pregabalin</i> , β-Blocker , Venlafaxin |
| Zwangsstörungen | SSRIs/SNRIs , Clomipramin |

* = *Vorsicht bei Älteren, Dosis halbieren*

Symptomatische Behandlung bei FXTAS

Schlafstörungen

Mirtazapin, Melatonin, (Zopiclon, Amitriptylin)

Orthostatische

Hypotension

- Salz- & Flüssigkeitszufuhr erhöhen
- kleinere Mahlzeiten, dafür häufiger
- Stützstrümpfe
- Fludrocortison, Midodrin

Kognitive

Störungen

- Behandlung von Depression & Angst
- positiven Einfluß auf kognitive Funktion
- ?Memantine (Studie: ?Verbesserung des verbalen Gedächtnisses)
- Cholinesterasehemmer (z.B. Donepezil)
 - Frühstadium, vorübergehende Besserung von Alertheit, Kurzzeitgedächtnis & Lebensqualität

Was bei der Behandlung von FXTAS zu beachten ist ...

- ✓ Wir können **viele Aspekte** von FXTAS behandeln/verbessern, wenn auch oft nicht vollständig (Kompromiss)
- ✓ Es braucht Zeit & Geduld, die für den Einzelnen **passende** (Kombination an) **Medikation & Dosis** zu finden
- ✓ Wir müssen uns auf die Probleme **fokussieren**, die für diese Person am wichtigsten sind
- ✓ Während ein Medikament ein Symptom **verbessert**, kann es eventuell gleichzeitig zur Verschlechterung anderer Symptome führen
- ✓ Wir müssen als Team **zusammenarbeiten**, um das richtige **Gleichgewicht zu finden**

Und nicht zu vergessen ...

(Lebens)Begleitende Maßnahmen

- **Physiotherapie**
 - Wie Gleichgewichts- und Gangproblemen kompensieren?
= **Sturzprävention + Selbstvertrauen stärken**
 - **Aufklärung** von Patient & Angehörigen über Umgang mit den Symptomen
 - Versorgung mit passenden Gehhilfen
 - **regelmäßige**, individuell angepasste **Übungen** (5x/Woche für 30 min)
- **Ergotherapie**
 - **Kompensatorische Hilfen** (z.B. Besteck), Handgelenksgewichte, spezielle PC-Maus, **Anpassung** der Alltagsaktivitäten & sowie der häuslichen Umgebung
- **Logopädie** (Sprechen & Schlucken)
- **Diätberatung**
- **Sozialdienst**
 - Beratung bzgl. finanzieller Aspekte wie Grad der Behinderung, Pflegegrad
- **Psychologische Beratung** oder **Kognitive Verhaltenstherapie**
- **Genetische Beratung**
- **Unterstützung** von Seiten der **Interessengemeinschaft Fragiles-X** für Patienten & Familien >>> **www.frax.de**

Ausblick

- ▶ **Allopregnanolon** (Natürliches Neurosteroid und GABA- A-Rezeptor-Agonist)
 - - Stimuliert **Regeneration der Nervenzellen** und **normalisiert das neuronale Netzwerk**
 - verbesserte die Motorik im Mausmodell
 - **Verbessert Allopregnanolon die kognitive und motorische Funktion beim Menschen?**
- **Studie mit 6 männlichen FXTAS-Patienten** (ohne Kontrollgruppe, ohne Placebo), wöchentliche Allopregnanolon-Infusionen über 12 Wochen, Dez 2015 – Juli 2017 (Dr Hagerman)
 - ♦ **Ergebnis**
 - **Signifikante Veränderungen des Hirnstoffwechsels** (GABA-Metabolismus, oxidativer Stress, und mitochondrial) *Napoli et al., 2018*)
 - **Mögliche Besserung kognitiver Funktionen**
 - Keine Besserung von Tremor und Koordinationsstörung (Ataxie) (*Wang et al., 2017*)
 - ♦ **Fazit**
 - größere Studie, placebo-kontrolliert, gute Messmethoden (Biomarker)** notwendig, um prüfen zu können, ob Allopregnanolon kognitive Defizite verbessern kann

► Gentherapie

- **'gene silencing'** mit sog. Oligonukleotiden, um die Übersetzung der **toxischen m(essenger)RNA und die Produktion deren Produkte zu hemmen/reduzieren**
! Problem bei FXTAS: 'gene silencing' → Reduktion des FMR1-Proteins → FXS
- **'genome editing'** = Herausschneiden bestimmter Genabschnitte → CGG repeats ↓/∅
*mit Hilfe von CRISPR /Cas9 (clustred regulatory interspaced short palindromic repeat)/
CRISPR-associated 9 → Normalisierung der Gen-Übersetzung → Vermeidung aller Probleme*

→ *noch experimentell*

► Tiefenhirnstimulation (Hirnschrittmacher)

- Zielsymptom: Tremor, Zielort: Thalamus (ViM)
- gemischte Ergebnisse (Fallberichte):
temporäre/lang anhaltende Besserung von Tremor +/- Ataxie,
aber ev. Zunahme von Ataxie und Sprechstörung

Fazit: Geeigneter Zielort finden, ein-/beidseitige Stimulation?, welche Patienten geeignet?

'Take home message'

- FXTAS ist **langsam voranschreitend**, beginnt gewöhnlich in **höherem Alter** & ist sehr **variabel** in der klinischen Präsentation
- **Nicht jede*r** Prämutationsträger*in entwickelt **FXTAS**
- Es ist wichtig für Patienten & Familien die **korrekte Diagnose** zu stellen, um zum **richtigen Zeitpunkt** die **passende Hilfe** zu bekommen
- **Rat suchen & Hilfe annehmen**
- **Sie** können **aktiv** etwas dagegen tun & ...
- **... wir wollen** mit Rat & Tat **helfen**, die verschiedenen Probleme, die im Laufe der Zeit auftreten, zu bewältigen

Neue Ambulanz für FXTAS

- Wo?** **Institut für Bewegungsstörungen und Neuromodulation** an der Uniklinik Düsseldorf
- Wann?** Jeden Dienstagvormittag
- Wer?** *Dr. Iris Trender-Gerhard*, Neurologin mit Schwerpunkt genetische Formen der Bewegungsstörungen und Neurodegeneration
- Kontakt
iris.trender-gerhard@med.uni-duesseldorf.de
Terminvereinbarung unter 0211-81 16756 (Sekretariat)
- In enger Kollaboration mit den Kollegen der Humangenetik sowie der Neurochirurgie (Zentrum für Tiefenhirnstimulation)

& ich freue mich auf eine gute Zusammenarbeit mit der Interessengemeinschaft Fragiles X

denn ...



VIA BAURO.COM

Teamwork ist mehr
als die bloße
Summe unserer
vereinten Kräfte ...

