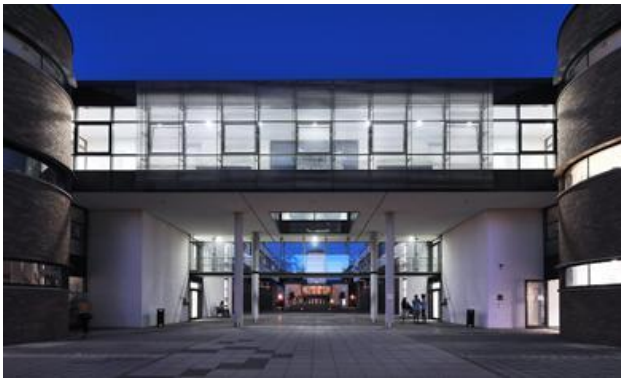


FXTAS: Diagnose und Therapiemöglichkeiten



1. Kongress der Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.

30.09.-01.10.2016

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Kamm

Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Typische Symptome von FXTAS bei Männern

- Hauptsächlich, aber nicht nur bei **männlichen** Trägern der *FMR1*-Prämutation im höheren Lebensalter
- Symptome:
 - **„Gemischtes“ Zittern (Tremor): Ruhe-, Halte-, und Intentionskomponente**
 - **Gangunsicherheit (Ataxie)**
 - Parkinson-Syndrom
 - Kurzzeitgedächtnisstörungen, leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), exekutive Funktionsstörungen, z.B. Initiierung geplanten, zielgerichteten Verhaltens, „Enthemmung“
 - Blasenstörung, Blutdruckregulationsstörung (Autonome Dysfunktion)
 - Schädigung peripherer Nerven (Polyneuropathie)

Verlängerte CGG-Repeats im *FMR1*-Gen

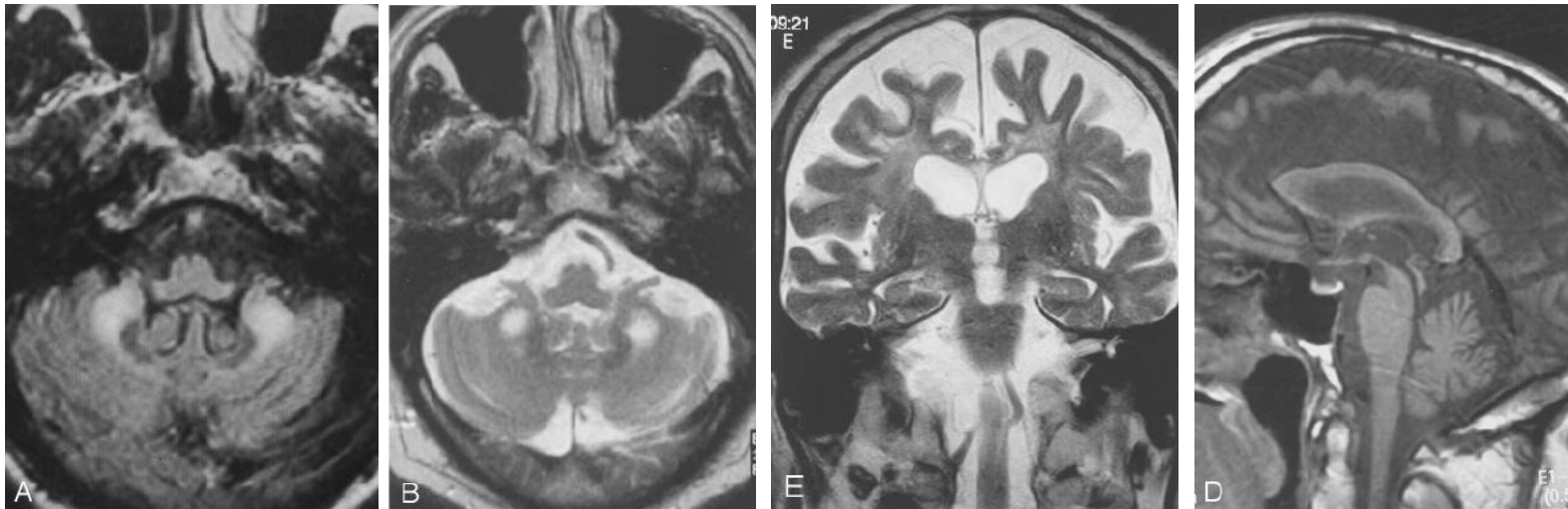
3

Normal: 5-39 Repeats

„Grauzone“: 40-54 Repeats

Prämutation: 55-200 Repeats => FXTAS

Vollmutation: > 200 Repeats => Fragile-X-Syndrom



cMRT-Befunde bei FXTAS

„MCP-sign“: nur bei 60% der Männer und 13% der Frauen mit FXTAS; nicht spezifisch

Brunberg et al., *AJNR* 2002

Mögliche Symptome bei Trägerinnen der *FMR1*-Prämutation

- FXTAS wesentlich seltener und milder ausgeprägt als bei Männern: Prävalenz 60. LJ: Männer: ca. 40%, Frauen: ca. 16%
- MRT: WML, Atrophie und „MCP-sign“ bei Frauen mit FXTAS seltener als bei Männern
- Frühzeitige Ovarialinsuffizienz: bei 20% der Trägerinnen (Carrierinnen) der *FMR1*-Prämutation (Allgemeinbevölkerung: ca. 1%)
- *FMR1*-Prämutation generell häufigste Ursache frühzeitiger Menopause
- Depression, Angststörung oder beides: bei 40% der *FMR1*-Prämutations-Trägerinnen

Typische zusätzliche Symptome bei Frauen mit *FMR1*-Prämutation

- 146 weibliche Carrier (im Mittel 42.3 Jahre, 20-75 Jahre)
 - mit „core features“ von FXTAS (Tremor und Gangataxie):
 - Schilddrüsen-Erkrankung
 - Bluthochdruck
 - Epileptische Anfälle
 - Periphere Neuropathie
 - Fibromyalgie
 - ohne „core features“ von FXTAS:
 - Chronische Muskelschmerzen
 - Missempfindungen der Extremitäten
 - Anamnese für Tremor
- => Schilddrüsenfunktionstests und RR-Messung routinemässig bei allen weiblichen Carriern**

Coffey et al., *Am J Med Genet* 2008

Etablierte und „erweiterte“ Symptome von FXTAS

6

Panel: Established and expanded features of FXTAS

Autonomic problems

- Constipation/irritable bowel syndrome^{58,59}
- Erectile dysfunction⁶⁰
- Problems swallowing⁴⁰
- Gastrointestinal reflux⁴⁰
- Orthostatic hypotension⁴⁰
- Hypertension^{*49,61}
- Urinary urgency and incontinence^{40,62}
- Cardiac arrhythmia⁶²
- Dizzy spells or vertigo⁶²

Sensory

- Olfactory dysfunction^{*58}
- Hearing loss^{*5}
- Neuropathy^{*4,5,48,50,63}

Sleep problems

- Insomnia^{*64}
- Sleep apnoea^{*65}
- Daytime sleeping⁶⁵

Motor symptoms

- Tremor^{*†}; ataxia^{*†2-5}
- Muscle weakness⁴⁰
- Parkinsonism^{*†4,52,54,55}

Psychiatric

- Depression^{*}; anxiety^{*11,66}
- Irritability⁶⁷

Chronic pain

- Fibromyalgia^{*2,68-70}
- Neuropathic pain^{*49}

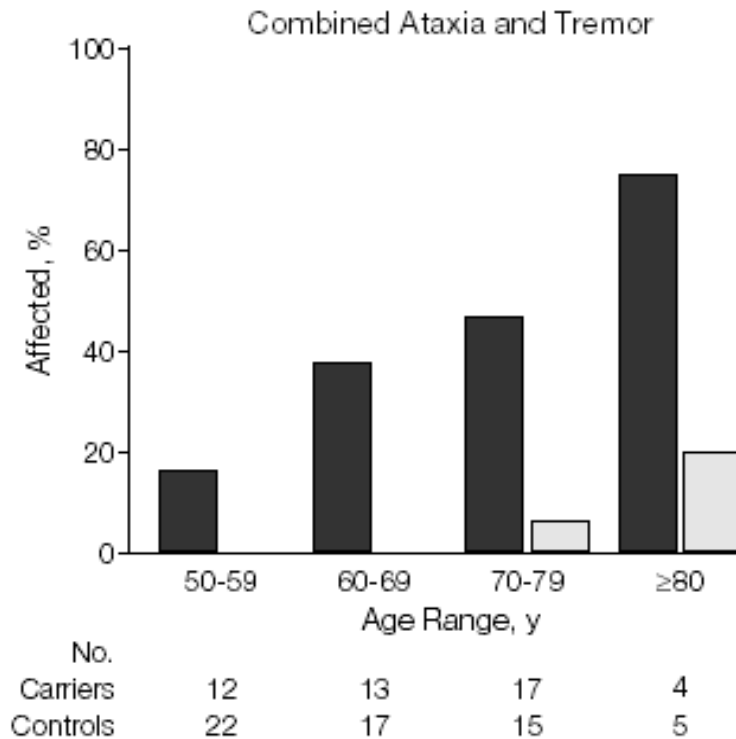
Immune-mediated disorder

- Hypothyroidism^{*49,68,69,71}
- Fibromyalgia^{*49,68-70}

*Features that occur in a greater number of those with FXTAS compared with age-matched controls. †Established features.

Hagerman and Hagerman, *Lancet Neurology* 2013

Altersabhängige Penetranz von FXTAS



Jacquemont et al.,
JAMA 2004

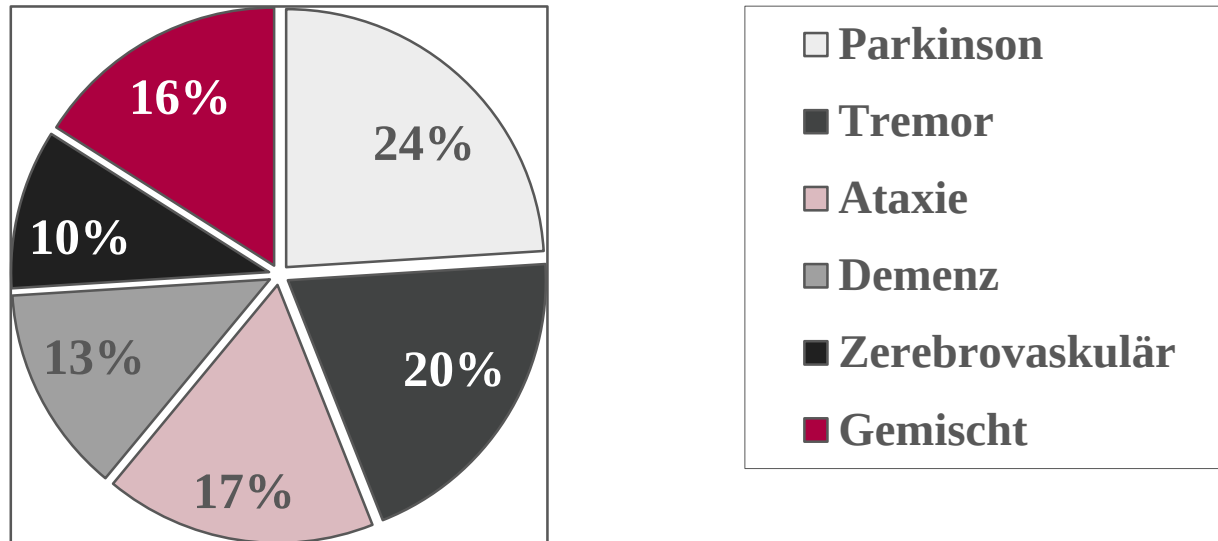
- Männer: 30-40% der *FMR1*-Prämutationsträger entwickeln FXTAS, Frauen: 8-16% (jeweils > 50. LJ.)
- Vermutete Prävalenz: bis zu 1/3000 Männern > 50. LJ.

Häufigkeit der *FMR1*-Prämutation

Population	Frauen	Männer	n	Referenz
Israel	1/113-157	-	14.334	Toledano-Alhadeff et al., 2001
Spanien	1/130	1/250	5.235	Fernandez-Carvajal et al., 2009
USA (Wisconsin)	1/151	1/468	6.747	Seltzer et al., 2012
USA (Kalifornien)	1/209	1/430	14.207	Tassone et al., 2012

=> in den USA über eine Million Prämutationsträger

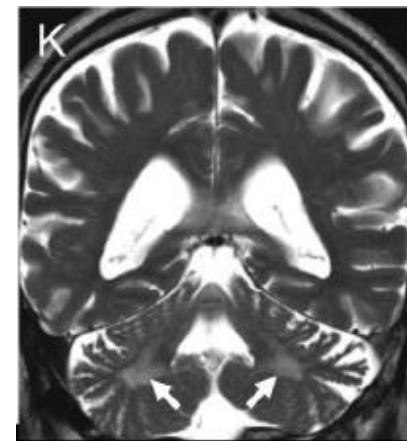
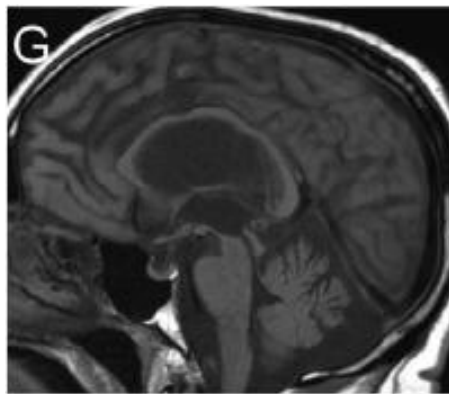
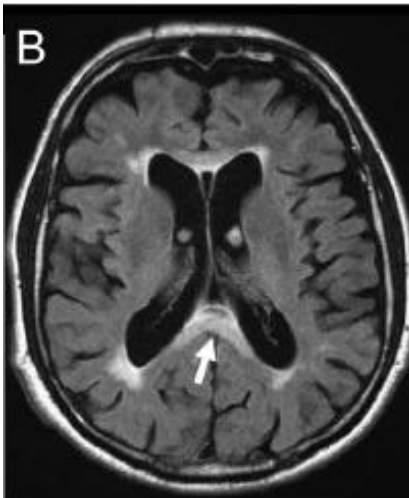
Frühere Diagnosen von FXTAS-Patienten



=> FXTAS wahrscheinlich stark unterdiagnostiziert

Hall et al., *Neurology* 2005

- 22 Patienten, davon 4 Frauen, davon
 - bei 43% **keine** Familienanamnese für Fragiles-X-Syndrom
 - bei 81% Polyneuropathie
 - MRT: Corpus callosum splenium (CCS)-Hyperintensität (68%) ähnlich häufig wie MCP-Hyperintensität (64%)
=> CCS-Hyperintensitäten (major radiological) und Polyneuropathie (minor clinical) als neue diagnostische Kriterien vorgeschlagen



Apartis et al., *Neurology* 2012

Aktuelle diagnostische Kriterien für FXTAS

11

Table 3 Revised fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) diagnostic criteria

FXTAS category: ^a	Exam and degree	Observation
Definite:	Radiological	
One clinical major and one of the following:	<i>Major</i>	MRI white matter lesions in middle cerebellar peduncle
• one radiological major criterion	<i>Major</i>	MRI white matter lesions in splenium of the corpus callosum
• presence of intranuclear inclusion	<i>Minor</i>	MRI white matter lesions in cerebral white matter
	<i>Minor</i>	Moderate to severe generalized atrophy
	Clinical	
Probable:	<i>Major</i>	Action tremor
One of the following:	<i>Major</i>	Cerebellar gait ataxia
• two clinical major criteria	<i>Minor</i>	Parkinsonism
• one radiological major criterion <i>and</i> one clinical minor criterion	<i>Minor</i>	Moderate to severe short-term memory deficiency
	<i>Minor</i>	Executive function deficit
	<i>Minor</i>	Neuropathy
	Pathological	
	<i>Major</i>	Classic FXTAS CNS intranuclear inclusions
Possible:		
Both of the following:		
• one clinical major criterion		
• one radiological minor criterion		

^aFor all categories, must have FMR1 gray zone, premutation or full mutation.

Neuropsychologische Defizite bei Trägern der *FMR1*-Prämutation

- ADHS gehäuft bei *FMR1*-Prämutationsträgern (Männer und Frauen)
- Bei Carriern > 50. LJ. häufiger geringe bis minimale kognitive Defizite auch ohne Tremor oder Ataxie, nicht alltagsrelevant
- Meist exekutive Funktionsstörungen, Defizite Arbeitsgedächtnis, und Prozessierung von Informationen
- MRT: relativ häufig frontal betonte Atrophie, auch Corpus callosum und Kleinhirn, und Atrophie frontocerebellärer Fasern (DTI) auch ohne Symptome von FXTAS
- Demenz im Verlauf bei FXTAS bei Männern häufiger als bei Frauen; Risiko für Demenz korreliert mit Größe des CGG-Repeats

Plasma Biomarkers for Monitoring Brain Pathophysiology in *FMR1* Premutation Carriers

13

Cecilia Giulivi^{1,2}, Eleonora Napoli¹, Flora Tassone^{2,3}, Julian Halmai¹ and Randi Hagerman^{2,4}*

¹ Department of Molecular Biosciences, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, Davis, CA, USA,

² Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders Institute, University of California, Davis, Davis, CA, USA,

³ Department of Biochemistry and Molecular Medicine, University of California, Davis, Davis, CA, USA, ⁴ Department of Pediatrics, University of California Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA

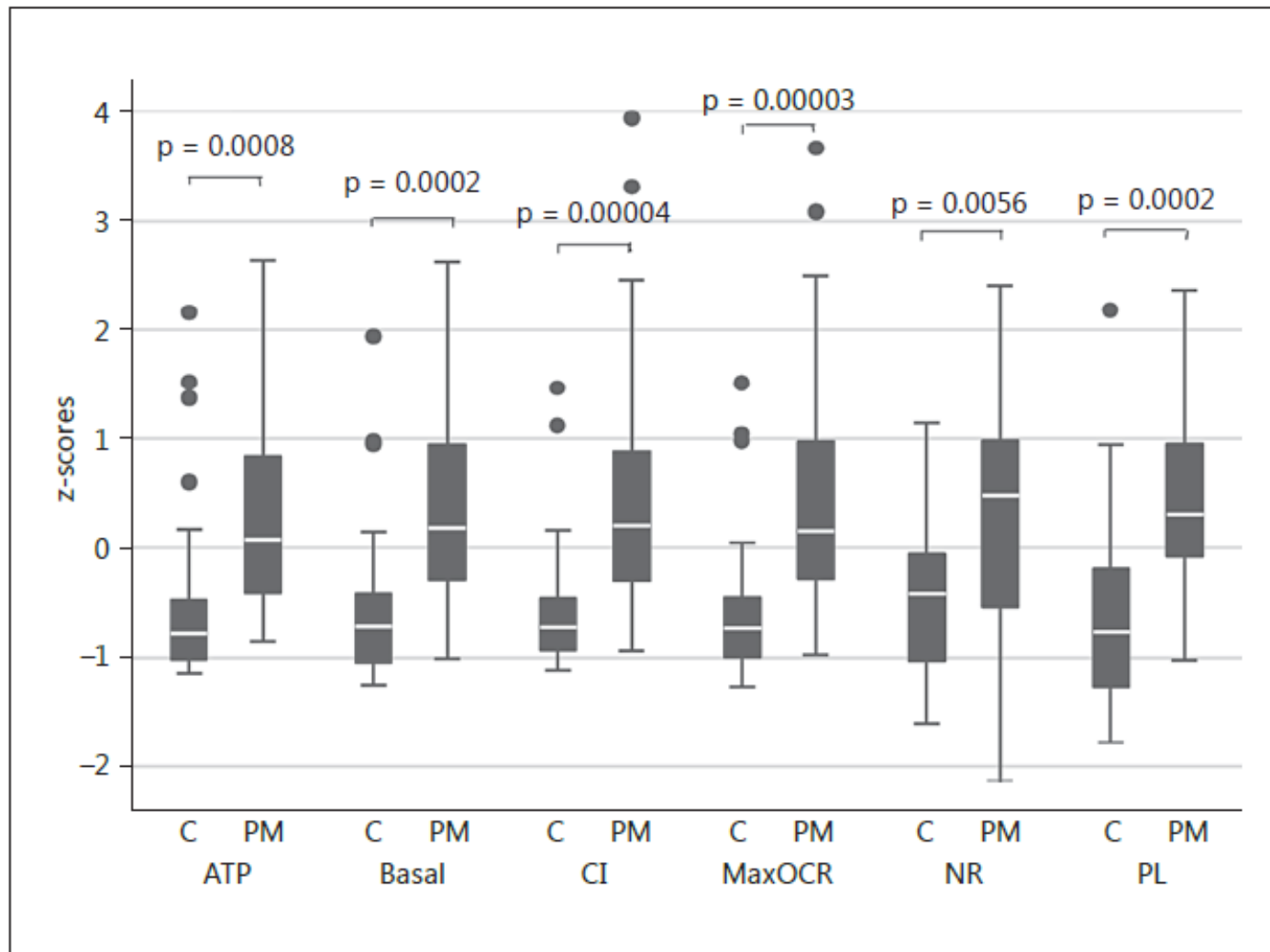
Frontiers in Molecular Neuroscience | www.frontiersin.org

August 2016 | Volume 9 | Article 71

- Biomarker, die mit der *FMR1*-Prämutation assoziiert sind: Phenylethylamin, Oleamid, Aconitrat und Isocitrat
- Ratio Oleamid/Isocitrat: assoziiert mit FXTAS

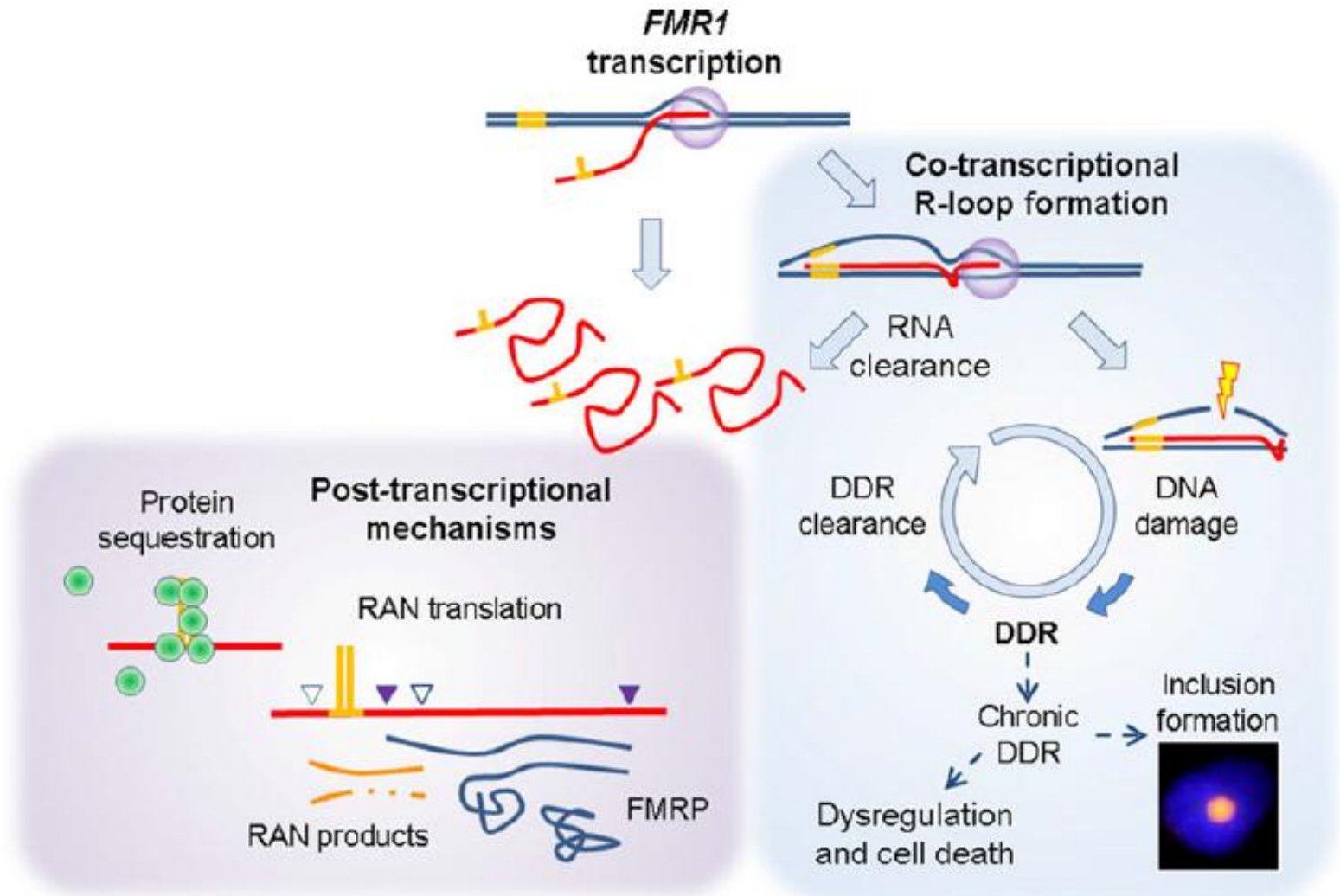
Mitochondriale Atmungskette - Biomarker für FXTAS?

14



Loesch et al., *Neurodeg Dis* 2017

Pathogenese von FXTAS



Prävention: Mögliche Triggerfaktoren für FXTAS

- Rauchen (auch FXPOI)
- Alkohol
- Drogen (Schmerzmittel)
- Neurotoxine (z.B. Herbizide, Pestizide)
- Anästhetika bei Intubationsnarkose
- Chemotherapie
- Unbehandelt: Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Schilddrüsenunterfunktion, Depression, Stress, Schlafapnoesyndrom

=> Schilddrüsenfunktionstests und RR-Messung routinemässig bei allen Carriern

Entwicklung von FXTAS

17

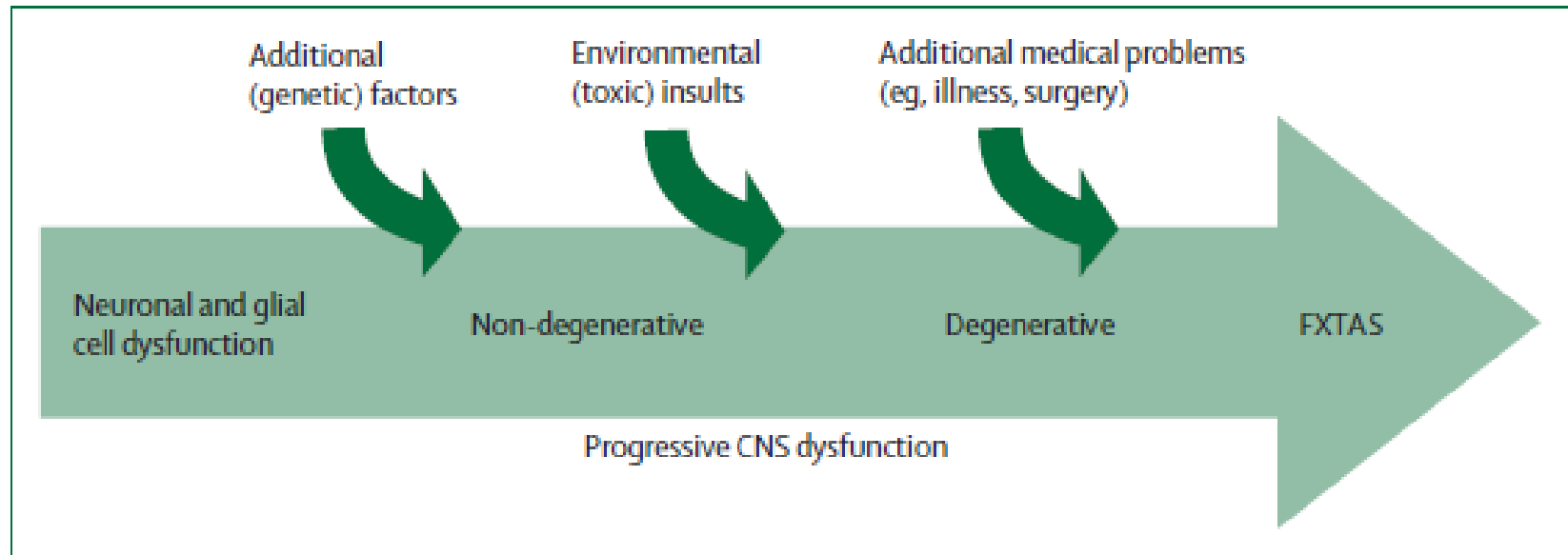


Figure 3: Schematic representation of the progression of CNS dysfunction

Dysfunction primarily driven by the premutation CGG-repeat expansion, but also modulated by second-gene effects and various environmental exposures (eg, untreated hypertension or hypothyroidism, smoking or use of other agents that promote oxidative damage, major illness or, anecdotally, surgery requiring general anaesthesia). FXTAS=fragile X-associated tremor/ataxia syndrome.

Hagerman and Hagerman, *Lancet Neurology* 2013

Richtlinien für genetischen Test auf FXTAS

- Cerebelläre Ataxie unbekannter Ursache mit Beginn > 50. LJ.
- Aktionstremor unbekannter Ursache mit Parkinson-Syndrom oder kognitiven Störungen mit Beginn > 50. LJ.
- Frühere Diagnose einer Multisystematrophie (MSA-C)
- MRT: MCP-Zeichen bei Patient mit für FXTAS typischen Symptomen
- Positive Familienanamnese für *FMR1*-Mutation, wenn für FXTAS typische Symptome vorhanden sind
- Familien- oder Eigenanamnese für Infertilität/vorzeitige Menopause, wenn für FXTAS typische Symptome vorhanden sind

Berry-Kravis et al., *Mov Dis* 2007

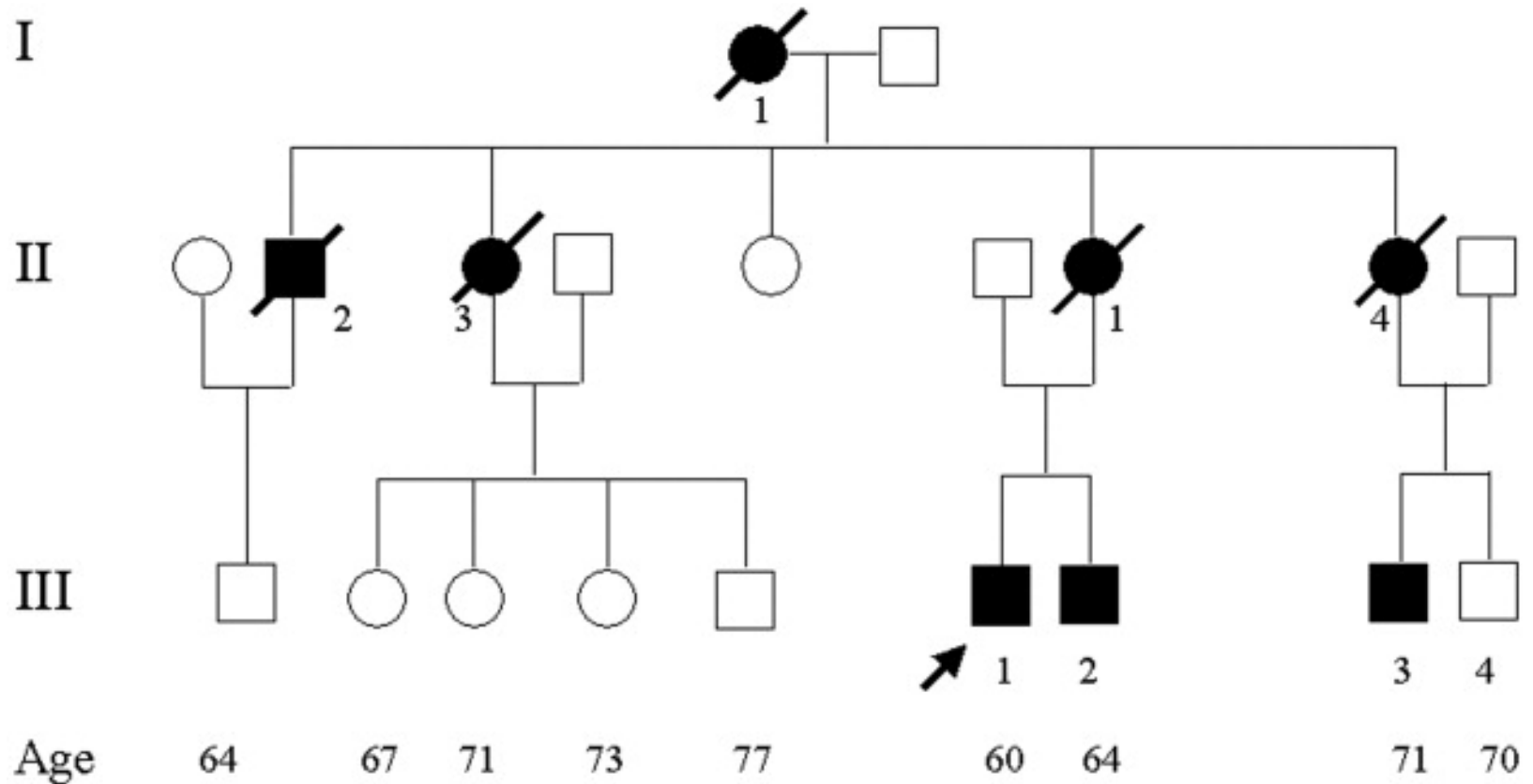
Behandlung von FXTAS: Medikamente (I)

- **Bislang nur symptomatische, keine spezifische Therapie**
- **Tremor:**
 - Beta-Blocker (z.B. Propanolol): 30-240 mg/d
 - Primidon (z.B. Mylepsinum, Liskantin): 62,5-500 mg/d
 - Clonazepam (z.B. Rivotril): 0,75-6 mg
 - Topiramat (z.B. Topamax): 50-400 mg/d
 - Clozapin (z.B. Leponex): 12,5-75 mg/d
 - Ggf. Botulinumtoxin
- **Parkinson-Syndrom:**
 - **L-Dopa: 150-600 mg/d**
 - Amantadin: 150-450 mg/d

Behandlung von FXTAS: Medikamente (II)

- **Gangunsicherheit:**
 - Physiotherapie mit gezieltem Gleichgewichtstraining
- **Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz):**
 - Acetylcholinesterase-Inhibitoren: Donepezil (z.B. Aricept): 5-10 mg/d, Rivastigmin (z.B. Exelon): 3-6 mg/d
 - Memantine: nicht wirksam (doppelblinde, plazebokontrollierte Studie)
- **Depression/Angstgefühle:**
 - Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI): Fluoxetin (z.B. Fluctin), Sertralin (z.B. Zoloft), Venlafaxin (z.B. Trevilor)

Intrafamiliäre Variabilität von FXTAS (I)



Peters, Kamm et al., *Mov Dis* 2006

Intrafamiliäre Variabilität von FXTAS (II)

Patient	Symptome	Evozierte Potentiale	<i>FMR1</i> repeats	cMRT	Behandlung
III-1	Schwerer Halte-/Intentionstremor, Ataxie, Depression, Demenz	VEP, SEP pathologisch	112	„MCP-Zeichen“, gen. Atrophie	Tiefenhirnstimulation
III-2	Leichter Halte-/Intentionstremor	VEP pathologisch	166	Leichte Atrophie	keine
III-3	Schwerer Tremor	?	116	?	Tiefenhirnstimulation

Tiefe Hirnstimulation (DBS) bei FXTAS

Patienten	Zielregion	Besserung Tremor	Ataxie/Sprache	Referenz
1	VIM bilateral	Deutlich	Gleichbleibend	Peters et al., 2006
1	VIM bilateral	Deutlich	Verschlechtert	Leehey et al., 2007
1	VIM bilateral	Mässig bis deutlich	Subjektiv verschlechtert	Ferrara et al., 2009
3	VIM bilateral	Deutlich	Gebessert (1 Pat.), bei 2 Pat. verschlechtert	Hagerman et al., 2012
1	VIM unilateral	Deutlich	Nicht verschlechtert	Xie et al., 2012
1	VIM unilateral	Deutlich	Gebessert	Senova et al., 2012
1	VIM-VOP bilateral	Leicht	Verschlechtert (bei Stimulator ein)	Oyama et al., 2014
1	VoP/Zona incerta bilateral	Deutlich	Verbessert	Ghilardi et al., 2015

Table 2

Clinical outcome on tremor, functional disability, ataxia, quality of life, cognition and depressive symptoms.

	FXTAS-1		FXTAS-2		FXTAS-3	
TRS preoperative	11		21		21	
2 month (StimOff/StimOn)	11	11	18	8	n.a.	3
1 year	12	8	26	8	n.a.	n.a.
2 years	19	6	16	7	45	8
4 years			30	12	34	7
ICARS preoperative	45		n.a.		31	
2 month (StimOff/StimOn)	39	39	43	18	36	12
1 year	71	48	45	26	n.a.	n.a.
2 years	62	37	64	38	75	36
4 years			79	50	63	26
CADET-A preoperative	60		58		60	
2 month	45		37		16	
1 year	62		59		n.a.	
2 years	51		62		62	
4 years			57		31	
PDQ-39 preoperative	58		33		23	
2 month	63		16		4	
1 year	41		43		n.a.	
2 years	41		41		22	
4 years			60		23	
MMSE preoperative	26/28		28/30		27/28	
2 month (StimOff/StimOn)	28/28		29/30		27/30	
1 year	26/28		29/30		n.a.	
2 years	28/30		24/28		26/30	
4 years			25/30		24/30	
BDI preoperative	11		11		1	
2 month	8		3		0	
1 year	14		3		n.a.	
2 years	8		5		10	
4 years			28		15	

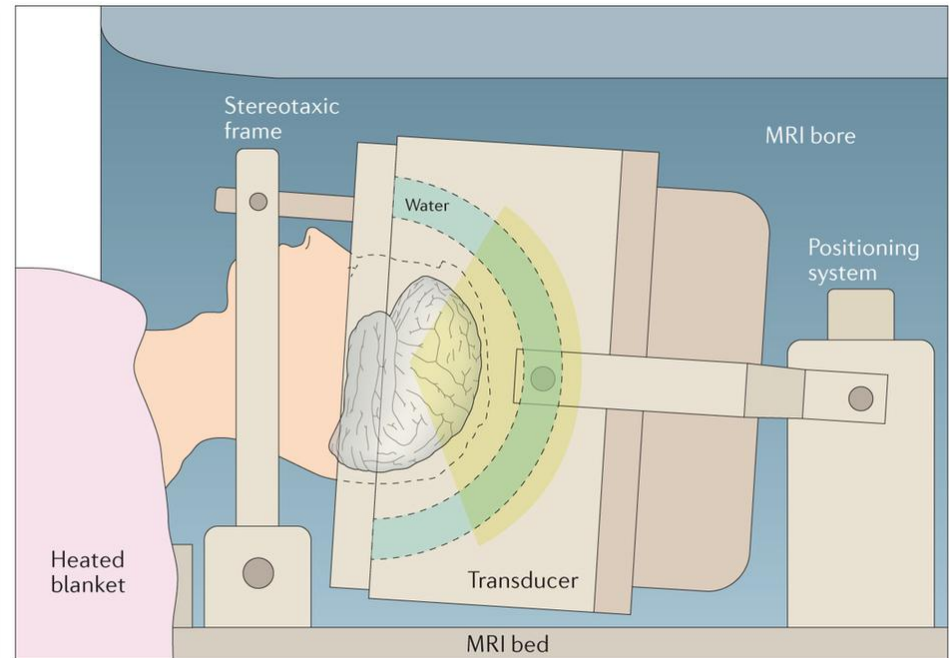
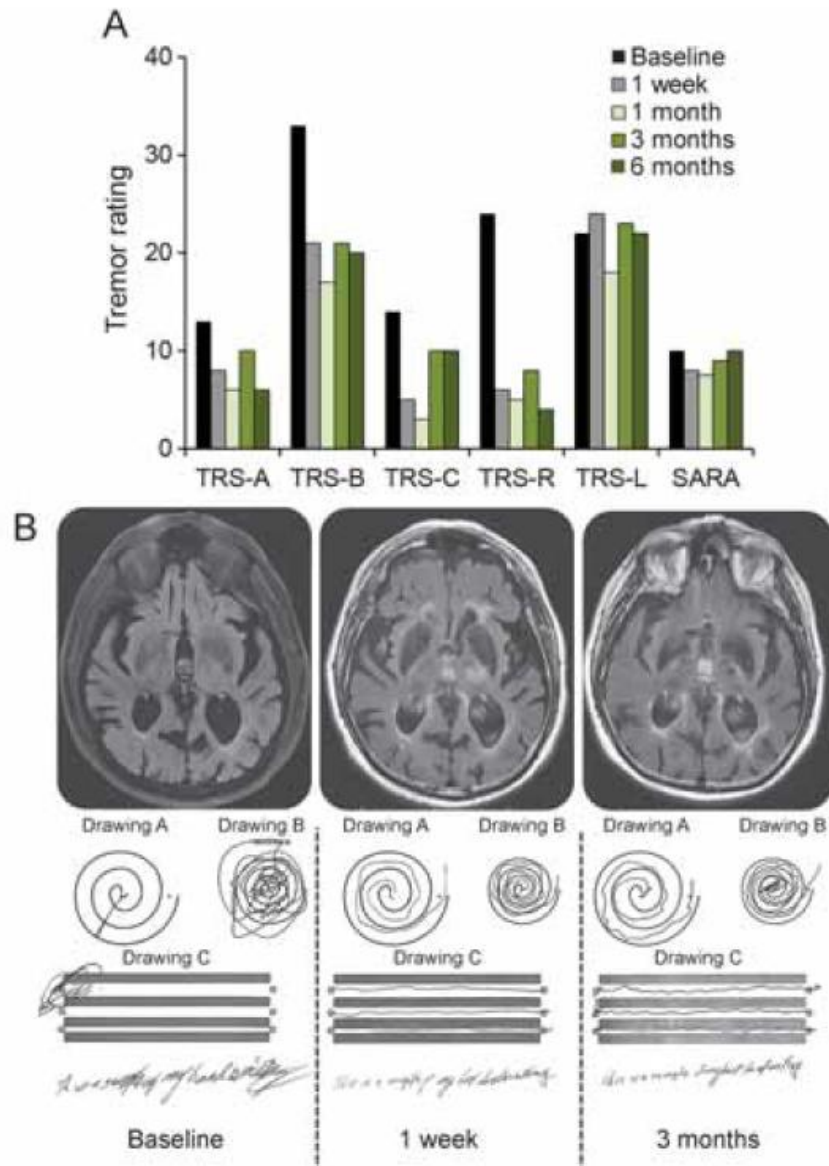
**Weiss et al.,
Parkinsonism Relat
Disord 2015**

Vor möglicher DBS-OP zu berücksichtigen:

- Individuelle feinmotorische Einschränkungen
- Kognitive Einschränkungen/Demenz
- Trotz deutlicher Verbesserung des Tremors funktionelle Verbesserung der Feinmotorik oft nur vorübergehend
- Optimale Zielregion für DBS noch nicht geklärt
- Patientenauswahl wichtig für Therapieerfolg

MRT-geführte Thalamotomie mittels fokussiertem Ultraschall bei FXTAS

26



Nature Reviews | Neurology

Leinenga et al., *Nat Rev Neurol* 2016

Fasano et al., *Neurology* 2016

Neue Therapieansätze für FXTAS?

- Allopregnanolone
 - positiver Modulator von GABA-A-Rezeptoren
 - Hinweise auf Reduktion der Hochregulierung bestimmter Proteine und des „neuronal bursting“ in Tiermodellen von FXTAS
 - Offene Studie bei FXTAS geplant

Zusammenfassung

- FXTAS ist eine schwere Form innerhalb eines Spektrums von Beschwerden, die mit der *FMR1*-Prämutation assoziiert sein können, bedingt durch Toxizität erhöhter *FMR1*-mRNA-level:
 - FXPOI, Entwicklungsverzögerung, autistische Störungen, ADHS, Angststörung, Depression
 - verschiedene andere neurologische und medizinische Probleme, u.a. Migräne, Fibromyalgie, Neuropathie, Schlafapnoe, Bluthochdruck und Schilddrüsenunterfunktion

Offene Fragen und Ziele

- Gründe für variable Penetranz?
- Genetische Faktoren und Umweltfaktoren, die die Manifestation von FXTAS beeinflussen?
- Kausale Therapie der Triggermechanismen und Neurodegeneration / Demyelinisierung
- Prophylaxe/Prävention

Aktuelle Untersuchungen zu FXTAS in Rostock

- Analyse des Spektrums der Symptome incl. neuropsychologischer Testverfahren
- Elektrophysiologie als Mittel zur Differentialdiagnose
- Neuartige MRT-Verfahren (DTI, „resting state“-cMRT)
- Analyse potentiell modifizierender genetischer Faktoren

Vielen Dank !



christoph.kamm@med.uni-rostock.de