

bioinformatischer Analysetools identifiziert wurde, „die einen überraschend großen Anteil der Erkrankungsfälle bei Patienten mit spät beginnender, kombinierter zerebellär-sensorisch-vestibulärer Ataxie erklärt“. Dabei handelt es sich um eine Repeatexpansion im Intron 2 des RFC1-Gens, das wiederum eine Rolle bei der Replikation und Reparatur der DNA spielt [3].

Der genaue Mechanismus, über den die identifizierte Mutation zu einem CANVAS führt, ist noch unklar. Diese Entdeckung sei, so Gasser, aber insofern bemerkenswert, als seit der Aufklärung der Friedreich-Ataxie oder der Charcot-Marie-Tooth-Typ-1-Erkrankung keine Mutation mehr gefunden wurde, die einen so hohen Anteil eines bis dahin ungeklärten Syndroms erklären konnte.

Die Trias von zerebellärer Ataxie, sensorischer Neuropathie und BVP (►Abb. 1) sei pathognomonisch. Aber auch wenn lediglich sensorische Neuropathie und zerebelläre Ataxie kombiniert auftreten, könne bei über 60 % der Patienten der Nachweis einer biallelischen Mutation gelingen. „In diesen Fällen sollte also in jedem Fall eine genetische Diagnostik angestrebt werden, um die Diagnose zu klären und weitere aufwendige Abklärungen zu vermeiden,“ betont Gasser. Bei manchen CANVAS-Patienten sind Blasenmastdarmfunktionsstörungen oder chro-

nischer Husten beschrieben, letzterer kann unter Umständen bereits vor den ersten neurologischen Symptomen auftreten.

### Physiotherapie als Kernelement der BVP-Therapie

Die Therapie der BVP basiert Strupp zufolge auf einer sorgfältigen Klärung der Ursache, einer Primärprophylaxe im Sinne eines restriktiven Umgangs mit ototoxischen Substanzen, gegebenenfalls einer Behandlung der Grunderkrankung wie eines M. Menière und nicht zuletzt einer adäquaten Physiotherapie mit täglichem und lebensbegleitendem Gleichgewichtstraining. Zentrales Trainingselement seien dabei Kopfdrehungsübungen in allen drei Ebenen (VOR-Training). Bei älteren Menschen ist eine physiotherapeutische Sturzprophylaxe unerlässlich. Vestibuläre Implantate sind derzeit in der Erprobung.

Dr. Thomas M. Heim

12. Neurologie-Update-Seminar, 20.–21.3.2020, Livestream

#### Literatur

1. Dobbels B et al. *Ear Hear* 2019; 40:757–65
2. Brandt T et al. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:136–41
3. Cortese A et al. *Nat Genet* 2019; 51:649–58

## Dystonien: Genomanalyse führt oft zur richtigen Diagnose

Optimierte Verfahren der Gendiagnostik erlauben es heute, mit weniger Aufwand als je zuvor eine Genomsequenzierung zurate zu ziehen. Das erleichtert die Suche nach der sprichwörtlichen Stecknadel im Heuhaufen. Auf die Differenzialdiagnostik der Dystonien trifft das in besonderem Maß zu.

Bei Dystonien handelt es sich laut Prof. Dr. Thomas Gasser, Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, um eine sowohl phänotypisch als auch genetisch sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Die zugrundeliegende Mutation könne meist nicht aus dem klinischen Bild abgeleitet werden. Eine korrekte Diagnose könne aber durchaus therapierelevant sein. Mit wenigen Ausnahmen sei dazu eine Sequenzierung des kompletten Genoms angezeigt. Diese sei mittlerweile nicht wesentlich kostspieliger als die gezielte Suche nach einem einzelnen Gendefekt, und letztere ziehe bei negativem Ergebnis in der Regel dann doch eine weitläufigere Sequenzierung nach sich.

In einer aktuellen Studie konnte in einer nicht vorselektierten Kohorte mit 111 Dystoniepatienten durch die Genomsequenzierung bei 13 eine sichere genetische Diagnose gestellt werden. Die diagnostizierten Patienten hatten eher eine kombinierte Form einer Dystonie, wiesen also neben der Dystonie noch andere Bewegungsstörungen auf [1].

„Die Dystonie mit ADCY5-Mutation hat sich in den vergangenen Jahren als relativ häufig erwiesen,“ berichtet Gasser. Sie gehe mit einem besonders charakteristischen, andererseits aber auch variablen klinischen Manifestationsspektrum einher. Die assoziierte Erkrankung wurde erstmals 1978 in einer betroffenen Familie als „Dyskinesie mitfazialer Myokymie“ beschrie-

ben [2]. 2012 fand man in dieser Familie das assoziierte ADCY5-Gen [3]. Mittlerweile wurden über 70 weiteren Patienten mit demselben Gendefekt identifiziert. Die genaue Prävalenz dieser Erkrankung ist unbekannt [4].

### Symptome durch Müdigkeit oder Stress ausgelöst

Die ADCY5-Dystonie ist gekennzeichnet durch perioral und periokulär betonte faziale Dyskinesen. Wenn zusätzlich Dyskinesien der Extremitäten auftreten, dann überwiegend an den Armen. Besonders charakteristisch sind paroxysmale, manchmal schmerzhafte dystone Exazerbationen, die durch Müdigkeit und Belastung ausgelöst werden können und Minuten bis Stunden anhalten. „Diese Exazerbationen können manchmal sogar im Schlaf auftreten, im Gegensatz zu den meisten anderen Bewegungsstörungen, die im Schlaf sistieren“, erklärte Gasser. Weitere charakteristische Symptome sind eine axiale Hypotonie, die bei betroffenen Kindern zu Gangstörungen führen kann, eine Spastik in etwa der Hälfte der Fälle und Sprachentwicklungsstörungen, wahrscheinlich infolge der oralen Bewegungsstörungen. Manche Patienten sprechen auf eine Behandlung mit dem Carboanhydraseinhibitor Acetazolamid an [4].

Dr. Thomas M. Heim

12. Neurologie-Update-Seminar, 20.–21.3.2020, Livestream

#### Literatur

1. Kumar KR et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 69: 111–8
2. Bird TD et al. *Clin Genet* 1978, 14:271–2
3. Chen YZ et al. *Arch Neurol* 2012; 69:630–5
4. Carecchio M et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 41:37–43