



Fachinformation



## HEREDITÄRE ATAXIEN DES ERWACHSENENALTERS



**MGZ**

Medizinisch Genetisches Zentrum



## ■ FORMEN HEREDITÄRER ATAXIEN

### ▶ Autosomal-dominante Ataxien

- ▷ Spinocerebelläre Ataxien (SCAs)
- ▷ Dentatorubral-pallidolusyanische Atrophie (DRPLA)
- ▷ Episodische Ataxien (EAs)

Die größte Rolle im Erwachsenenalter spielen die spinozerebellären Ataxien (SCAs), die meist einem autosomal dominanten Erbgang folgen und sich klinisch kaum voneinander abgrenzen lassen.

Erstmanifestation üblicherweise zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr mit allmählich progredienter zerebellärer Ataxie, isoliert oder in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen wie axonaler Neuropathie, Spastik, Parkinson-Syndrom, Dystonie, Schluckstörung, Sakkadenverlangsamung, Ophthalmoplegie, autonomer Dysfunktion oder kognitiver Störung.

### ▶ Autosomal-rezessive Ataxien

- ▷ *RFC1*-assoziierte Ataxie und CANVAS-Syndrom
- ▷ Friedreich-Ataxie (FRDA)
- ▷ Ataxie-Telangiectasia (A-T)
- ▷ Ataxie mit Okulomotorischer Apraxie (AOA)

### ▶ X-chromosomale Ataxien

- ▷ Fragiles X-assoziiertes Tremor/Ataxie-Syndrom (FXTAS)

## ■ DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

### ▶ V.a. hereditäre Ataxie bei:

- ▷ frühem Erkrankungsbeginn (vor dem 25. Lebensjahr), oder bei
- ▷ ähnlich betroffenen Eltern oder Geschwistern, oder bei
- ▷ variablem Erkrankungsbeginn und unklarer Ätiologie (keine erworbene Ursache nachweisbar)

### ▶ Diagnostik bezüglich Repeat-assoziiierter Ataxien

z.B. ONT Repeat Assay-Ataxien (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA10, SCA12, SCA17, SCA27B, SCA31, SCA37, CANVAS, DRPLA, FRDA, FXTAS)

### ▶ NGS-basierte Panel oder Exom-Diagnostik

Bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter sollte zunächst die Gruppe der mit einer Repeat-Expansion assoziierten Ataxien untersucht werden. Da die nicht Repeat-assoziierten hereditären Ataxien und überlappenden neurodegenerativen Krankheitsbilder genetisch sehr heterogen sind, sollte im zweiten Schritt eine Panel- oder auch Exomdiagnostik angeschlossen werden.

## ■ HÄUFIGKEITSVERTEILUNG UND AUFKLÄRUNGSRATE

Um eine hohe Aufklärungsrate zu erzielen, ist es wichtig, die Repeat-assoziierten Ataxien in die genetische Diagnostik einzubeziehen. Allein die beiden »neuen« Repeat-assoziierten Ataxien des *RFC1*-Spektrums (inkl. CANVAS-Syndrom) und die *FGF14*-assoziierten Ataxie (SCA27B) wurden in jeweils bis zu 20 % der Patienten mit Ataxien unklarer Ätiologie gefunden.

## ■ GENETISCHE DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

### ▶ Erworbene Ataxien

Wichtig ist eine Abgrenzung zu nicht-genetischen Erkrankungsursachen, die teilweise auch reversibel bzw. behandelbar sind. Hierzu zählen bspw. die alkoholische Kleinhirndegeneration, eine Toxin-, Medikamenten- oder Vitamin E- oder B12-Mangel induzierte Ataxie, die Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis, eine Gluten-induzierte Ataxie sowie autoinflammatorische Formen im Rahmen einer Paraneoplasie oder entzündlichen ZNS-Erkrankung.

### ▶ Andere genetische Erkrankungen (z.B. spastische Paraparesen)

## ■ CLINICAL UTILITY / KLINISCHER WERT DER HUMANGENETISCHEN DIAGNOSTIK

Die therapeutischen Möglichkeiten hängen von der Ursache einer hereditären Ataxie ab.

- ▷ Die Diagnose einer hereditären Ataxie ist wichtig, um die genetisch bedingte Erkrankung von erworbenen Formen abzugrenzen, die einer grundsätzlich anderen Behandlung bedürfen.
- ▷ Je nach genetisch definiertem Subtyp ergeben sich für den Patienten unterschiedliche Konsequenzen im Hinblick auf Verlauf, Prognose, krankheitsassoziierte Risiken und das Wiederholungsrisiko für Familienangehörige und Nachkommen.
- ▷ Die Mehrzahl der hereditären Ataxien ist bislang keiner kausalen Therapie zugänglich, allerdings gibt es unter den genetischen Formen Ausnahmen wie die primären CoenzymQ10-Defizienzen oder genetisch-bedingten Vitamin E-Mangel Erkrankungen.

### Referenzen:

- PMID 29440566: Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90:464-471.
- PMID 36828010: Ataxias: Hereditary, Acquired, and Reversible Etiologies. *Semin Neurol.* 2023; 43: 48–64.
- S1-Leitlinie der DGN 2018: Ataxien des Erwachsenenalters.
- GeneReviews® Perlman S. Hereditary Ataxia Overview [Updated 2022 Jun 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>

## ■ STECKBRIEF »HEREDITÄRE ATAXIEN DES ERWACHSENENALTERS«

### Leitsymptom

Progrediente Ataxie

### Genetische Ursachen

Häufigste Ursache sind die Repeat-assoziierten Ataxien, insb. die erst 2022 neu beschriebene *FGF14*-assoziierte SCA27B.

### Häufigkeit

Die Prävalenz der hereditären Ataxien wird auf  $<1:10.000$  geschätzt. Sie gehören damit zu den »Seltenen Erkrankungen«, auch wenn man annehmen muss, dass sie im Erwachsenenalter möglicherweise unterdiagnostiziert sind.

### Erbgang

Häufig autosomal dominant, grundsätzlich aber alle Erbgänge möglich (autosomal dominant, autosomal rezessiv, X-gebunden, mitochondrial).

Ein wichtiges Phänomen bei vielen Repeat-assoziierten Ataxien ist die »Antizipation«. Darunter versteht man eine in nachfolgenden Generationen früher manifestierende und schwerer verlaufende Erkrankungsform durch eine Zunahme der Repeatexpansion von Generation zu Generation.

### Manifestation

Von Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter möglich. Erkrankungsgipfel im mittleren Erwachsenenalter.

### Verlauf

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung.

## ■ SELBSTHILFEGRUPPEN / NÜTZLICHE ADRESSEN

- ▶ Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e.V.: [www.ataxie.de](http://www.ataxie.de)
- ▶ Orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

## ■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)



Prof. Dr. med.  
Elke Holinski-Feder



Prof. Dr. med.  
Angela Abicht



Dr. med.  
Teresa Neuhann

Fachärztinnen für Humangenetik



Dr. med. Pia Ahren<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Stefanie Balg<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Kerstin Becker<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Anne Behnecke<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Anna Lena Burgemeister<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Carolina Courage<sup>1,2</sup>  
Prof. Dr. med. Isabel Diebold<sup>1,2,4</sup>  
Hannes Erdmann<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Christian Gebhard<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Antonia Kirchoff<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Gloria Leszinski<sup>1,2,5</sup>  
Dr. med. Felicitas Maier<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Yvonne Müller-Koch<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Caroline von Plettenberg<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Silja Robling<sup>1,2,3</sup>  
Dr. med. Zelia Schmederer<sup>2,6</sup>  
Dr. med. Miriam Stampfer<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Verena Steinke-Lange<sup>1,2</sup>  
Dr. med. Maximilian Witzel<sup>2,4,6</sup>

<sup>1</sup> Facharzt für Humangenetik

<sup>2</sup> in Anstellung

<sup>3</sup> Fachärztin für Innere Medizin,  
am MGZ nicht praktizierend

<sup>4</sup> Facharzt/-ärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
am MGZ nicht praktizierend

<sup>5</sup> Fachärztin für Gynäkologie,  
am MGZ nicht praktizierend

<sup>6</sup> in Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik

## MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder  
Prof. Dr. med. Angela Abicht  
Dr. med. Teresa Neuhann

Partnerschaft von Fachärztinnen für Humangenetik mbB, MVZ



Deutsche  
Akkreditierungsstelle  
D-ML-13242-01-00

Die Akkreditierung gilt nur für den in  
der Urkundenanlage D-ML-13242-01-00  
festgelegten Umfang.

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München  
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66  
info@mgz-muenchen.de | [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)