

# Fragiles X-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom

**Das fragile X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine 2001 erstmals beschriebene und daher aktuell noch unterdiagnostizierte neurodegenerative Erkrankung. Die überwiegend männlichen Patienten erkranken im mittleren Lebensalter und sind Träger einer Prämutation im *FMR1*-Gen. Klinisch imponieren zunächst meist Intentionstremor und Gangataxie sowie milde kognitive Störungen. Die rechtzeitige Diagnosestellung ermöglicht eine genetische Beratung der Patienten und eine symptomatische Therapie.**

## Kasuistik

Ein 54-jähriger Patient stellte sich mit einer seit 2 Jahren progredienten Gangunsicherheit, einer Konzentrations- und Gedächtnisstörung sowie einer nächtlichen Inkontinenz vor. Im Untersuchungsbefund imponierten eine beidseits sakkadierte Blickfolge sowie eine beidseits gestörte Fixationssuppression des vestibulookulären Reflexes. Weiterhin fanden sich eine Stand- und Gangataxie und eine geringer ausgeprägte Extremitätenataxie. Die neuropsychologische Testung zeigte eine Aufmerksamkeitsstörung, eine anterograde Gedächtnisstörung für sprachliche Inhalte sowie eine erhöhte Interferenzanfälligkeit. Die weiterführende Diagnostik inklusive erweiterter Labor-, Liquor-, Erreger- und Autoimmunodiagnostik sowie elektrophysiologischer Untersuchungen (Neurographie, EMG) blieb unauffällig. In der MRT kamen eine Erweiterung des Ventrikelsystems, eine zerebelläre Atrophie sowie

flächige T<sub>2</sub>-hyperintense Signalveränderungen des periventrikulären Marklagers und T<sub>2</sub>-hyperintense Signalveränderungen im Pons und im Kleinhirnschenkel zur Darstellung (■ **Abb. 1**).

Der 55-jährige Bruder des Patienten entwickelte seit seinem 50. Lebensjahr eine zunehmende Antriebslosigkeit mit vollständigem Rückzug aus dem sozialen Leben. Es traten wiederholt Synkopen auf, ohne dass sich differenzialdiagnostisch Hinweise auf eine epileptische Genese ergaben. Ein EEG zeigte eine leichte Allgemeinveränderung, jedoch keine Erregbarkeitssteigerung. In einer MRT kamen neben einem deutlich erweiterten Ventrikelsystem periventrikuläre konfluierende T<sub>2</sub>-Hyperintensitäten sowie T<sub>2</sub>-Hyperintensitäten im Pons zur Darstellung. Aufgrund anamnestischer Hinweise auf eine Alkoholkrankheit wurde ein Wernicke-Korsakow-Syndrom diagnostiziert. Ein Jahr später fand sich in einer neurologischen Untersuchung eine beidseits sakkadierte Blickfolge sowie eine Stand- und Gangataxie. Die neuropsychologische Untersuchung ergab eine deutliche Einschränkung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen sowie eine Störung exekutiver Funktionen. Es wurde eine Demenz unklarer Genese diagnostiziert.

Zusammenfassend litten beide Brüder an einem progredienten zerebellären Syndrom, kognitiven Störungen und einer autonomen Funktionsstörung (Harninkontinenz, orthostatische Hypotension). Eine genetische Testung ergab für beide Brüder einen *FMR1*-Prämutationsstatus.

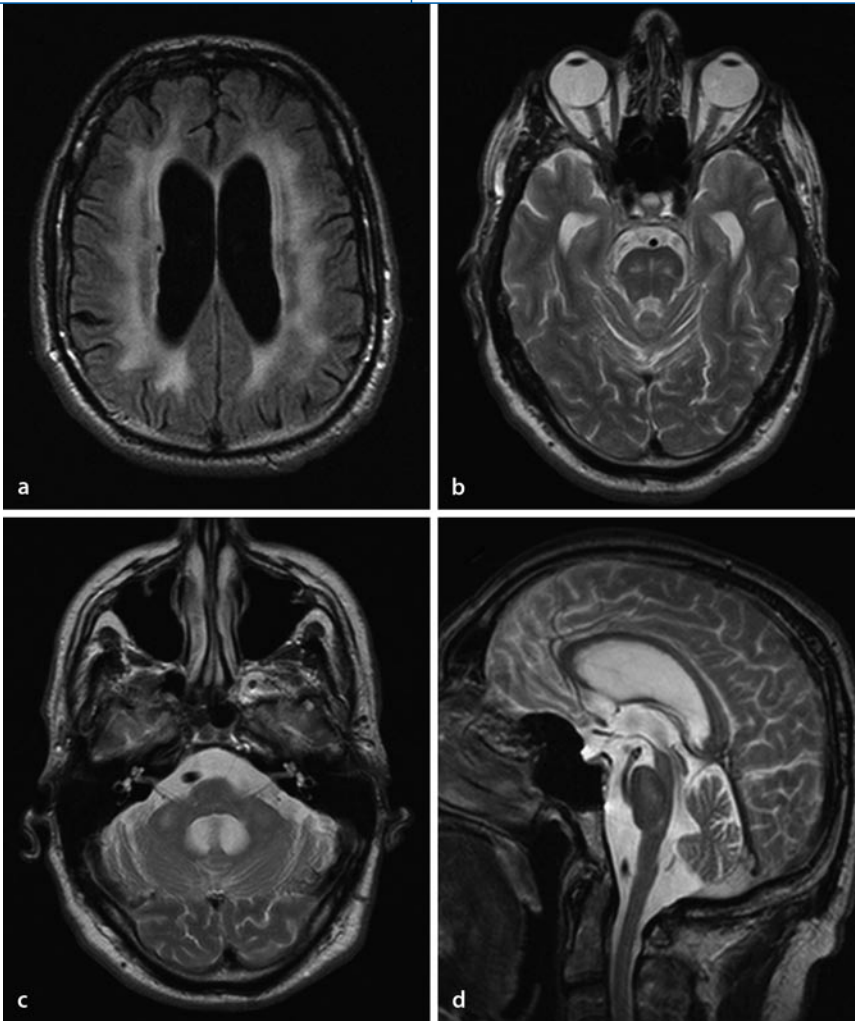
## Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko, an FXTAS zu erkranken, liegt für Männer bei 1:3000 bis 1:6000 [21]. Die Penetranz steigt dabei mit zunehmendem Alter und liegt bei männlichen Prämutationsträgern über 60 Jahre bei ca. 38% und bei den über 80-jährigen Prämutationsträgern bei 75% [20]. In einer Populationsstudie an 275 Männern mit spät beginnender zerebellärer Ataxie waren 4,2% an FXTAS erkrankt [7].

Bei Frauen tritt das FXTAS wesentlich seltener und dann in milderer Ausprägung auf. In einer aktuellen Studie waren nur 4,5% der Frauen mit einer *FMR1*-Prämutation an einem FXTAS erkrankt [8]. Die im Vergleich zu männlichen Prämutationsträgern geringere Penetranz basiert wahrscheinlich auf einer protektiven Wirkung des zweiten X-Chromosoms sowie zusätzlichen Umweltfaktoren [3, 25]. Darüber hinaus erkrankten weibliche Prämutationsträgerinnen in ca. 20% an einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz („premature ovarian failure“, POF) [28], d. h. einem Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr.

## Klinik

Zu den Hauptsymptomen des FXTAS zählen ein progredientes zerebelläres Syndrom, ein meist mildes hypokinetisch-rigides Syndrom, autonome Dysfunktion, Polyneuropathie sowie kognitive und psychiatrische Störungen. Das Erkrankungsalter korreliert mit der Anzahl CGG-Repeats [29] und liegt in verschiedenen Studien im Mittel zwischen



**Abb. 1** ▲ MRT-Befund bei fragilem X-assoziiertem Tremor-/Ataxie-Syndrom. **a** FLAIR-Wichtung, **b, c, d** T2-Wichtung. Es kommen flächige hyperintense Signalveränderungen im periventriculären Marklager (**a**) sowie hyperintense Signalveränderungen im Pons (**b**) und in den Kleinhirnschenkeln (**c**, MCP-Zeichen) zur Darstellung. Weiterhin findet sich eine generalisierte Atrophie mit Betonung des Hirnstamm und des Kleinhirns, einem ausgedünnten, hyperintensiven Corpus callosum und einem erweiterten Ventrikelsystems (**a, b, c, d**)

60,6 Jahren (Range 38–81) [24] und 62,6 Jahren (Range 39–78) [29].

Insbesondere zu Beginn der Erkrankung können sehr unterschiedliche Symptome im Vordergrund der klinischen Präsentation stehen [19]. Die klinische Heterogenität wird auch anhand der unterschiedlichen Symptomatik der oben beschriebenen FXTAS-Brüder deutlich. Bei der Mehrzahl der Patienten werden initial sehr unterschiedliche Diagnosen gestellt, v.a. Tremores, Ataxien, Parkinson-Syndrome, demenzielle Syndrome und psychiatrische Erkrankungen [17]. Die in der Studie untersuchten 56 Patienten erhielten insgesamt 98 Diagnosen, ohne dass zunächst ein Zusammenhang mit der *FMR1*-Prämutation erkannt wurde. Im Verlauf der Erkrankung treten bei der

Mehrzahl der Patienten jedoch weitere für das FTXAS typische Symptome hinzu, sodass sich ein charakteristischeres klinisches Gesamtbild entwickelt. Daten zur Lebenserwartung nach Auftreten erster motorischer Symptome sind sehr variabel und liegen zwischen 5 und 25 Jahren [24]. Es konnte eine hochgradige negative Korrelation zwischen der Anzahl der CGG-Repeats und dem Sterbealter nachgewiesen werden, d.h. für Patienten mit hoher CGG-Repeatanzahl besteht eine geringere Lebenserwartung [10].

### Motorische Symptome

Zu den führenden motorischen Symptomen zählen ein Intentionstremor und eine Gang- und Standataxie. Im weiteren

Verlauf können Extremitätenataxie, Dysarthrie sowie ein mildes hypokinetisch-rigides Syndrom mit Ruhetremor, Bradykinese, Rigor und Hypomimie hinzutreten [15, 19]. Die häufig präsente Gangstörung ist somit durch die zerebelläre Ataxie, das hypokinetisch-rigide Syndrom und die Polyneuropathie (s. unten) in der Regel multifaktoriell bedingt. Bei erkrankten Männern korreliert die Anzahl der CGG-Repeats mit dem Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung durch Tremor, Ataxie und hypokinetisch-rigides Syndroms. Für Frauen wurde lediglich eine Assoziation mit dem Schweregrad der Ataxie nachgewiesen [23].

### Autonome Dysfunktion

Mehr als die Hälfte der Patienten leidet zusätzlich an einer orthostatischen Hypotension, Impotenz oder Urin- und Stuhlinkontinenz [19]. Das Auftreten einer solchen autonomen Dysfunktion in Kombination mit zerebellären Symptomen und einem hypokinetisch-rigidem Syndrom legt die Differenzialdiagnose einer Multisystematrophie (MSA) nahe. Tatsächlich war in einer Studie mit 507 MSA-Patienten die Frequenz der *FMR1*-Prämutationsträger in der MSA-C-Subgruppe mit 3,95% gegenüber der Kontrollgruppe (0,16%) deutlich erhöht [22].

### Kognitive Störungen und psychiatrische Symptome

Kognitive Defizite treten sehr häufig auf und sind in der Regel bereits bei der Erstmanifestation motorischer Symptome nachweisbar. Im Vordergrund stehen zu meist ein dysexekutives Syndrom mit erhöhter Distraktibilität und Disinhibition sowie Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisstörungen [5]. Im weiteren Verlauf ist das Langzeitgedächtnis ebenfalls betroffen, möglicherweise auch, da die Expression der toxischen *FMR1*-mRNA und die Anzahl der intranukleären Einschlusskörperchen in hippokampalen Neuronen am höchsten ist [10]. Die Patienten leiden weiterhin häufig an Angststörungen und Depressionen. In fortgeschrittenen Stadien besteht das klinische Bild einer frontalen subkortikalen Demenz [1].

C. Finke · R. Horváth · E. Holinski-Feder · C.J. Ploner

### Fragiles X-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom

#### Zusammenfassung

Das fragile X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine kürzlich erstmals beschriebene neurodegenerative Erkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen (Männer > Frauen) mit einer Prämutation des *FMR1*-Gens betrifft. Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise nach dem 50. Lebensjahr, wobei das Lebenszeitrisiko, an FXTAS zu erkranken, für Männer bei 1:3000 bis 1:6000 liegt. Klinisch stehen eine progrediente Gangataxie und ein zerebellärer Tremor im Vordergrund, die mit kognitiven Defiziten, Polyneuropathie und autonomer Dysfunktion assoziiert sind. Die Diagnose wird in der Zusammenschau des klinischen Bildes, der zerebralen Bildgebung und der genetischen Diagnostik gestellt. Aufgrund des noch gerin-

gen Bekanntheitsgrades und des variablen klinischen Erscheinungsbildes ist das FXTAS derzeit noch unterdiagnostiziert. Die Sicherung der Diagnose ist dennoch von herausragender Bedeutung für die genetische Beratung der Patienten, da deren Nachkommen ein hohes Risiko für die Erkrankung an einem fragilen X-Syndrom, einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz oder einem FXTAS tragen. Darüber hinaus sind zahlreiche Symptome des FXTAS einer symptomatischen Therapie zugänglich.

#### Schlüsselwörter

Fragiles X-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom · FXTAS · Fragiles X-Syndrom · Ataxie · Tremor

### Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome

#### Summary

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a recently characterized adult-onset neurodegenerative disorder affecting both male and female (male > female) carriers of premutation CGG repeat expansions of the *FMR1* gene. Onset typically occurs after the age of 50 years with a lifetime risk of FXTAS in males of about 1 in 3,000–6,000. Core features include progressive gait ataxia and cerebellar tremor with associated features of cognitive deficits, peripheral neuropathy and dysautonomia. The diagnosis of FXTAS is established based on clinical presentation, cerebral imaging and genetic testing. Due to

the still low level of awareness of FXTAS and its variable clinical picture FXTAS is substantially underdiagnosed. However, confirming the diagnosis is essential for genetic counseling of the patients as the offspring are at risk for fragile X syndrome, premature ovarian insufficiency (POI) or FXTAS. Furthermore, many features of FXTAS can be treated symptomatically.

#### Keywords

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome · FXTAS · Fragile X syndrome · Ataxia · Tremor

## Polyneuropathie

Bei der Mehrzahl der Patienten bestehen polyneuropathische Symptome, die in Einzelfällen sogar die initiale Krankheitsmanifestation darstellen können [13]. Nahezu ein Drittel der weiblichen Prämutationsträgerinnen leidet an sensiblen Defiziten der unteren Extremitäten [8]. Klinisch imponieren abgeschwächte oder aufgehobene Muskeleigenreflexe, eine distal betonte Hypästhesie und Pallhypästhesie sowie Parästhesien und Schmerzen der unteren Extremitäten [15, 19]. Männliche Prämutationsträger wiesen in einer Studie im Vergleich zu Kontrollen ein signifikant höheres Defizit auf einer Neuropathie-Skala auf. Der Schweregrad der Polyneuropathie korrelierte dabei mit der CGG-Repeat-Länge [2]. Eine aktuelle elektrophysiologische Studie wies für Patienten mit FXTAS eine axonale und demyelinisierende sensomotorische Polyneuropathie nach [26].

## Hormonelle Störungen

Aktuelle Studien weisen auf zusätzliche hormonelle Störungen beim FXTAS hin. Bei Männern wurde ein Testosteronmangel nachgewiesen, der u.a. zu Adynamie und kognitive Störungen führen kann [12]. Frauen mit der *FMR1*-Prämutation leiden zu 17%, an FXTAS erkrankte Frauen sogar zu 50% an einer Hypothyreose [8].

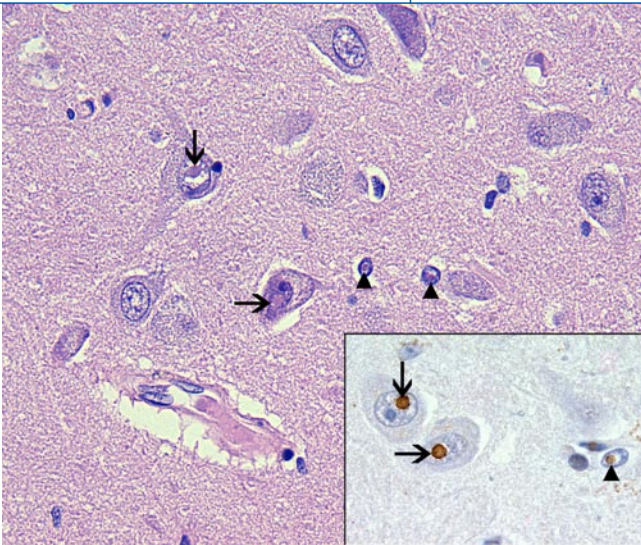
## Kardiovaskuläre Symptome

In einer aktuellen Studie an 20 Patienten mit definitivem FXTAS wurde bei 55% der Patienten eine Herzinsuffizienz und bei 50% ein arterieller Hypertonus nachgewiesen [19]. In einer Stichprobe von 9 Patienten, bei denen eine signifikante Korrelation zwischen dem FXTAS-Erkrankungsalter und der Lebenserwartung bestand, verstarben 8 von 9 Patienten an einer Herzinsuffizienz. Das FXTAS scheint somit ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz darzustellen.

## Neuropathologie

Neuropathologisches Kennzeichen des FXTAS sind ubiquitinpositive intranukleäre Einschlusskörperchen in Neuronen





**Abb. 2** ◀ Charakteristischer histopathologischer Befund bei FX-TAS: Neurone (Pfeile) und Astrozyten (Pfeilspitzen) des Gyrus dentatus weisen in der HE-Färbung eosinophile intranukleäre Einschlusskörperchen auf (Vergr. 1:200). Die Einschlusskörperchen sind ubiquitinpositiv (s. Einsatz: Anti-Ubiquitin-Immunfärbung, Vergr. 1:400)

und Astrozyten (■ **Abb. 2**). Die Einschlusskörperchen finden sich im gesamten Gehirn, die höchste Dichte wird jedoch für den Hippokampus beschrieben, wo teilweise über 40% der Neurone betroffen sind [11]. Die Anzahl der Neurone und Astrozyten mit Einschlusskörperchen korreliert dabei mit der Anzahl der CGG-Repeats [10]. Der Nachweis von FMR1-mRNA und RNA-bindenden Proteinen in den Einschlusskörperchen unterstützt die Hypothese der RNA-Toxizität in der Pathogenese des FXTAS [18]. In der subkortikalen weißen Substanz finden sich weiterhin Areale mit einer flächigen Abblassung und spongiformen Degeneration, die mit einem Verlust von Axonen und einer Demyelinisierung einhergeht und den T<sub>2</sub>-Hyperintensitäten im MRT entspricht.

Kürzlich wurden die intranukleären Einschlusskörperchen auch erstmals außerhalb des zentralen Nervensystems nachgewiesen: Bei zwei an FXTAS erkrankten Männern fanden sich Einschlusskörperchen in testikulären Muskelzellen und in Leydig-Zellen [12]. Beide Männer litten an Impotenz bevor andere FXTAS-assoziierte neurologische Symptome auftraten. Die Affektion der testosteronproduzierenden Leydig-Zellen könnte somit die Ursache des Testosteronmangels bei an FXTAS erkrankten Männern sein. In Einzelfällen wird bereits über positive Effekte einer intramuskulären Testosteronsubstitution berichtet. Möglicherweise lassen sich in Zukunft auch in anderen Geweben außerhalb des ZNS Einschlusskörperchen nachweisen, die dann zur histologischen

Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle genutzt werden können.

### Genetik

Mutationen im *FMR1*-Gen werden aufgrund der Lokalisation in Xq28 X-chromosomal vererbt. Eine klinische Manifestation *FMR1*-assoziierter Erkrankungen ist somit im Wesentlichen im männlichen Geschlecht zu beobachten, da Frauen den Defekt in der Regel mit dem zweiten, gesunden X-Chromosom kompensieren können.

Das *FMR1*-Gen weist in Exon 1 einen Trinukleotidrepeat (CGG)<sub>n</sub> auf, welcher in der Normalbevölkerung 5–40 Wiederholungen aufweisen kann. Die häufigste Mutation im *FMR1*-Gen ist eine Verlängerung dieses Repeats, welche dann in Abhängigkeit von der Anzahl der Repeats unterschiedliche funktionelle Konsequenzen für das Gen haben kann. Verlängerungen im CGG-Triplett-Repeat im *FMR1*-Gen treten im Wesentlichen bei der Passage durch die weibliche Keimbahn auf, d. h., dass ein geringgradig verlängerter CGG-Triplett-Repeat vor allem bei der Vererbung über die Mutter eine erneute Expansion erfahren kann. Triplettrepeatlängen zwischen 41–58 werden als Intermediärallele bezeichnet, sie zeigen bei der Vererbung nur selten eine Verlängerung. 59–200 Triplets werden als Prämutationen bezeichnet, sie tragen vor allem im oberen Längenbereich eine deutliche Risikoerhöhung für eine erneute Verlängerung bei der Vererbung über die Mutter. Dieses Phänomen der zunehmenden

Verlängerung von DNA-Abschnitten bei der Keimbahnpassage wird als Antizipation bezeichnet.

Verlängerungen über 200 Triplettwiederholungen führen zu einer Methylierung (Imprinting) des *FMR1*-Promoters und somit zu einer Stilllegung der Genfunktion. Im männlichen Geschlecht kommt es in diesem Falle zur klinischen Manifestation des fragilen X-Syndroms mit einer mentalen Retardierung als führendem Symptom. Bei der Stilllegung einer *FMR1*-Gen-Kopie handelt es sich um eine sog. „Loss-of-function-Mutation“, die im weiblichen Geschlecht durch die funktionierende zweite Genkopie kompensiert werden kann. Das fragile X-Syndrom betrifft daher fasst ausschließlich das männliche Geschlecht.

Verlängerungen zwischen 41 und <200 Triplettwiederholungen führen zu einer verstärkten Aktivierung des *FMR1*-Gens und somit zu einer vermehrten Produktion von FMR1-Messenger-RNA (mRNA), welche in der Zelle eine toxische Wirkung hat. Durch die erhöhte mRNA-Menge kommt es zu einem Zugewinn an Funktion, es handelt sich um eine sog. „Gain-of-function-Mutation“. Dies erklärt, warum bei Vorliegen von Intermediär- oder Prämutationsallelen auch Frauen von der Erkrankung (insbesondere der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz) betroffen sein können. Verlängerungen im Intermediärbereich sind selten, sodass in der vorliegenden Arbeit von Prämutationen im *FMR1*-Gen gesprochen wird (■ **Tab. 1**).

### Diagnostik

Die Diagnose von FXTAS ist von herausragender Bedeutung, da nachfolgende Generationen ein hohes Risiko für einen Prämutationsträgerstatus bzw. eine Erkrankung an einem fragilen X-Syndrom tragen. Die Diagnosestellung kann weiterhin der Optimierung der symptomatischen Therapie dienen. Relevante Differenzialdiagnosen sind in ■ **Infobox 1** zusammengefasst.

Charakteristische neuroradiologische Veränderungen finden sich als T<sub>2</sub>-hyperintense Läsionen im Marklager der Kleinhirnhemisphären und in den mittleren Kleinhirnstielen [6] (■ **Abb. 1**). Im Bereich der mittleren Kleinhirnstiele (Pe-

dunculi cerebellares medii, MCP) werden diese Läsionen als sog. MCP-Zeichen bezeichnet. Obwohl das MCP-Zeichen eine charakteristische Veränderung beim FXTAS darstellt, ist es nicht spezifisch, da ähnliche T<sub>2</sub>-Hyperintensitäten in Einzelfällen auch bei MSA beschrieben wurden [27]. Weiterhin finden sich beim FXTAS häufig konfluierende T<sub>2</sub>-Hyperintensitäten im zerebralen Marklager, insbesondere in der periventriculären weißen Substanz. Das Corpus callosum imponiert ausgedünnt und ebenfalls hyperintens in T<sub>2</sub>-gewichteten Sequenzen. Darüber hinaus lässt sich eine generalisierte Hirnatrophie nachweisen, die neben dem Großhirn auch das Kleinhirn und den Hirnstamm erfasst [6]. Die neuradiologisch nachweisbaren Veränderungen korrelieren ebenfalls mit der Anzahl der CGG-Repeats und nehmen mit dem Alter der Patienten zu [9].

Eine elektrophysiologische Diagnostik kann die häufig mit dem FXTAS assoziierte Polyneuropathie nachweisen. Typischerweise finden sich herabgesetzte motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten und erniedrigte sensible Nervenaktionspotenziale und motorische Summenaktionspotenziale [26]. In der neuropsychologischen Testung findet sich bei FXTAS-Patienten eine Leistungsminderung in Tests verbaler und nonverbaler Intelligenz, exekutiver Funktionen, Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [4]. Allerdings liefert der im klinischen Alltag häufig ver-

	CGG-Repeats	Männlich	Weiblich
<b>Normalallel</b>	5–40		Ab 35 Repeats erhöhtes Risiko für POI
<b>Grauzonen- oder Intermediärallel</b>	41–58	In der Regel stabil in der Vererbung, erhöhtes Risiko für FXTAS	In der Regel stabil in der Vererbung, erhöhtes Risiko für POI und FXTAS
<b>Prämutations-allel</b>	59–200	Prämutation bei den Nachkommen, erhöhtes Risiko für FXTAS	Erhöhtes Risiko für Expansion in den Vollmutationsbereich bei der Vererbung (50%), in Abhängigkeit von der Repeatzahl erhöhtes Risiko für POI und FXTAS
<b>Vollmutations-allel</b>	>200	Fragiles X-Syndrom, Prämutation bei den Nachkommen	Ca. 60% i.d.R. milde mentale Retardierung, 50% Risiko für Vollmutation bei den Nachkommen

FXTAS fragiles X-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom; POI vorzeitige Ovarialinsuffizienz.

	Klinische Kriterien	Radiologische Kriterien
<b>Hauptkriterien</b>	– Intentionstremor – Gangataxie	– MCP-Zeichen
<b>Nebenkriterien</b>	– Hypokinetisch-rigides Syndrom – Arbeitsgedächtnisdefizit – Störung exekutiver Funktionen	– T <sub>2</sub> -hyperintense Läsionen im Kleinhirn – Generalisierte Hirnatrophie
<b>Diagnose</b>	<i>Einschlusskriterium:</i> Prämutationsträgerstatus (55–200 CGG-Repeats)	
<b>Definitiv</b>	Ein klinisches Hauptkriterium + MCP-Zeichen	
<b>Wahrscheinlich</b>	Zwei klinische Hauptkriterien <i>oder</i> Ein klinisches Nebenkriterium + MCP-Zeichen	
<b>Möglich</b>	Ein klinisches Hauptkriterium + ein radiologisches Nebenkriterium	

FXTAS fragiles X-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom, MCP Pedunculi cerebellares medii.

wendete Mini-Mental Status Test insbesondere in Frühstadien der FXTAS-Demenz häufig keine auffälligen Befunde und ist somit zur Erfassung eines kognitiven Defizits bei FXTAS weniger geeignet [1].

Um die Diagnose des FXTAS zu erleichtern wurden Diagnosekriterien entwickelt [19], die in **Tab. 2** zusammengefasst sind. Die Einordnung in die Diagnosekategorien („definitiv“, „wahrscheinlich“, „möglich“) erfolgt anhand klinischer

Hier steht eine Anzeige.

**Infobox 1 Relevante Differenzialdiagnosen**

- Normaldruckhydrozephalus
- Multisystematrophie (MSA-C)
- Heredoataxien (spinozerebelläre Ataxien, Very-late-onset-Friedreich-Ataxie)
- Immunvermittelte Ataxien (z. B. GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie)
- Paraneoplastische Kleinhirndegeneration
- Alkoholische Kleinhirndegeneration

und radiologischer Haupt- und Nebenkriterien. Voraussetzung für die Diagnosestellung ist der Nachweis einer Prämutation im *FMR1*-Gen. Im vorliegenden Fall wurde hierzu die genomische DNA nach Standardmethoden (Qiagen-Kit) aus einer EDTA-Blutprobe extrahiert und der *FMR1*-CGG-Repeat mittels PCR amplifiziert. Das hierbei verwendete Protokoll ermöglichte die Amplifikation von normalen Allelen bis hin zu Vollmutationen im *FMR1*-Gen [14]. Die CGG-Repeat-Länge wurde auf einem ABI3100 Sequenziergerät mit dem GeneScan software package (Applied Biosystems) bestimmt.

**Therapie**

Bislang existierten weder eine kausale Therapie noch kontrollierte Therapiestudien. Somit steht lediglich eine auf Fallberichten und auf Erfahrungen bei anderen Erkrankungen basierende symptomatische Therapie zur Verfügung. In einer retrospektiven Studie wurde mittels eines Fragenbogens die bestehende Medikationen und deren Therapieeffekte bei 56 FXTAS-Patienten evaluiert [16]. Eine Besserung des Intentionstremors berichteten Patienten unter der Medikation mit Primidon (3 von 6), Betablockern (3/8), Benzodiazepinen (2/8) und Memantine (1/1). Ein hypokinetisch-rigides Syndrom wurde bei 2 von 8 Patienten mit L-Dopa und bei einem von 2 Patienten mit Pramipexol positiv beeinflusst. Venlafaxin (2/6) und Acetylcholinesterasehemmer (3/9) beeinflussten kognitive Defizite positiv. Aufgrund des progredienten demenziellen Syndroms sollten Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Angst und Depressivität können alternativ mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern oder Serotonin-Noradrena-

lin-Wiederaufnahmehemmern behandelt werden. Letztere verfügen über eine zusätzliche analgetische Potenz. Die relativ häufig auftretenden neuropathischen Schmerzen können auf eine Therapie mit Gabapentin oder Pregabalin ansprechen. Eine Hypothyreose, die bei ca. der Hälfte der Frauen mit FXTAS zu beobachten ist, bedarf einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin.

**Fazit für die Praxis**

**Das fragile X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine unterdiagnostizierte, überwiegend Männer ab dem 50. Lebensjahr betreffende Erkrankung. Klinisch stehen Gangataxie, Intentionstremor, kognitive Defizite und autonome Dysfunktionen im Vordergrund. Pathogenetisch liegt dem FXTAS eine Prämutation des *FMR1*-Gens mit CGG-Repeat-Verlängerung zugrunde. Bei klinischem Verdacht können im zerebralen MRT und in der neuropsychologischen Testung wegweisende Befunde erhoben werden. Anhand der Diagnosekriterien kann dann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines FXTAS eingeschätzt werden und ggf. eine genetische Untersuchung abgeschlossen werden. Die genetische Sicherung der Diagnose ist insbesondere für die Nachfahren der betroffenen Patienten von herausragender Bedeutung, da diese ein hohes Risiko für ein FXTAS und, durch Antizipation und Entwicklung einer Vollmutation, für ein fragiles X-Syndrom tragen. Bei positiver genetischer Testung sollte eine genetische Beratung erfolgen.**

**Korrespondenzadresse****Dr. C. Finke**

Klinik für Neurologie,  
Charité – Universitätsmedizin  
Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
carsten.finke@charite.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Literatur**

1. Bacalman S, Farzin F, Bourgeois JA et al (2006) Psychiatric phenotype of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in males: newly described fronto-subcortical dementia. *J Clin Psychiatry* 67:87–94
2. Berry-Kravis E, Goetz CG, Leehey MA et al (2007) Neuropathic features in fragile X premutation carriers. *Am J Med Genet A* 143:19–26
3. Berry-Kravis E, Potanos K, Weinberg D et al (2005) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Ann Neurol* 57:144–147
4. Bourgeois JA, Cogswell JB, Hessl D et al (2007) Cognitive, anxiety and mood disorders in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 29:349–356
5. Brega AG, Goodrich G, Bennett RE et al (2008) The primary cognitive deficit among males with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) is a dysexecutive syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1–17
6. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ et al (2002) Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1757–1766
7. Brussino A, Geller A, Saluto A et al (2005) *FMR1* gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology* 64:145–147
8. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N et al (2008) Expanded clinical phenotype of women with the *FMR1* premutation. *Am J Med Genet A* 146A:1009–1016
9. Cohen S, Masyn K, Adams J et al (2006) Molecular and imaging correlates of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology* 67:1426–1431
10. Greco CM, Berman RF, Martin RM et al (2006) Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 129:243–255
11. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F et al (2002) Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 125:1760–1771
12. Greco CM, Soontrapornchai K, Wirojanan J et al (2007) Testicular and pituitary inclusion formation in fragile X associated tremor/ataxia syndrome. *J Urol* 177:1434–1437
13. Hagerman RJ, Coffey SM, Maselli R et al (2007) Neuropathy as a presenting feature in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet A* 143A:2256–2260
14. Hagerman PJ, Hagerman RJ (2004) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10:25–30
15. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W et al (2001) Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 57:127–130
16. Hall DA, Berry-Kravis E, Hagerman RJ et al (2006) Symptomatic treatment in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 21:1741–1744
17. Hall DA, Berry-Kravis E, Jacquemont S et al (2005) Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology* 65:299–301
18. Iwahashi CK, Yasui DH, An HJ et al (2006) Protein composition of the intranuclear inclusions of FXTAS. *Brain* 129:256–271



19. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M et al (2003) Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 72:869–878
20. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA et al (2004) Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 291:460–469
21. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ et al (2006) Size bias of fragile X premutation alleles in late-onset movement disorders. *J Med Genet* 43:804–809
22. Kamm C, Healy DG, Quinn NP et al (2005) The fragile X tremor ataxia syndrome in the differential diagnosis of multiple system atrophy: data from the EMSA Study Group. *Brain* 128:1855–1860
23. Leehey MA, Berry-Kravis E, Goetz CG et al (2008) FMR1 CGG repeat length predicts motor dysfunction in premutation carriers. *Neurology* 70:1397–1402
24. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ et al (2007) Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord* 22:203–206
25. O'Dwyer JP, Clabby C, Crown J et al (2005) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome presenting in a woman after chemotherapy. *Neurology* 65:331–332
26. Soontarapornchai K, Maselli R, Fenton-Farrell G et al (2008) Abnormal nerve conduction features in fragile X premutation carriers. *Arch Neurol* 65:495–498
27. Storey E, Billimoria P (2005) Increased T2 signal in the middle cerebellar peduncles on MRI is not specific for fragile X premutation syndrome. *J Clin Neurosci* 12:42–43
28. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP et al (2005) Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod* 20:402–412
29. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM et al (2007) CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet B Neuro Psychiatr Genet* 144B:566–569

## Peptid steuert die Verzweigung von Nervenbahnen

Das menschliche Gehirn besteht aus rund 100 Milliarden Neuronen, die untereinander etwa 100 Billionen Verbindungen knüpfen. Ein entscheidender Mechanismus für die Entstehung dieses komplexen Verschaltungsmusters ist die Ausbildung neuronaler Verzweigungen. Wissenschaftler aus Berlin haben jetzt ein Molekül entdeckt, das diesen lebenswichtigen Prozess steuert. Zugleich gelang es ihnen damit, die von diesem Molekül ausgelöste Signalkaskade aufzuklären. Eine einzelne Nervenzelle kann durch die Verästelung ihres Axons Ausläufer in mehrere Zielgebiete entsenden und dadurch Informationen zu mehreren Schaltstellen gleichzeitig übertragen. Prinzipiell unterscheiden Neurobiologen zwei Arten axonaler Verzweigungen: einerseits Verzweigungen des Wachstumskegels an der Spitze eines Axons und andererseits das Aussprossen von Seitenästen (Kollateralen) aus dem Axonschaft. Beide Formen axonaler Verzweigung lassen sich in sensorischen Neuronen beobachten, die unter anderem Tast-, Schmerz-, und Temperaturempfindungen vermitteln. Wenn die Axone dieser Neurone das Rückenmark erreichen, gabelt sich zunächst ihr Wachstumskegel (Bifurkation) und sie verzweigen sich in zwei, in entgegengesetzte Richtungen weiterwachsende Äste. Später sprossen aus dem Schaft dieser Tochteraxone neue Äste, die in die graue Substanz des Rückenmarks ziehen. Durch Untersuchungen an sensorischen Neuronen gelang es ein Eiweißmolekül zu identifizieren, das die Gabelung der Wachstumskegel sensorischer Axone steuert, das Peptidmolekül CNP (C-type natriuretic peptide). In transgenen Mäusen konnten die Wissenschaftler zeigen, dass CNP genau dann im Rückenmark gebildet wird, wenn sensorische Neurone einwachsen. Fehlt CNP, so findet auch keine Bifurkation mehr statt. Wie elektrophysiologische Messungen ergaben, führt das zu einer verminderten Reizübertragung im Rückenmark. Verantwortlich für die Bifurkation sensorischer Axone ist eine Signalkaskade. Sie wird dadurch in Gang gesetzt, dass CNP an seinen Rezeptor Npr2 (Natriuretic peptide receptor 2) auf der Oberfläche der Axone bindet,

was wiederum die Bildung des sekundären Botenstoffes cGMP auslöst. Dieser Botenstoff aktiviert anschließend die Proteinkinase cGKI (cGMP-dependent protein kinase I), die eine ganze Reihe von Zielproteinen an- und abschalten kann. Das Zytoskelett der Nervenzellen wird dadurch so verändert, dass sich ihr Wachstumskegel in zwei Tochteraxone aufspaltet.

Als nächstes wollen die Wissenschaftler jetzt versuchen, die Identität dieser Zielproteine zu entschlüsseln. Weiterführende Analysen sollen klären, ob die cGMP-Signalkaskade gleichfalls die Verzweigung anderer Axonsysteme steuert und ob dadurch die Schmerzempfindung beeinflusst wird.

### Literatur:

Schmidt H, Stonkute A, Jüttner R (2009) C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 16847-16852

*Quelle: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) [www.mdc-berlin.de](http://www.mdc-berlin.de)*