

# Hereditær ataksi i Norge

*Kliniske og genetiske trekk basert på en  
database fra 2002*

Stud. med. Edel Elle Staalesen

Veileder: Professor og overlege i nevrologi, dr. med.  
Chantal Tallaksen



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2013



# **Hereditær ataksi i Norge. Kliniske og genetiske trekk basert på en database fra 2002.**

© Edel Elle Staalesen

2013

Hereditær ataksi i Norge. Kliniske og genetiske trekk basert på en database fra 2002.

Stud. med. Edel Elle Staalesen

Veileder: Professor dr. med. Chantal Tallaksen

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

## **Sammendrag**

Bakgrunn: Hereditær ataksi (HA) er en gruppe sjeldne, monogenetiske neurodegenerative lidelser. Man skiller mellom autosomal dominant cerebellær ataksi (ADCA), autosomal recessiv cerebellær ataksi (ARCA) og X-bundet ataksi. I tillegg finnes ataksi med ukjent arvegang, sporadisk ataksi. Hereditær ataksi skyldes en genfeil som klinisk viser seg som svikt i cerebellære funksjoner. Foreløpig finnes ingen kurativ behandling. Pasienter med hereditær ataksi har siden 2002 blitt inkludert i en database ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Målet med prosjektoppgaven var å analysere dataene i databasen med hensyn på kohorten, fenotyper, genotyper, samt vurdere eventuelle mangler. I tillegg ønsket man å beregne prevalensen av hereditær ataksi i Sør Øst Norge.

Materiale og metode: 314 pasienter med kliniske data registrert i databasen etter et internasjonalt registrerings skjema, SPATAX 2009. IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versjon 20 ble benyttet til statistiske analyser.

Resultater og konklusjon: Alder ved undersøkelse var 57 år for pasienter med ADCA, 31 år for pasienter med ARCA og 52 år for pasienter med sporadisk ataksi. Det var like mange menn som kvinner i databasen, men en overvekt av kvinner i gruppen ADCA, 56 %. 70 % av databasens pasienter var bosatt i Sør Øst Norge. 80 % av pasientene var norske, 16 land var representert. For fenotyper og genotyper fant man ingen avvik fra det som tidligere er kjent. Fenotyper: Gjennomsnittsalder ved symptomstart var 34 år for ADCA, 12 år for ARCA og 38 år for sporadisk ataksi. De fleste ADCA debuterer mellom 20 og 70 år, de fleste ARCA debuterer før 15 år, sporadisk ataksi debuterer over hele aldersspekteret. Funksjonsnivået for hele gruppen viste en overvekt på mild ataksi, ARCA viste relativt mest funksjonsnedsettelse. Gjennomsnittsvarighet av sykdom for ADCA og ARCA var 20 år, for sporadisk ataksi 13 år. Genotyper: Fordeling av arvelighet etter klinisk diagnose var 29 % ADCA, 26 % ARCA og 40 % sporadisk ataksi. Totalt 22 % av genotypene hadde fått genetisk diagnose, fordeling var 20 % ADCA, 55 % ARCA og 4 % sporadisk ataksi. Mangel på pasientopplysninger i databasen varierte mellom 5 % og 30 %. Beregnet prevalens av hereditær ataksi i Sør Øst Norge var 6,1/100 000, prevalens av autosomal dominant og autosomal recessiv ataksi henholdsvis 4,1/100 000 og 2,0/100 000.

## **Abstract**

Background: Hereditary ataxia (HA) is a group of rare, monogenetic neurodegenerative disorders. We distinguish between autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA), autosomal recessive cerebellar ataxia (ARCA) and X-linked ataxia. In addition we have ataxia of unknown inheritance, sporadic ataxia. Hereditary ataxia is caused by a genetic mutation that clinically appears as a failure of cerebellære functions. Currently there is no curative treatment. Patients with hereditary ataxia have since 2002 been included in a database at Oslo University Hospital, Ullevaal. The purpose of the project was to analyze the data in the database by cohort, phenotypes, genotypes, and assess any shortcomings. It was also of interest to estimate the prevalence of hereditary ataxia in South Eastern Norway.

Methods: 314 patients with clinical data registered in the database after an international registration system, SPATAX 2009. IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20 was used for statistical analysis.

Results: Age at examination was 57 years for patients with ADCA, 31 years for patients with ARCA and 52 years for patients with sporadic ataxia. There were as many men as women in the database, but a majority of women in the group ADCA, 56%. 70% of patients were residing in South Eastern Norway. 80% of patients were Norwegian, 16 countries were represented. For phenotypes and genotypes the results gave no deviation from what was previously known. Phenotypes: Average age at onset was 34 years for ADCA, 12 years of ARCA and 38 years for sporadic ataxia. Most ADCA onset between 20 and 70 years, most ARCA debut before 15 years, sporadic ataxia debuts across the age spectrum. Function level of the entire group showed a predominance of mild ataxia, ARCA showed relatively most disabilities. Average duration of illness for ADCA and ARCA were 20 years, for sporadic ataxia 13 years. Genotypes: Distribution of heredity after clinical diagnosis was 29% ADCA, 26% ARCA and 40% sporadic ataxia. Overall, 22% of genotypes had received genetic diagnosis, the distribution was 20% ADCA, 55% ARCA and 4% sporadic ataxia. Lack of patient information in the database ranged between 5% and 30%. Hereditary ataxia prevalence in South Eastern Norway was estimated at 6.1 / 100 000: 4.1 / 100 000 for autosomal dominant and 2.0 / 100 000 for autosomal recessive ataxia.





# Forord

Oppgaven har vært et interessant og spennende prosjekt å jobbe med. Faglig sett veldig lærerikt. Bearbeiding av data og statistikkanalysene har vært et tålmodighetsarbeid.

Jeg vil takke min veileder professor dr. med. Chantal Tallaksen for kunnskapsrik og positiv veiledning. Hun har gitt meg et godt innblikk i hva forskning dreier seg om.

Jeg vil også takke min søster dr. med. Yndis Annette Staalesen Strumse for god hjelp og veiledning i forbindelse med SPSS analysene.



# Innholdsfortegnelse

Hereditær ataksi i Norge. Kliniske og genetiske trekk basert på en database fra 2002. ....	1
1 Bakgrunn .....	2
1.1 Ataksi.....	3
1.2 Hereditær ataksi.....	3
1.2.1 Autosomal dominant cerebellær ataksi (ADCA) .....	4
1.2.2 Autosomal recessiv cerebellær ataksi (ARCA).....	5
1.3 Ikke-hereditær ataksi .....	7
1.3.1 Sekundær ataksi.....	7
2 Mål med oppgaven .....	9
3 Materiale og metoder.....	11
4 Resultater.....	13
4.1 Deskriptive.....	13
4.1.1 Kohortebeskrivelse .....	13
4.1.2 Generelt .....	13
4.2 Sammenlikninger .....	19
4.2.1 Fenotyper.....	19
4.2.2 Genotyper .....	25
4.3 Prevalens.....	29
5 Diskusjon.....	30
6 Konklusjon .....	34
Litteraturliste .....	36
Vedlegg 1 .....	38
Vedlegg 2 .....	39
Vedlegg 3 .....	43
Vedlegg 4 .....	46







# **Hereditær ataksi i Norge. Kliniske og genetiske trekk basert på en database fra 2002.**

# 1 Bakgrunn

Hereditære ataksier (HA) er en gruppe sjeldne, monogenetiske neurodegenerative lidelser. De har tidligere vært vanskelige å klassifisere. Det skyldes at klassifiseringen tradisjonelt har vært basert på kliniske funn, patologisk lokalisasjon, egennavn, etc. med det resultat at man fikk en uoversiktlig og stor mengde hereditære ataksier. Anita Harding var den første nevrolog som tidlig på 1980-tallet lagde et systematisk, klinisk klassifikasjonssystem for disse lidelsene (1, 2).

1990-årenes stadige nye kunnskaper innen genetik og molekylære diagnoser har gjort at man i dag bruker et genetisk klassifikasjonssystem som gjør klassifiseringen av disse sykdommene lettere (3). Videre åpner denne nye kunnskapen for bedre behandling av pasientene og mulighet for genetisk veiledning.

Man skiller mellom to hovedgrupper hereditær ataksi, autosomal dominant cerebellær ataksi (ADCA) og autosomal recessiv cerebellær ataksi (ARCA) (Vedlegg 1, 2). I tillegg finnes ikke-hereditære, sporadiske former for ataksi.

Pasienter med hereditær ataksi har siden 2002 blitt inkludert i en database ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Dette arbeidet ble startet av Chantal M. E. Tallaksen, Nevrologisk avdeling. Databasen er omfattende og den oppdateres kontinuerlig.

Målet med opprettelsen av databasen var å kartlegge og få en oversikt over pasienter med disse lidelsene, samt å kunne utrede videre med hensyn på fenotyper, genotyper og nedarvingsmønstre. Mange av pasientene og familiene har i dag fremdeles ingen eksakt diagnose og det er sannsynlig at det i den norske populasjonen finnes nye/ukjente genotyper.

Med databasen har man fått etablert en stor kohorte med disse sjeldne sykdommene. Databasen blir spesifikt brukt i forbindelse med forskningsprosjekter og er et godt utgangspunkt for videre forskning innenfor fagfeltet.



## 1.1 Ataksi

Ataksi (gr.) betyr ”uten kontroll”. Symptomet oppstår på grunn av dysfunksjon i cerebellum, vestibularisapparatet eller bakstrengene.

Pasientene har problemer med koordinasjon av bevegelser. De blir ustøe, og bevegelsene blir urytmiske og unøyaktige. Ataksi kan affisere armer, bein, trunkus, tale, svelg og øyemotilitet. Ved cerebellære tester finner man ekstremitetsataksi, gangataksi, trunkalataksi, dysartri, dysfagi og øyemotilitetsforstyrrelser.

Diagnostikken av denne pasientgruppen er vanskelig. Ataksi er et av de mest vanlige nevrologiske symptomer. Det finnes mer enn 50 ulike sykdommer og utviklingsforstyrrelser der problemer med balanse og koordinasjon av kroppens bevegelser er dominerende symptomer. Svært mange genetiske tilstander kan gi ataksi. Det finnes også ataksi der arvegangen er ukjent, samt sekundære former for ataksi. Mange nevrologiske sykdommer har sekundær ataksi som en del av sykdomsbildet.

Ved utredning av ataksi er familieanamnesen særlig viktig. Den danner grunnlaget for de videre undersøkelser som innebærer en kombinasjon av klinisk nevrologisk undersøkelse, laboratorieundersøkelser av blodprøver og eventuelt ryggmargsvæske, og elektrofysiologiske og billeddiagnostiske undersøkelser der spesielt MR kan være til god hjelp.

Genetisk testing for ulike årsaker til ataksi er en kostbar og tidkrevende prosess. Slike molekylære tester er lite brukt i Norge.

## 1.2 Hereditær ataksi

Hereditære ataksier (4) utgjør sammen med hereditære spastiske parapareser (HSP) en gruppe sjeldne monogenetiske sykdommer kalt spinocerebellære nevrodegenerative lidelser. Hereditær ataksi skyldes en genfeil som klinisk viser seg som svikt i cerebellære funksjoner, men symptomer og funn kan også komme fra anatomisk nærliggende strukturer som hjernestamme, basalganglier og de lange baner (pyramidebanene, bakstrengene).

Fenotypisk kan man skille mellom rene og kompliserte former. De dominant arvelige formene, ADCA, har ofte ren ataksi som funn, mens recessiv arv, ARCA, gir mer komplekse tilstander med symptomer fra flere deler av nervesystemet og/eller andre organer.

Til gruppen hereditær ataksi hører også X-bundet ataksi og genetisk betingete mitokondrielle sykdommer med ataksi som funn (5) (Vedlegg 3).

Diagnosen hereditær ataksi kan stilles når man har en kjent familiehistorie med liknende sykdom og typiske kliniske symptomer forenelig med cerebellær affeksjon. Man inndeler etter arvemønster og hvis mulig klassifiseres familiene med eksakt genetisk diagnose. I dag kan man ved genetisk kartlegging klassifisere 50 % av de familiære formene. Mange ulike genotyper finnes og over 40 gener er kjent (2011) (6).

Hereditær ataksi er en gradvis progredierende kronisk sykdom. Unntak er episodiske former for dominant ataksi, (EA), der symptomene er fluktuerende og intermitterende (Appendiks 3).

Behandlingen er i de aller fleste tilfeller kun symptomatisk og retter seg mot lindring av plager, smerter og forebygging av komplikasjoner. Foreløpig finnes ingen kurativ behandling. Pasientene bør følges opp av nevrolog 1-4 ganger i året. Regelmessig fysisk aktivitet, fysioterapi, tilrettelegging og tverrfaglig oppfølging, medikamentell behandling mot tilleggsplager (bl.a. botulinium-toksin, Baklofen, antiepileptika) og genetisk veiledning er viktig for å øke livskvaliteten hos denne pasientgruppen (7).

### **1.2.1 Autosomal dominant cerebellær ataksi (ADCA)**

Dominant ataksi er den vanligste form for hereditær ataksi. Debutalder er etter fylte 20 år. Arven er vertikal. Mange former er beskrevet og man deler inn i to grupper:

- SpinoCerebellar Ataksia (SCA), progressiv form
- Episodiske Ataksier (EA), episodisk form

#### **SpinoCerebellar Ataxia, SCA (1-36) og DRPLA**

SpinoCerebellær ataksi (SCA) (8) er den hyppigst forekommende av de dominante ataksiene. Symptomene er progressive og karakterisert av cerebellær ataksi med ustø gange og dårlig koordinering av ekstremiteter, tale og øyebevegelser. Fra nærliggende strukturer kan det oppstå tilleggsplager som kognitiv svikt, tremor, polyneuropati, epilepsi og myoklonus. Mange blir rullestolavhengige 10-15 år etter symptomdebut.

Det er stor intra- og interfamiliær locus-heterogenitet (9). Det gjør at nøyaktig diagnose basert på kliniske funn alene kan være vanskelig å stille og molekylære tester er derfor nødvendige. 60-75 % av pasientene har mutasjon i kjent locus.

33 ulike genetiske loci er identifisert (2011). I nomenklaturen brukes da betegnelsen SCA (SpinoCerebellar Ataxia) og deretter nummerering i kronologisk rekkefølge, fra SCA1 beskrevet i 1993 til SCA36 beskrevet i 2011 (10;11).

DRPLA (Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrophy) har ikke eget SCA-nummer, men klassifiseres sammen med de progressive dominante hereditære ataksiene. Den debuterer mellom 1 og 60 års alder, med gjennomsnittlig debutalder ca 30 år. DRPLA er en kompleks form for dominant ataksi med flere funn i tillegg til ustøhet. Ved tidlig debut ses ofte psykisk utviklingshemming, adferdsforstyrrelser, myoklonier og epilepsi. Ved sen debut kan sykdommen forveksles med Huntingtons chorea pga vridende, ufrivillige bevegelser og utvikling av demens.

SCA1-36 og DRPLA utgjør et vidt spekter av sykdommer med forskjellige genetiske mekanismer og man deler inn i følgende to grupper etter typen mutasjon:

1. Triplettsykdommer/ekspansjonssykdommer i kodede (polyglutamin ekspansjoner) og ikke-kodede områder: SCA1,2,3,6,7,8,10,12,17,31,36 og DRPLA

Dette er den største gruppen. De fleste pasientene har forkortet livslengde pga atrofi og svikt i hjernestammen i tillegg til atrofi av cerebellum. SCA1, 2 og 3 har hurtigst sykdomsprogresjon. Ved SCA7 gir alvorlig anticipation gjennom paternal transmisjon aggressiv infantil sykdom. SCA7 kan også ha retinopati.

SCA6 og 8 har ingen symptomer fra hjernestammen og derfor god prognose. SCA6 skiller seg ut ved sen debut (50-60 år) og langsom progresjon. SCA8 representerer en mildere fenotype med ekspansjoner i ikke-kodede områder.

## 2. Punktmutasjoner/delesjoner: SCA4,5,11,13,14,15,23,27,28,35

De fleste pasientene i denne gruppen har ikke forkortet livslengde. Sykdommen viser liten påvirkning av hjernestammen og cerebellær atrofi ses i varierende grad.

Sykdomsprogresjonen er langsom og prognosen er god sammenliknet med de dominante ataksiene med ekspansjoner.

I mellom- og sør- Europa vil 60 % av alle tilfeller med SCA diagnostiseres ved hjelp av genetiske tester for SCA1,2,3,4,6,7. I Norge derimot har vi svært få av disse dominante progressive formene. Kun noen få familier med SCA1,2,3,6,14,27 er identifisert.

### 1.2.2 Autosomal recessiv cerebellær ataksi (ARCA)

De recessive formene for hereditær ataksi har oftest symptomstart før fylte 20 år, vanligvis allerede i barnealder. Arven er horisontal. Gruppen er mer kompleks og har større funksjonsnedsettelse enn den dominante gruppen. I tillegg til de cerebellære funnene vil pasientene ha ekstracerebellære funn. Vanlig er ustø gange, dårlig balanse, koordinasjonsproblemer, dysartri, dysfagi, pyramidale symptomer, polyneuropati, tremor. I mange tilfeller ses også andre organmanifestasjoner som diabetes mellitus, kardiomyopati og skoliose (12).

Tilstandene klassifiseres både etter egennavn (f eks Friedreich`s ataksi), etter tilleggssymptomer (f eks ataksi med okulær apraksi = AOA) og ved betegnelsen SpinoCerebellær Ataksi Recessiv – SCAR med påfølgende nummerering på linje med den dominante klassifikasjonen.

Det finnes over 10 ulike typer ARCA med kjent genetisk årsak og antallet øker for hvert år. I tillegg kjenner man til en rekke recessive mitokondrie- og metabolske tilstander med ataksi som funn (Appendiks 3).

Blant de hyppigste ARCA (8) med kjent locus er Friedreich`s ataksi (FRDA), ataxia telangiectasia (A-T), ataksi med vitamin E mangel (AVED), ataksi med okulomotor apraksi type 1 og 2 (AOA1 og AOA2/SCAR1) og autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Friedreich`s ataksi (FRDA) og ataxia telangiectasia (A-T) er omtalt nedenfor, de resterende er beskrevet i Appendiks 3.

## **Friedreich`s ataksi (FRDA)**

Debuterer vanligvis i alderen 5-25 år, men debut ved 60-årsalder er sett. Friedreich`s ataksi er den hyppigst forekommende recessive formen i sørlige deler av Europa med en prevalens på 2-4/100 000. I Norge er prevalensen kun 0,15/100 000 (13).

Klinisk karakteriseres tilstanden av en progressiv sensorisk ataksi og svakhet i armer og ben, tap av vibrasjonssans, tap av leddsans, arefleksi, men inverterte plantarreflekser, dysartri og dysfagi. Mange pasienter utvikler en eller flere av følgende plager: kardiomyopati, diabetes mellitus, skoliose, døvhet, opticus atrofi og muskelsvakhet. Cerebellær atrofi ses sent i forløpet.

I 98 % av tilfellene skyldes sykdommen trinukleotidekspansjoner i begge alleler i FRDA-genet (Fratxin-genet) på kromosom nr 9 (ikke-kodende områder). De resterende pasientene har et allel med ekspansjon og et med en punktmutasjon.

Som ledd i behandlingen kan det være aktuelt med medikamenter mot spastisitet (Baklofen) eventuelt kirurgi, samt antioksidant terapi (Idebenone, syntetisk koenzym Q) mot hjertesvikt (14).

## **Ataxia telangiectasia (A-T)**

Debuterer i tidlig barnealder. Ataxia telangiectasia er den hyppigst bekreftede recessive ataksien i Norge med spesielt mange tilfeller i Hedmark fylke.

Typisk er hudforandringer med telangiektasier på conjunktiva allerede fra omkring 3- 5-årsalder. Ellers er tilstanden karakterisert med cerebellær ataksi, okulær apraksi, telangiektasier på hudområder, immunsystemdefekter med påfølgende øket infeksjonsrisiko og risiko for maligne svulster, choreoatetose og dystoni. De fleste pasientene er rullestolbrukere allerede ved 10-12-årsalder. Tilstanden har et progredierende og aggressivt forløp. Levealderen er forkortet.

Sykdommen skyldes en mutasjon i et stort DNA-reparasjonsgen på kromosom nr 11, ATM-gen, i Norge kalt Rendalen mutasjon.

Økte nivåer av alfa-føtoprotein og redusert mengde immunglobuliner er biomarkører i blod. Regelmessig oppfølging for tidlig diagnostikk av eventuell malignitet er viktig.

## 1.3 Ikke-hereditær ataksi

Ved ikke-hereditær eller sporadisk ataksi er arvegangen ukjent. Til denne gruppen regnes de mange sekundære formene for ataksi. I noen studier (15) regnes også MSA-c (multisystem atrofi-cerebellum) som en sporadisk form for ataksi. MSA-c skiller seg fra andre sporadiske former ved å ha et mer komplekst bilde med symptomer fra hjernestammen, i tillegg til parkinsonliknende- og autonome symptomer.

Ikke-hereditær ataksi er en progressiv ataksi som debuterer etter 50-års alder. Det kliniske bilde likner de familiære ataksiene. Pasientene har symptomer på spinocerebellær degenerasjon med ataksi, dysartri, dysfagi og øyemotilitetsforstyrrelser, men etiologien er ukjent. Man kan ikke identifisere andre familiemedlemmer med et liknende klinisk bilde. Ca 30-40 % av alle nevrodegenerative ataksier hos voksne og eldre er antatt å være sporadiske.

Utredning av sporadisk ataksi er en eksklusjonsprosess og det er til stor hjelp hvis man kan utelukke en kjent genetisk årsak. I tillegg er det ved sporadisk ataksi viktig å ekskludere sekundær årsak fordi prognosene er svært ulike.

Isolert, sporadisk ataksi kan skjule en hereditær ataksi. Fordi genetisk testing for disse sykdommene er lite brukt i Norge, vet man ofte ikke om en sporadisk ataksi skjuler en monogenetisk sykdom.

Mange faktorer kan komplisere arvemønsteret:

- Nedsatt sykdomspenetrans
- Små familier, tidlig død av affisert forelder, adopsjon, ikke oppgitt riktig biologisk far
- Ustabile alleler/anticipation
- Nyoppståtte mutasjoner
- Variabel ekspressivitet av sykdommen i familien
- Imprinting
- Polygen arv

### 1.3.1 Sekundær ataksi

Sekundær eller ervervet ataksi (16) utgjør en stor gruppe differensialdiagnoser til hereditær ataksi. Det finnes ikke en typisk familiehistorie og tilstanden er vanligvis heller ikke progressiv.

Sekundær ataksi er ikke genetisk planlagt, men kan være sekundær til for eksempel en vaskulær hendelse. Ataksi kan også skyldes nevrodegenerative sykdommer som bl.a. adrenoleukodystrofi, multippel sklerose, polyneuropati, motonevronsykdommer og parkinsonisme. Hos barn kan det være ekstra vanskelig å skille hereditær ataksi fra andre neurodegenerative sykdommer.

Metabolske tilstander med genetiske defekter i ammonium, aminosyre, pyruvat, laktat eller fettsyremetabolismen kan gi ataksi sekundært. Progresjonen er ofte mer aggressiv sammenliknet med de egentlige hereditære ataksier.

Andre sekundære årsaker til ataksi:

- Infeksjoner som varicella zoster, HIV, syfilis, borrelia, etc
- Primære eller metastatiske svulster, paraneoplastisk syndrom
- Vaskulære malformasjoner/lesjoner, iskemi, blødning
- Medikamenter og toksiske substanser (eks fenytoin, alkohol)
- Vitaminmangel (B12, vit E)
- Endokrine (eks hyperparathyroidisme, hyperthyreose)

## 2 Mål med oppgaven

Prosjektoppgaven er en deskriptiv studie av pasienter med hereditær ataksi undersøkt ved Oslo universitetssykehus, Ullevål siden 2002. Målet var å gjennomgå en eksisterende database.

Hovedmål:	Beskrive databasen og analysere dataene
Sekundære mål:	Beskrive fenotyper
	Beskrive genotyper
	Beregne prevalens
	Evaluere databasen med hensyn på eventuelle mangler

Oppgaven ble delt inn i fire deler:

### 1. Generell del. Beskrive pasientene:

- Alder ved undersøkelse
- Kjønnfordeling
- Bosted
- Nasjonalitet

### 2. Fenotyper. Sammenlikne ren versus komplisert ataksi hos pasientene:

- Alder ved symptomstart (age at onset)
- Funksjonsgrad (disability stage)
- Varighet av sykdom (disease duration)

### 3. Genotyper. Sammenlikne ren versus komplisert ataksi hos familier og sporadiske tilfeller:

- Antall med klinisk diagnose
- Antall med og uten genetisk diagnose
- Antall ADCA familier, ARCA familier og sporadiske tilfeller med/uten genetisk diagnose

#### 4. Prevalens.

- Estimere prevalensen for hereditær ataksi i Sør Øst Norge.
- Sammenlikne denne med prevalensen beskrevet i en populasjonsbasert studie fra 2009 på hereditær ataksi i Sør Øst Norge (13).



### 3 Materiale og metoder

Denne studien beskriver alle pasienter med en nevrologisk ataksi diagnose sett på Oslo universitetssykehus, Ullevål siden 2002.

Pasientmateriale:

Pasientene er registrert i en database siden 2002. Hovedområdet for inklusjon til databasen var initialt pasienter fra Helse Sør Øst henvist til poliklinikken for utredning. Dette ble gradvis utvidet fra 2005 til å gjelde henvisninger fra hele Norge.

I dag består databasen av pasienter, probander (se nedenfor) og andre affiserte eller suspekter på sykdommen undersøkt ved på Oslo universitetssykehus, Ullevål. Pasientene er henvist til poliklinikken av leger, pasientforening eller andre. Pasientene er hovedsakelig voksne som har gitt sitt samtykke til inklusjon (Vedlegg 4). Barn er generelt ikke inkludert i databasen, med unntak av 15 barn fra studier på pasienter med Ataxia telangiectasia (17;18). Det finnes noen få unntak av andre barn som er affiserte medlemmer i familier med kjent sykdom.

Kliniske data er samlet inn og registrert etter et internasjonalt registreringsskjema som beskriver pasientens tilstand, SPATAX 2009. Databasen er basert på dette registreringsskjemaet.

Databasen bestod 10.05.12 av 314 pasienter med mistenkt eller bekreftet hereditær ataksi. Siden begynnelsen av innsamlingen er 7 av disse døde. Av de 314 pasientene var 214 probander fordelt i ulike grupper med hensyn på arvelighet.

En proband i databasen er definert som et individ i en registrert familie, index kasus. Det vil være en proband i en ADCA eller ARCA familie, men flere syke individer. Hvert sporadisk tilfelle vil være en proband, dvs her er proband lik antall individer. Antall probander i databasen er altså lik antall familier med diagnose pluss antall sporadiske tilfeller.

Statistisk metode:

IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versjon 20 ble benyttet til de statistiske analysene.

”Crosstab” ble benyttet for å analysere kjønn, bosted, nasjonalitetsfordeling og funksjonsnivå (disability stage) i hver diagnosegruppe. Mens alder ved undersøkelse, alder ved symptomstart og varighet av sykdommen, som er kontinuerlige variabler ble beregnet ved hjelp av ”Descriptives” og presentert som mean med konfidensintervall. I tillegg valgte man å kategorisere alderen og varighet i undergrupper for hvert tiår, disse er analysert vha crosstab og presentert med antall i hver alderskategori.

Antall probander for de ulike diagnosegruppene ble betraktet som en kategorisk variabel, og tallet opp ved bruk av "Frequencies". Antall med genetisk diagnose ble analysert ved "Crosstab".

"Crosstab" ble også benyttet for alder ved symptomstart og varighet av sykdom for den kategoriserte formen av variabelen. Mens "explore" ble valgt for å gi gjennomsnitt, standardavvik og konfidensintervall for den kontinuerlige variabelen av alder ved symptomstart og varighet av sykdom. Dersom manglende normalfordeling, ble median og kvartiler oppgitt.

Analysene ble enten gjort per proband eller per individ alt etter problemstilling.

Litteratursøk:

Litteratursøk er gjort via [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no). Pyramidesøk gav aktuelle funn i UpToDate og PubMed.

I tillegg er følgende linker benyttet:

- 1."Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM"; <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
2. Pasientforening; [www.naspa.no](http://www.naspa.no) (Norges Handicapforbund)

# 4 Resultater

## 4.1 Deskriptive

### 4.1.1 Kohortebeskrivelse

DIAGNOSE	ANTALL PASIENTER, n	PROSENT
ADCA	135	43
ARCA	83	26
Sporadisk ataksi	86	27
Usikker	3	1
Død	7	2
<b>Totalt</b>	<b>314</b>	<b>100</b>

Tabell 1. Fordeling av 314 pasienter i ulike grupper.

### 4.1.2 Generelt

#### Alder ved undersøkelse

Databasen inneholder opplysninger om ”alder ved undersøkelse”. Ikke alle pasientene hadde registrert ”alder ved undersøkelse”.

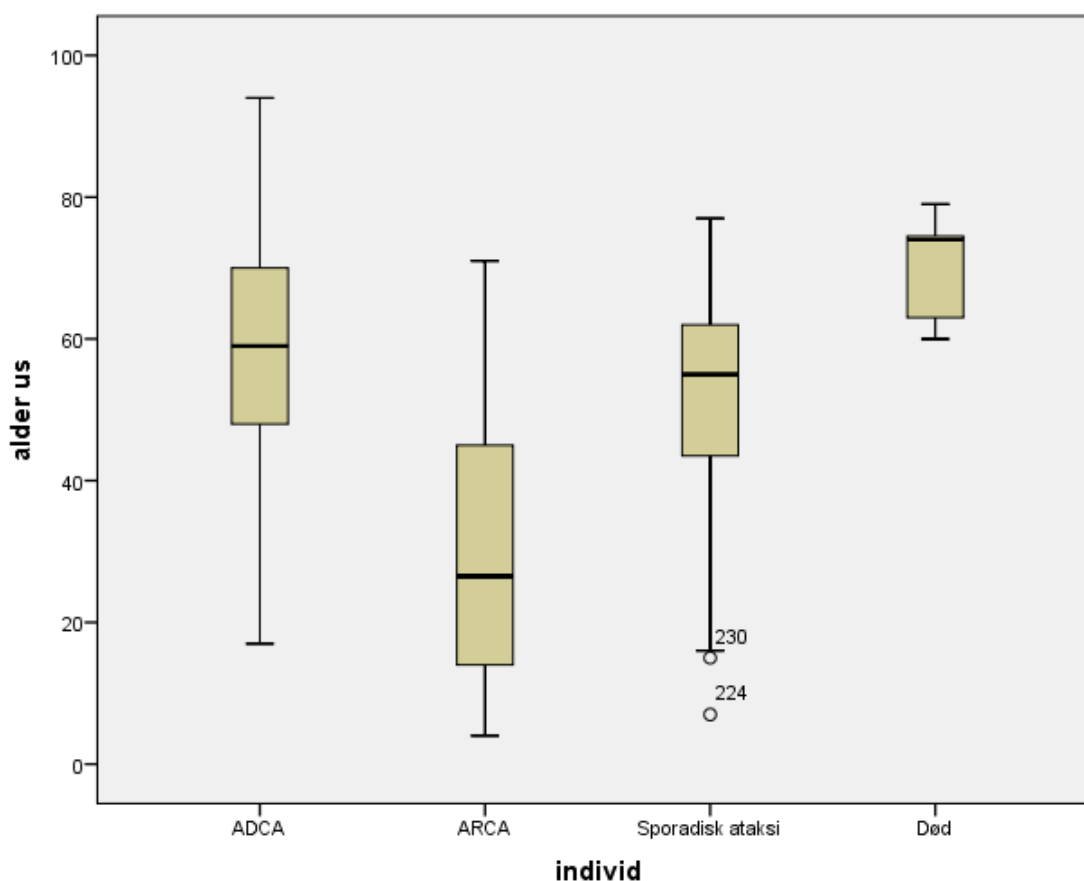
DIAGNOSE	Kjent alder ved undersøkelse, n	Ukjent alder ved undersøkelse, n	Totalt, n
ADCA	98	37	135
ARCA	58	25	83
Sporadisk ataksi	75	11	86
Usikker	0	3	3
Død	7	0	7
Totalt	238	76	314

Tabell 2. 314 pasienter inndelt i grupper avhengig av om alder var registrert ved undersøkelse.

DIAGNOSE	Kjent alder ved undersøkelse, %	Ukjent alder ved undersøkelse, %	Totalt, %
ADCA	73	27	100
ARCA	70	30	100
Sporadisk ataksi	87	13	100

Tabell 3: Prosentfordeling av diagnosegruppene med hensyn på om alder var oppgitt ved undersøkelse.

Gjennomsnittsalder ved undersøkelse var høyere for pasienter med dominant ataksi sammenliknet med recessiv ataksi. For ADCA var gjennomsnittsalder ved undersøkelse 57,3 år (KI 53,9 – 60,6). Tilsvarende tall for ARCA var 30,8 år (KI 25,8 – 35,7) og for sporadisk ataksi 51,9 år (KI 48,4 – 55,4). Se figur 1.



Figur 1. Gjennomsnittsalder ved undersøkelse for diagnosegruppene.

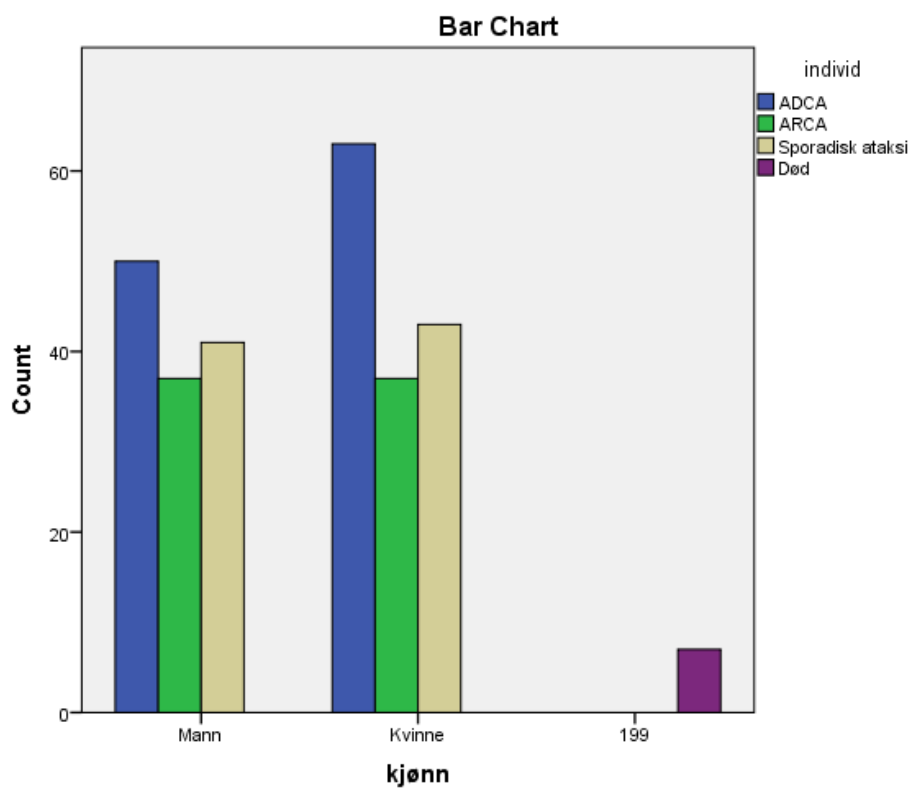
## Kjønnsfordeling

Det var ingen vesentlig forskjell mellom antall menn og antall kvinner.

88,5 % av 314 pasienter i databasen er kategorisert etter kjønn

	<b>ADCA</b>	<b>ARCA</b>	<b>Sporadisk ataksi</b>
<b>Mann, %</b>	44	50	49
<b>Kvinne, %</b>	56	50	51
<b>Total %</b>	100	100	100

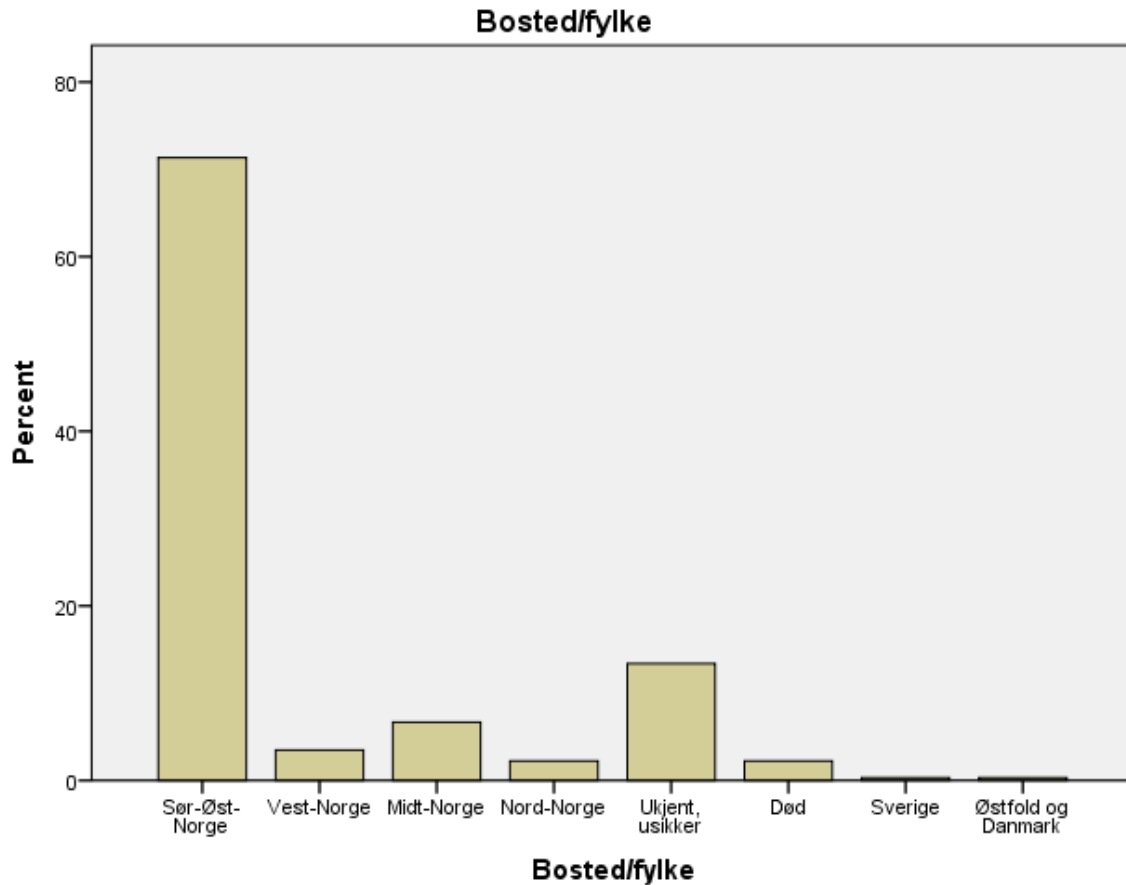
Tabell 4. Kjønnsfordeling i prosent innenfor hver diagnosegruppe.



Figur 2. Fordeling av pasienter i diagnosegrupper innenfor hvert kjønn.

## Bosted

Over 70 % av pasientene bor i Sør Øst Norge. 13 % har ukjent bosted. Se figur 3.



Figur 3. Prosentfordeling av pasienter med hensyn på bosted.

Det var ingen tydelig forskjell i fordeling av diagnoser mellom landsdelene.

	<b>ADCA</b>	<b>ARCA</b>	<b>Sporadisk ataksi</b>	<b>Usikker</b>	<b>Død</b>	<b>Total</b>
Sør Øst Norge	115	57	52	0	0	224
Vest Norge	3	2	6	0	0	11
Midt Norge	3	7	11	0	0	21
Nord Norge	2	1	4	0	0	7
Sverige	1	0	0	0	0	1
Østfold, Danmark	0	0	1	0	0	1
Ukjent bosted	11	16	12	3	0	42
Død	0	0	0	0	7	7
<b>Total, n</b>	<b>135</b>	<b>83</b>	<b>86</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>314</b>

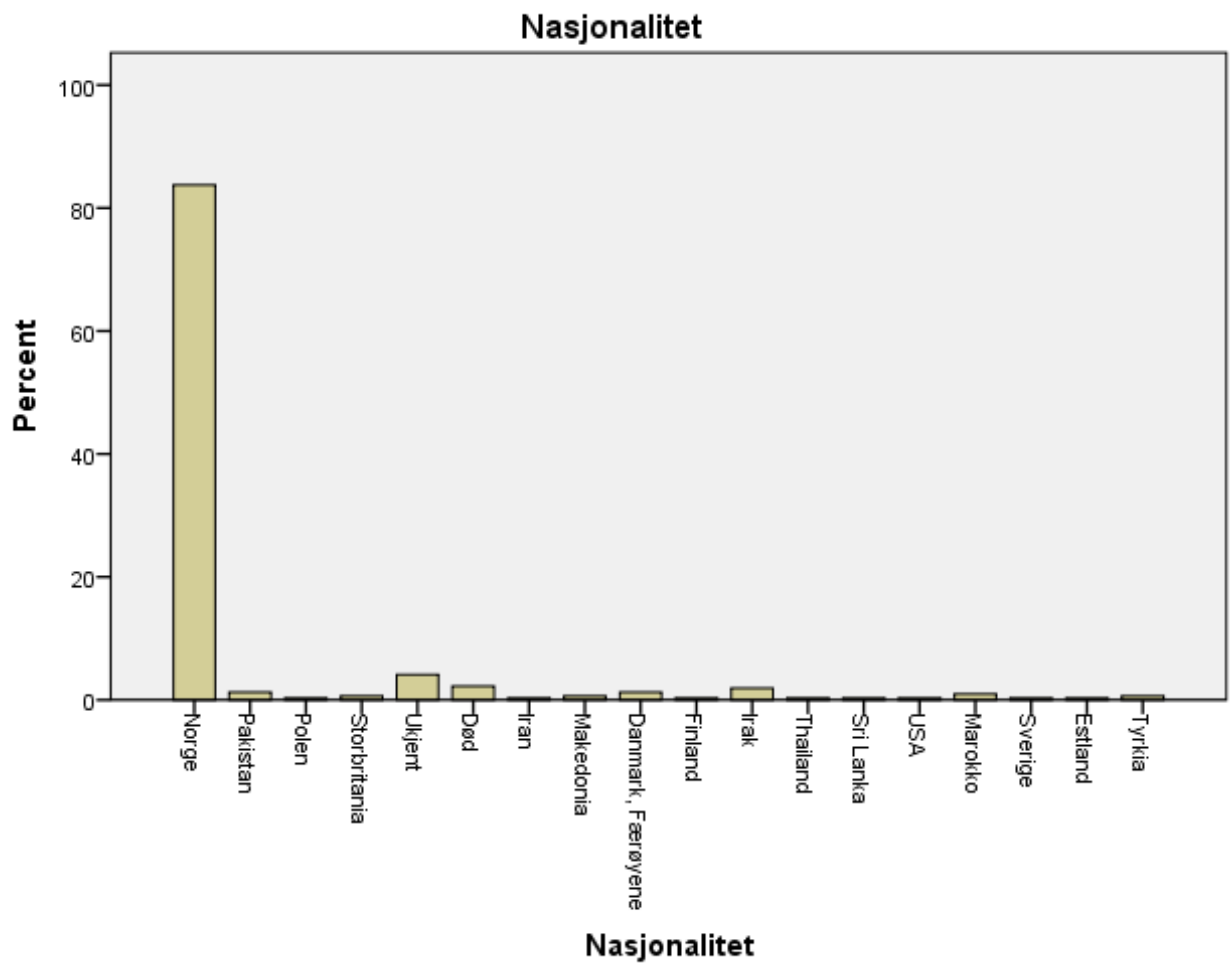
Tabell 5. Fordeling av pasienter i diagnosegrupper og bosted.

## Nasjonalitet

Over 80 % av databasens pasienter er norske. 4 % har ukjent nasjonalitet.

	<b>Antall pasienter</b>	<b>Prosent av total</b>
Norge	263	83,8
Irak	6	1,9
Danmark, Færøyene	4	1,3
Pakistan	4	1,3
Marokko	3	1,0
Makedonia	2	0,6
Storbritannia	2	0,6
Tyrkia	2	0,6
Estland	1	0,3
Finland	1	0,3
Iran	1	0,3
Polen	1	0,3
Sri-Lanka	1	0,3
Sverige	1	0,3
Thailand	1	0,3
USA	1	0,3
Ukjent	13	4,1
Død	7	2,2
<b>Total</b>	<b>314</b>	<b>100</b>

Tabell 6. Fordeling av pasienter etter nasjonalitet.



Figur 4. Fordeling av pasienter etter nasjonalitet.



## 4.2 Sammenlikninger

### 4.2.1 Fenotyper

Alder ved symptomstart (age at onset)

Alder som kontinuerlig variabel:

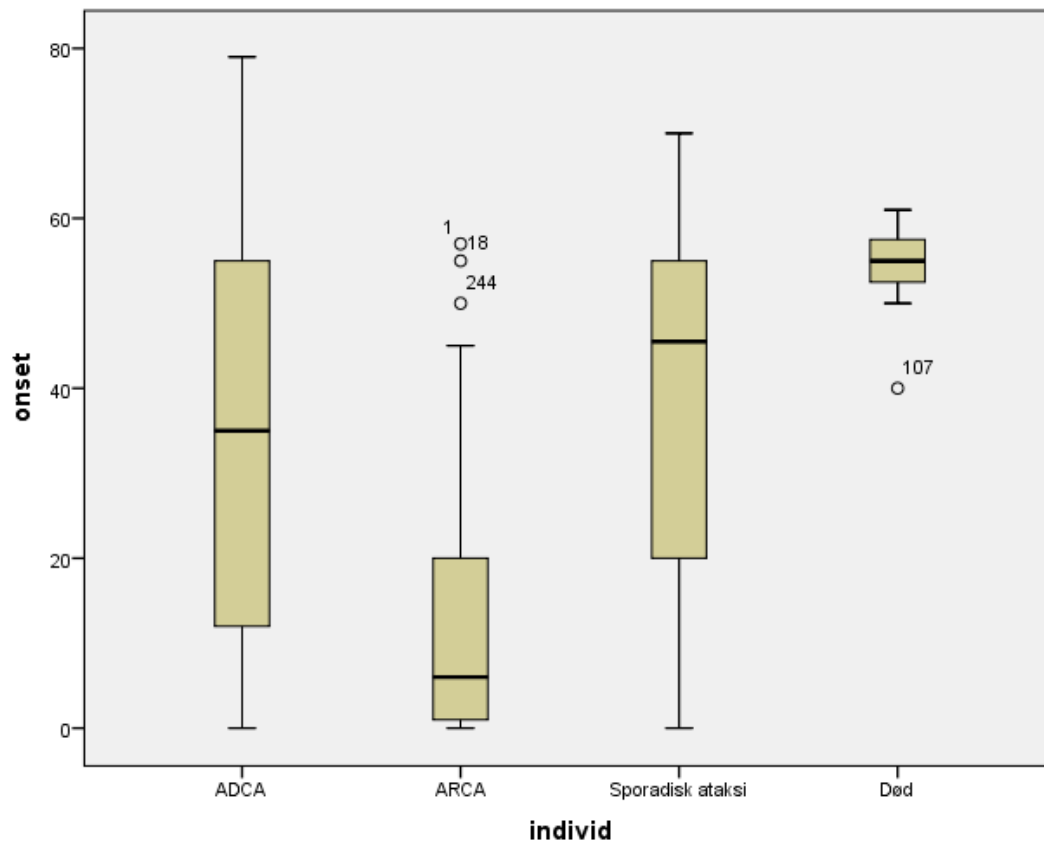
Databasen inneholder opplysninger om ”age at onset”. Ikke alle pasientene hadde registrert ”age at onset”.

DIAGNOSE	Kjent alder ved symptomstart	Ukjent alder ved symptomstart	Totalt
ADCA	102	33	135
ARCA	62	21	83
Sporadisk ataksi	82	4	86
Usikker	0	3	3
Død	7	0	7
<b>Totalt</b>	253	61	314

Tabell 7. 314 pasienter inndelt i grupper avhengig av om alder ved symptomstart var registrert.

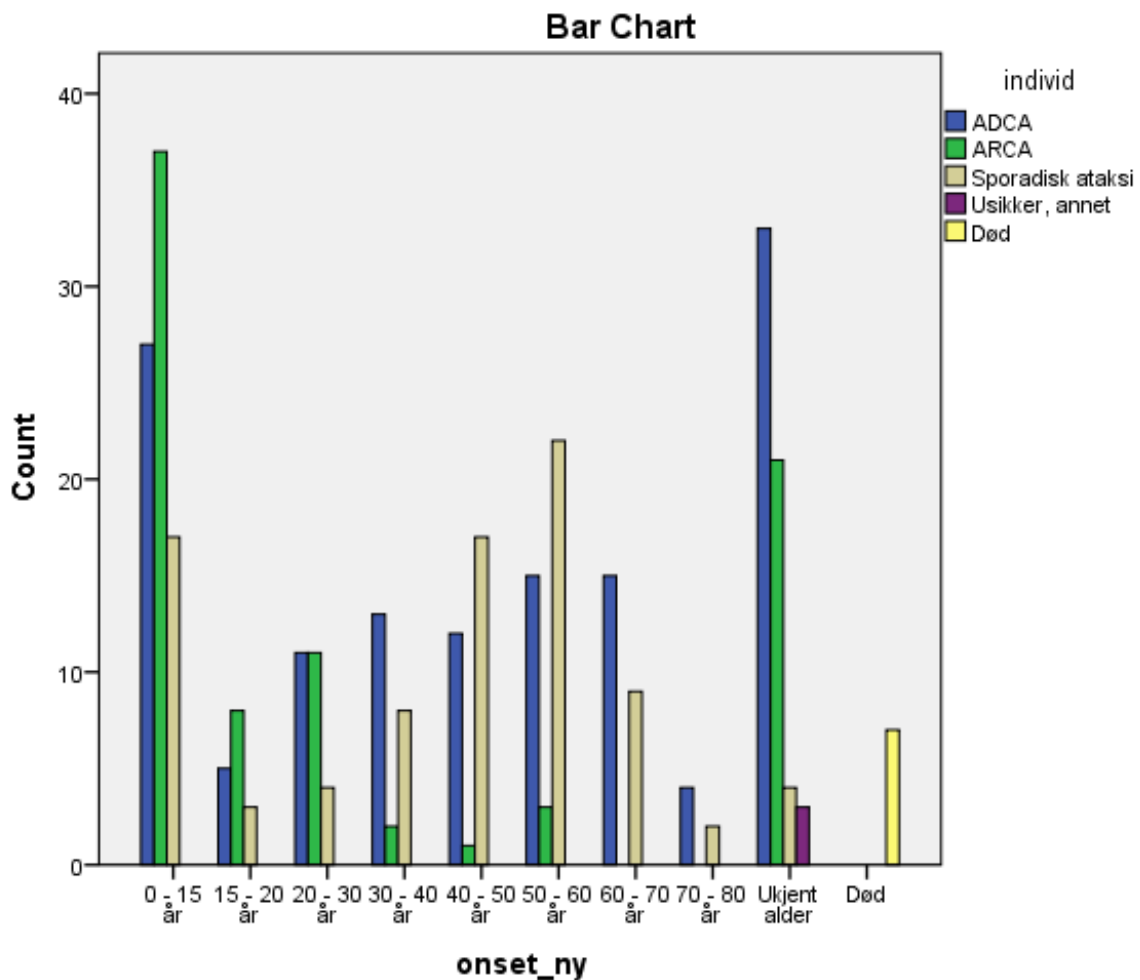
25 % av pasientene med ADCA og ARCA hadde ikke registrert alder ved symptomstart. For pasienter med sporadisk ataksi gjaldt dette kun 5 %.

ARCA har tidligere symptomstart sammenliknet med både ADCA og sporadisk ataksi. Ved ARCA er alder ved symptomstart gjennomsnittlig 12,4 år (KI 8,8 – 15,9). For ADCA og sporadisk ataksi er alderen tilsvarende 34,0 (KI 29,6 – 38,3) og 38,4 år (KI 33,8 – 43,1). Se figur 5.



Figur 5. Gjennomsnittsalder ved symptomstart for diagnosegruppene.

Alder som kategorisk variabel:



Figur 6. Fordeling av pasienter i diagnosegrupper innenfor hver kategorisk aldersvariabel.

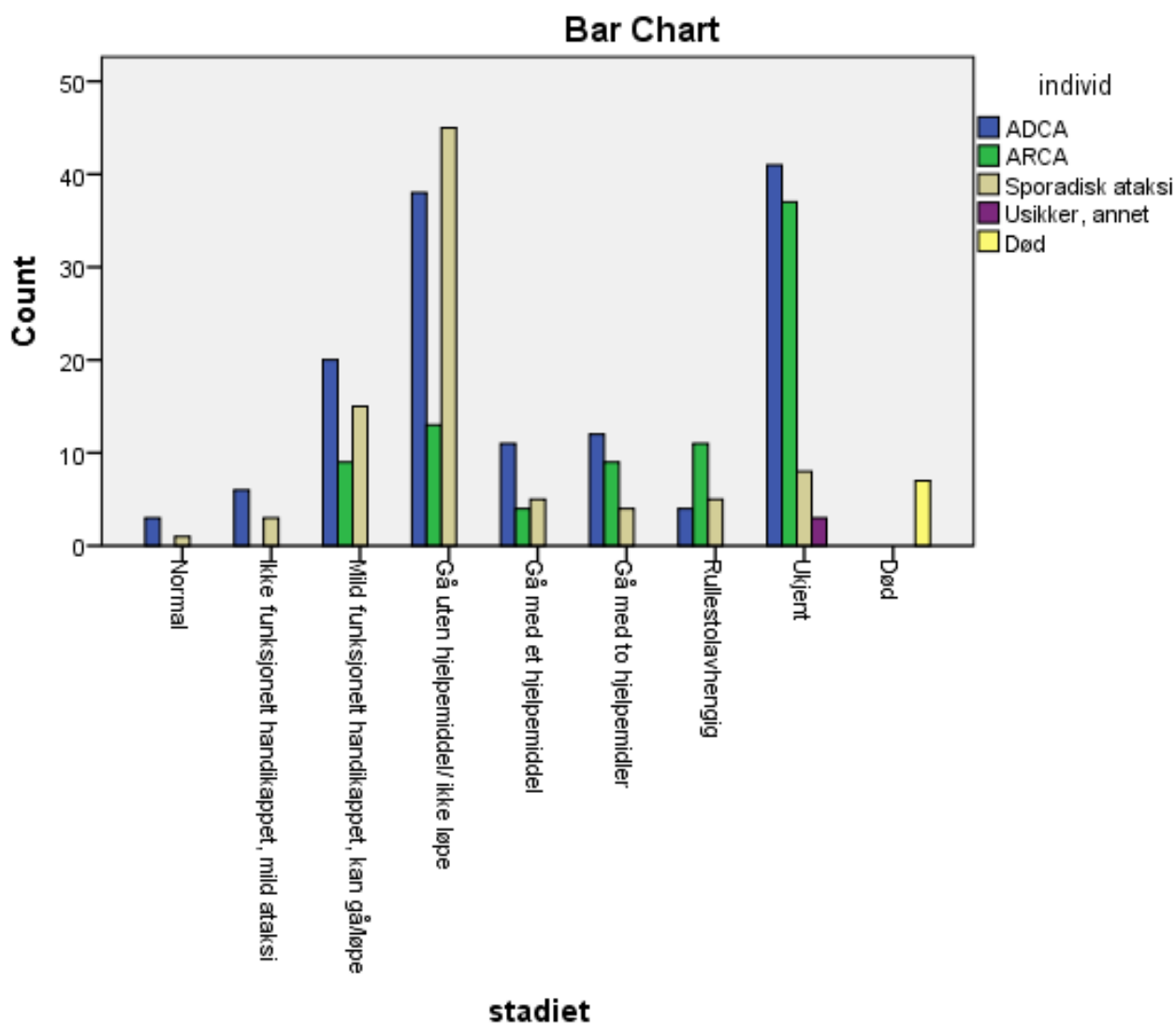
Figur 6 viser at ARCA debuterer tidlig, mellom 0 og 15 år. De fleste ADCA debuterer mellom 20 og 70 år, men i denne analysen var det også påfallende mange ADCA tidlig. Sporadisk ataksi viser jevn fordeling over hele aldersspekteret.

## Funksjonsgrad (disability stage)

For 28,3 % av pasientene var funksjonsnivå ukjent.

DIAGNOSE	Gr 0	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	Gr 5	Gr 6	Gr 7	Ukjent	Død	Total
ADCA, %	2,2	4,4	14,8	28,1	8,1	8,9	3,0	0,0	30,4		100
ARCA, %	0,0	0,0	10,8	15,7	4,8	10,8	13,3	0,0	44,6		100
Sporadisk ataksi, %	1,2	3,5	17,4	52,3	5,8	4,7	5,8	0,0	9,3		100
<b>Totalt, %</b>	1,3	2,9	14,0	30,6	6,4	8,0	6,4	0,0	28,3	2,2	100

Tabell 8. Prosentfordeling av førlighet for diagnosegruppene. (Pasientenes funksjon delt inn i 8 grupper: 0- Normal, 1- Ikke funksjonelt handikappet, mild ataksi, 2- Mild funksjonelt handikappet, kan gå/løpe, 3- Gå uten hjelpemiddel/ikke løpe, 4- Gå med et hjelpemiddel, 5- Gå med to hjelpemidler, 6- Rullestolavhengig, 7- Sengeliggende)



Figur 7. Fordelingen av pasienter i diagnosegrupper innenfor hver funksjonsgruppe

For hele gruppen sett under ett er det flest pasienter på funksjonsnivå 2 og 3, det vil si relativt mild ataksi. Samtidig viser figur 7 en tydelig tendens til økt funksjonsnedsettelse for diagnosegruppen ARCA.

#### Varighet av sykdom (disease duration)

Varighet som kontinuerlig variabel:

Databasen inneholder opplysninger om ”disease duration”. Ikke alle pasientene hadde registrert ” disease duration”.

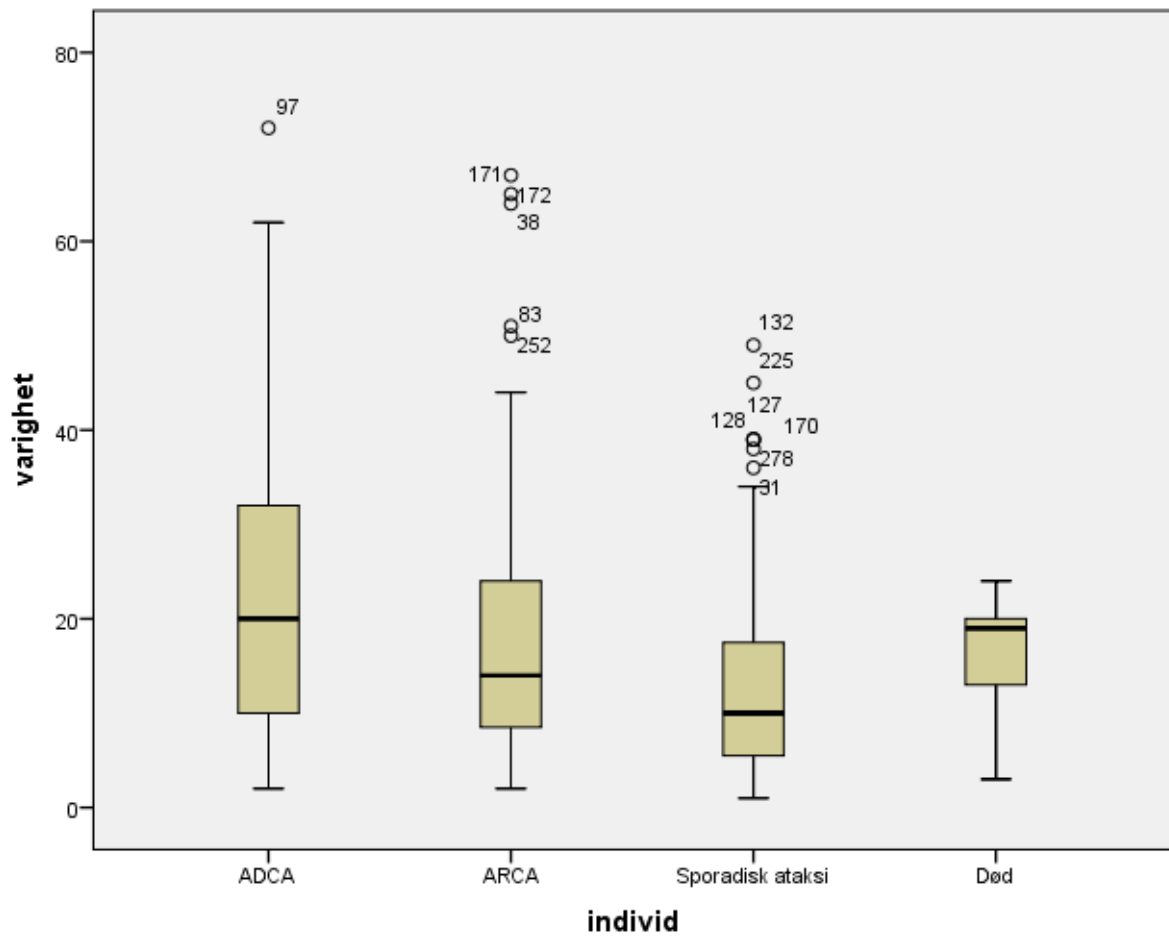
<b>DIAGNOSE</b>	<b>Kjent varighet</b>	<b>Ukjent varighet</b>	<b>Totalt</b>
ADCA, n	97	38	135
ARCA, n	55	28	83
Sporadisk ataksi, n	75	11	86
Usikker, n	0	3	3
Død, n	7	0	7
Totalt, n	234	80	314

Tabell 9. 314 pasienter inndelt i grupper med hensyn på om varighet av sykdom var registrert.

<b>DIAGNOSE</b>	<b>Kjent varighet av sykdom, %</b>	<b>Ukjent varighet av sykdom, %</b>	<b>Totalt</b>
ADCA	72	28	100
ARCA	66	34	100
Sporadisk ataksi	87	13	100

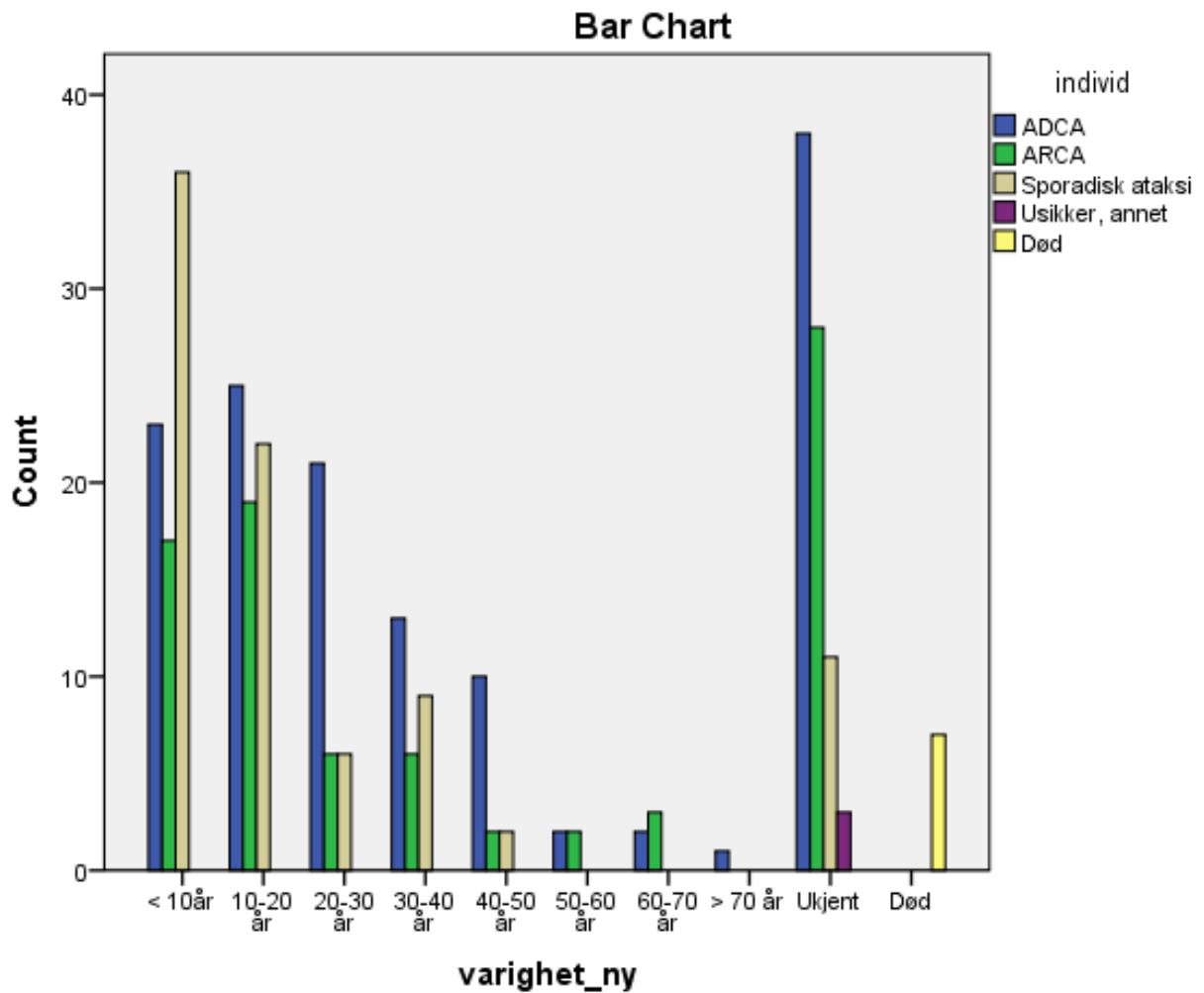
Tabell 10. Prosentfordeling av diagnosegruppene med hensyn på om varighet av sykdom var registrert.

Det var liten forskjell mellom ADCA og ARCA når det gjaldt gjennomsnittsvarighet av sykdom, henholdsvis 22,6 år (KI 19,5 – 25,7) og 19,6 år (KI 15,1 – 24,0). Samtidig var prosentandelen med ukjent varighet av sykdom relativt høy for disse gruppene, tabell 10. Sporadisk ataksi skilte seg ut med kortest varighet, 13,6 år (KI 10,9 – 16,3). Se figur 8.



Figur 8. Gjennomsnittsvarighet av sykdom for diagnosegruppene.

Varighet som kategorisk variabel:



Figur 9. Fordeling av pasienter i diagnosegrupper innenfor hver kategorisk varighetsvariabel.

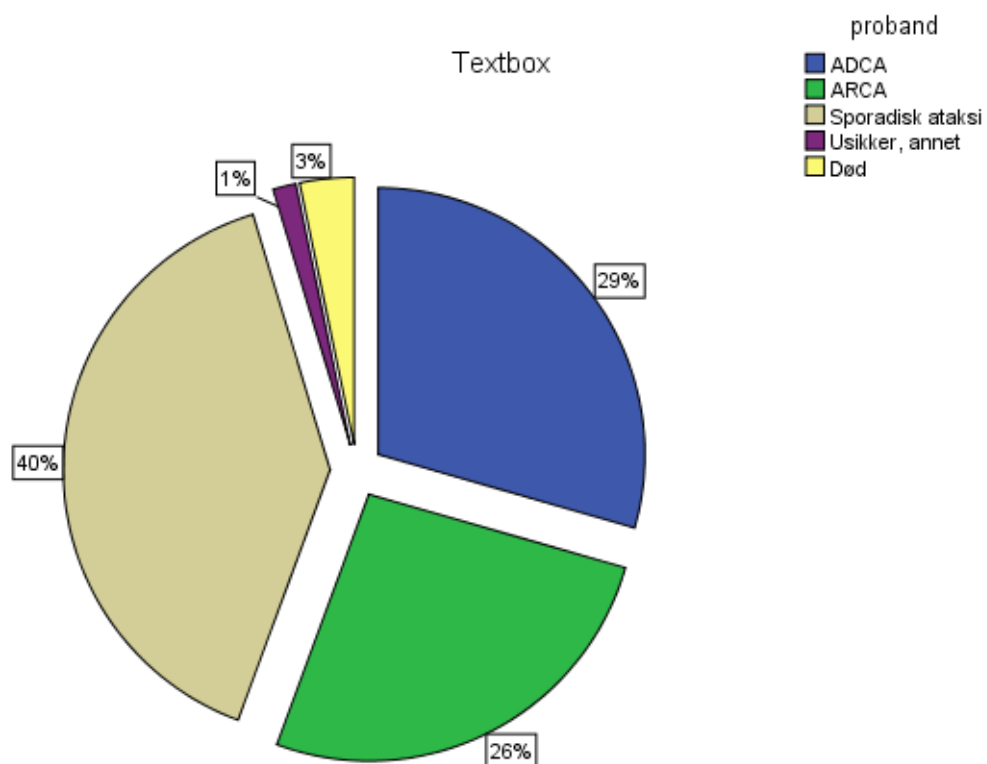
#### 4.2.2 Genotyper

32 % av det totale pasientmaterialet (100 pasienter) er familiemedlemmer og er ikke regnet med i analysene.

Antall probander med klinisk diagnose

KLINISK DIAGNOSE	PROBANDER, n	% fordeling
ADCA	63	29
ARCA	56	26
Sporadisk ataksi	85	40
Usikker	3	1
Død	7	3
<b>Totalt</b>	214	100

Tabell 11. Fordeling aravelighet mellom ADCA, ARCA og sporadisk ataksi.



Figur 10. Fordeling av arvelighet mellom ADCA, ARCA og sporadisk ataksi.



### Antall probander med og uten genetisk diagnose

<b>Genetisk diagnose</b>	<b>Probander, n</b>	<b>Probander, %</b>
Ja	47	22, 0
Nei	160	74, 8
Død	7	3, 3
<b>Totalt</b>	<b>214</b>	<b>100</b>

Tabell 12. Fordeling av 214 probander med hensyn på genetisk diagnose.

### Antall ADCA familier, ARCA familier og sporadiske tilfeller med/uten genetisk diagnose

ADCA familier:

<b>Genetisk diagnose</b>	<b>ADCA, n</b>	<b>ADCA, %</b>
Ja	13	20, 6
Nei	50	79, 4
<b>Totalt</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Tabell 13. Fordeling av pasienter med ADCA med hensyn på genetisk diagnose

ARCA familier:

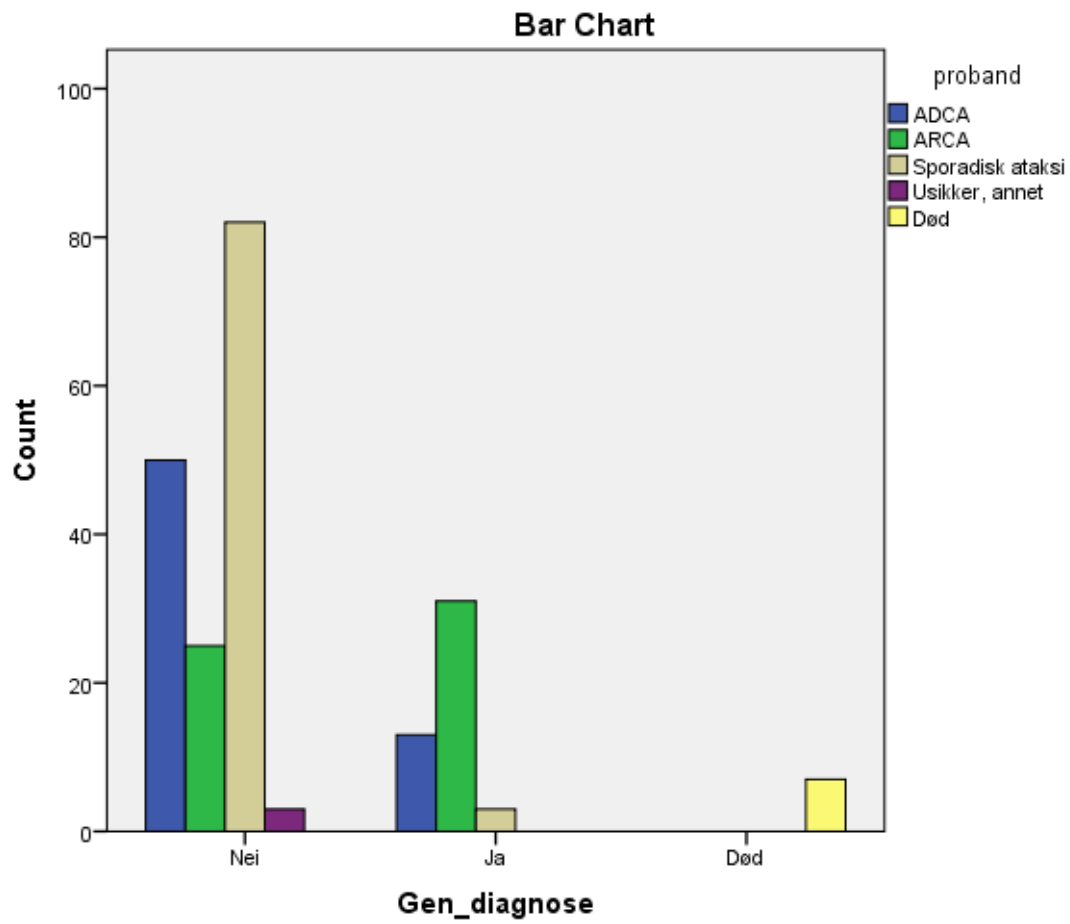
<b>Genetisk diagnose</b>	<b>ARCA, n</b>	<b>ARCA, %</b>
Ja	31	55, 4
Nei	25	44, 6
<b>Totalt</b>	<b>56</b>	<b>100</b>

Tabell 14. Fordeling av pasienter med ARCA med hensyn på genetisk diagnose.

Sporadiske tilfeller:

<b>Genetisk diagnose</b>	<b>Sporadisk ataksi, n</b>	<b>Sporadisk ataksi, %</b>
Ja	3	3, 5
Nei	82	96, 5
<b>Totalt</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Tabell 15. Fordeling av pasienter med sporadisk ataksi med hensyn på genetisk diagnose.



Figur 11. Sammenlikning mellom diagnosegruppene med hensyn på genetisk diagnose.

### 4.3 Prevalens

<b>FYLKE</b>	<b>POPULASJON PR 15.05.12</b>
Oslo	617 810
Akershus	560 576
Hedmark	193 075
Oppland	187 207
Østfold	279 612
Buskerud	266 541
Vestfold	237 346
Telemark	170 291
Aust-Agder	111 905
Vest-Agder	175 007
<b>SØR ØST NORGE</b>	<b>2 799 370</b>

Tabell 16. Fylkesvis fordeling av populasjonen i Sør Øst Norge pr 15.05.12.

<b>POPULASJON I SØR ØST NORGE</b>	<b>HA (ADCA/ARCA), n</b>	<b>PREVALENS I SØR ØST NORGE, HA (ADCA/ARCA) x 10<sup>-5</sup></b>
2 799 370	172 (115/57)	6,1 (4,1/2,0)

Tabell 17. Prevalensberegning av hereditær ataksi (HA) i Sør Øst Norge pr 15.05.12.

## 5 Diskusjon

Utgangspunktet for prosjektoppgaven var en eksisterende database fra 2002 ved Oslo universitetssykehus, Ullevål. Før 2002 fantes det ingen systematisk oversikt over pasienter med hereditær ataksi i Norge.

Arbeidet har gått ut på 1) presentere den norske kohorten, 2) beskrive fenotyper og genotyper, 3) estimere prevalens og 4) evaluere databasen.

### Den norske kohorten

Databasen bestod 10. mai 2012 av totalt 314 pasienter med diagnosene hereditær ataksi eller sporadisk ataksi (135 ADCA, 83 ARCA og 86 sporadisk ataksi). Inndeling etter arvelighet gav 63 familier med ADCA og 65 familier med ARCA. 3 pasienter hadde usikker diagnose og 7 pasienter var døde.

På undersøkelsestidspunktet var gjennomsnittsalder høyest for gruppen ADCA med 57 år, og lavest for ARCA, 31 år. 30 % av pasientene med ADCA og ARCA hadde ukjent alder ved undersøkelse. For sporadisk ataksi var gjennomsnittsalder ved undersøkelse 52 år. Her manglet 13 % av dataene.

I databasen var det registrert omtrent like mange menn som kvinner. Ser man på diagnosegruppene var det en overvekt av kvinner i gruppen ADCA, 56 % kvinner mot 44 % menn. Utover det viste ikke denne analysen tydelige kjønnsforskjeller mellom diagnosegruppene. 10 % manglet kategorisering etter kjønn.

Som forventet bodde over 70 % av databasens pasienter i Sør Øst Norge. Årsaken er at inntil 2005 omfattet databasen kun pasienter fra Sør Øst Norge og i tillegg har man lagt ned et stort arbeid for å finne flest mulig pasienter med diagnosen i denne landsdelen. 13 % av pasientene hadde ukjent bosted.

Ser man på nasjonalitet er det ikke uventet at 263 av 314 pasienter var norske, dvs over 80 %. Av pasienter med utenlandsk opprinnelse var flest fra Irak, 6 stk. Ellers var nasjonalitetene spredt over et spekter på totalt 16 land. 13 pasienter, 4 %, hadde ukjent opprinnelse.

### Et utvalg av fenotyper

ARCA er den form for hereditær ataksi som debuterer tidligst, før 20 år (4), ADCA debuterer i voksen alder.

I denne studien fant man at gjennomsnittsalder ved symptomstart var 34 år for ADCA mot 12 år for ARCA og 38 år for sporadisk ataksi. De fleste ADCA debuterer mellom 20 og 70 år, mens de fleste ARCA debuterer før 15 år. Sporadisk ataksi er jevnt fordelt over hele aldersspekteret. I databasen var alder ved symptomstart ukjent for 25 % av pasientene med ADCA og ARCA og for 5 % av pasientene med sporadisk ataksi.

Funksjonsnivået for hele gruppen sett under ett viste en overvekt på mild ataksi. Ut over dette merker man seg en tydelig tendens til økt funksjonsnedsettelse for ARCA sammenliknet med ADCA og sporadisk ataksi. For ca 30 % av pasientene var funksjonsnivå ukjent.

Ser man på varighet av sykdom var det liten forskjell mellom gruppene ADCA og ARCA. Begge hadde gjennomsnittsvarighet på omkring 20 år. Sporadisk ataksi skilte seg ut med kortest varighet på 13 år. At man ikke fant forskjell mellom ADCA og ARCA kan kanskje forklares med datamangel på 30 % av pasientene i begge gruppene. For sporadisk ataksi manglet 13 % av pasientene registrering av varighet.

## Genotyper og genetisk diagnose

Blant familiene i databasen fant man en fordeling av arvelighet med 29 % på ADCA, 26 % på ARCA og 40 % på sporadisk ataksi.

En utfordring ved diagnostiseringen av arvelig ataksi er locus heterogenitet. Det gjør at det nærmest er umulig ved klinisk undersøkelse å bestemme genotypen. Man kan screene populasjonen for kjente genotyper, men det er kostbart.

Totalt 22 % av alle familier og sporadiske tilfeller hadde fått en genetisk diagnose. Hvis man så på fordelingen mellom diagnosegruppene fant man at 20 % av ADCA, 55 % av ARCA og 4 % av pasientene med sporadisk ataksi hadde eksakt diagnose. Det er flest ARCA med genetisk diagnose. Dette kan ha sammenheng med de 15 pasientene med diagnosen Ataxia telangiectasia som kom med i databasen fra norske studier (17;18) og således representerer det en skjevhet.

Genetiske tester har til nå vært nødvendige for å stille en eksakt diagnose på pasienter med arvelig ataksi. En opptelling ble gjort på pasientene i databasen hvor man ønsket å vite hvor stor andel av testene som hadde gitt positive svar. For de ulike SCA hadde man positive svar i bare 2,5 % av alle gjennomførte tester. Hvis prisen pr test er 8000 er det tvilsomt om helsegevinsten kan oppveie kostnadene. Den senere tid har nye teknikker som Array-comparative genomic hybridization (A-cgh)-teknikker vunnet innpass. Dette er billigere tester som kan komme denne pasientgruppen til gode i årene fremover.

## Epidemiologi

I denne prosjektoppgaven ble det beregnet en total prevalens av arvelig ataksi i Sør Øst Norge på 6,1/100 000 og en prevalens av autosomal dominant og autosomal recessiv ataksi på henholdsvis 4,1/100 000 og 2,0/100 000. Prevalensdag var 10.05.2012. En begrensende faktor for resultatet er muligheten for at sporadiske tilfeller skjuler en arvelig ataksi.

Den totale prevalensen av arvelig ataksi i Sør-Øst-Norge er i en tverrsnittstudie fra 2009 (13) estimert til å være 6,5/100 000, der prevalensen av autosomal dominant ataksi og autosomal recessiv ataksi var henholdsvis 4,2/100 000 og 2,3/100 000. Dette var den første studien i sitt slag på HA i Sør Øst Norge. Her var prevalensdag 01.02.2008.

Eriksen et al fant i den nevnte studien høyere verdier for all tre prevalensene enn det som ble funnet i denne prosjektoppgaven. Antar at både studien og prosjektoppgaven beskriver samme

kohorte, men av ulik dato. Prosjektoppgaven bygger på en oppdatering av databasematerialet. Forskjellen i prevalens kan skyldes at studien til Eriksen et al muligens inkluderer pasienter som ikke er registrert i databasen.

Prevalensstudier på HA er gjennomført i flere land (19;20), men studien til Eriksen et al ser ut til å være den som viser høyest prevalens. Et stort problem ved prevalensstudier på HA er ulike klassifikasjons- og inklusjonskriterier. I fremtiden vil man trenge mer fokuserte studier. Databasen er et godt utgangspunkt, men på grunn av en del manglende data er den foreløpig ikke godt nok egnet til dette formålet.

## Evaluering av databasen

Databasen er enestående i sitt slag i Norge. Den inneholder mye og verdifull informasjon om pasienter med de sjeldne nevrologiske sykdommene hereditær ataksi og hereditær spastisk paraparese.

### Inklusjon

Pasienter er registrert i databasen etter henvisning, men også etter oppsøkende arbeid i Sør Øst Norge gjennom leger, pasientforening etc. Når det gjelder denne landsdelen kan man derfor anta at databasen har informasjon om en stor andel av pasientene. Hvis man tar beregning av prevalens som et eksempel var databasen var et godt utgangspunkt for beregning av denne i Sør Øst Norge. Man kan videre kan tenke seg muligheten å ekstrapolere og på den måten finne prevalensen for hele Norge. Men siden HA er en genetisk sykdom må man regne med variasjoner og forskjeller i prevalens mellom de ulike landsdelene. Man burde derfor utvide databasen slik at alle landsdelene blir like godt representert. Slik databasen fremstår i dag er det ikke mulig å bruke den på analyser som gjelder hele Norge.

### Pasientopplysninger

Databasen har nøye registreringer av diagnosene, både for enkeltindivider og for familier. Kun 3 % av diagnosene er usikre. Det er en styrke.

Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål fungerer i dag som et kompetansesenter i Norge for pasienter med diagnosen hereditær ataksi. Det er en stor fordel å ha alt samlet på et sted. At databasen oppdateres jevnlig er også en styrke.

Databasens største svakhet er de mange "missing data". Når det gjelder alder ved undersøkelse, kjønnsfordeling, bosted, nasjonalitet, alder ved symptomstart, funksjonalitet og varighet av sykdom mangler man data på opp mot 30 % av pasientene. Slike begrensninger i data har konsekvenser ved resultatberegninger. Å rette opp i dette burde være en overkommelig oppgave. Det ville øke kvaliteten av databasen.

## Hva videre

Det hadde vært interessant å gjøre flere analyser på datamaterialet, bl.a. korrelasjonsanalyser. Ved å se på funksjonsnivå for diagnosegruppene som en funksjon av sykdommens varighet og alder ved symptomstart ville man fått et inntrykk av forskjeller i alvorlighet og progresjon av dominant og recessiv ataksi.

Etter å ha gjennomgått og analysert dataene i databasen undres man over hva som skjuler seg bak diagnosen sporadisk ataksi. Det er 86 pasienter med sporadisk ataksi og de utgjør 40 % hvis de klassifiseres sammen med av de arvelige formene. De er altså en stor gruppe og kun 3 stk har foreløpig fått genetisk diagnose; en Friedreich`s ataxi, en mitokondriedelesjon og en ukjent.

Hvis man ser på de analysene som er gjort i prosjektoppgaven kan man få inntrykk av at de sporadiske formene har mye til felles med ADCA. Det gjelder både for alder ved undersøkelse, alder ved symptomstart og funksjonalitet.

I fremtiden kan man tenke seg å få diagnostisert genetisk alle sporadiske tilfeller i databasen. Hvis man i tillegg får inkludert flere pasienter fra hele landet og får redusert mangler i pasientopplysninger, ville det øke databasens kvalitet og få store konsekvenser for forskning på hereditære ataksier i Norge.

Det forskes stadig på kjente og ukjente fenotyper og genotyper og på å finne hvilke mutasjoner i ulike gener som kan forklare hereditær ataksi. Generelt er forskning på monogenetiske sykdommer et spennende felt og godt egnet for å øke kunnskapen om gener og deres rolle. En gang i fremtiden vil man kanskje kunne tilby pasienter med hereditær ataksi genterapi for sin sykdom.

## 6 Konklusjon

Denne prosjektoppgaven gir en oversikt over pasienter med hereditær ataksi i Norge registrert i en database ved Oslo universitetssykehus, Ullevål siden 2002. Man fant fordelingen i alder, kjønn, bosted og nasjonalitet. For fenotyper og genotyper fant man ingen avvik fra det som tidligere er kjent. Totalt 22 % hadde fått en genetisk diagnose. Andelen pasienter med ikke kjent arvegang var høy, 40 %.

Mangel på pasientopplysninger i databasen varierte mellom 5 % og 30 %.

Total prevalens av hereditær ataksi i Sør Øst Norge ble beregnet å være 6,1/100 000, prevalens av autosomal dominant og autosomal recessiv ataksi henholdsvis 4,1/100 000 og 2,0/100 000.





# Litteraturliste

- (1) Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983;1(8334):1151-5.
- (2) Harding AE. The inherited ataxias. *Adv Neurol* 1988;48:37-46.
- (3) Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, Schöls L, Spinazzola A, Szolnoki Z, Tabrizi SJ, Tallaksen CM, Zeviani M, Burgunder JM, Harbo HF; EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*. 2010 Feb;17(2):179-88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02873.x. Epub 2009 Dec 28.
- (4) Tallaksen CM. Hereditary ataxias. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008 Sep 11;128(17):1977-80. Review. Norwegian.
- (5) UpToDate: **Overview of the hereditary ataxias.** [Puneet Opal, MD, PhD](#) [Huda Y Zoghbi, MD](#). Last updated 29.march 2012.
- (6) The National Center for Biotechnology Information University of Washington. Gene tests 2011. [accessed 15/8/2011]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/>.
- (7) Frambu Senter for sjeldne funksjonshemninger Småskrift nr 44 Tverrfaglig artikkelsamling om ataxia telangiectasia ISBN 1501-973X
- (8) Bird TD. Hereditary Ataxia Overview . *Gene Reviews* 2011. [accessed 15/8/2011]; Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301317>
- (9) Tallaksen CM, Dietrichs E. The genetics of movement disorders--spinocerebellar degenerations. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004 Sep 9;124(17):2233-5. Review. Norwegian.
- (10) Orr HT, Chung MY, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Jr., Servadio A, Beaudet AL, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4(3):221-6.
- (11) Kobayashi H, Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, et al. Expansion of Intronic GGCCTG Hexanucleotide Repeat in NOP56 Causes SCA36, a Type of Spinocerebellar Ataxia Accompanied by Motor Neuron Involvement. *Am J Hum Genet* 2011;89:121-30.
- (12) Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurology* 2007;6(3):245-57.

- (13) Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population based study. *Brain*, 132: 1577-88, 2009.
- (14) Meier T, Buyse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J Neurol* 2009 256 Suppl 1: 25-30
- (15) Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurology* 2010;9(1):94-104.
- (16) Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxias in Japan - a populationbased epidemiological study. *Cerebellum* 2008;7(2):189-97.
- (17) Stray-Pedersen A, Borresen-Dale AL, Paus E, Lindman CR, Burgers T, Abrahamsen TG. Alpha fetoprotein is increasing with age in ataxia-telangiectasia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007 Nov;11(6):375-80. Epub 2007 May 30.
- (18) Riise R, Ygge J, Lindman C, Stray-Pedersen A, Bek T, Rødningen OK, Heiberg A. Ocular findings in Norwegian patients with ataxia-telangiectasia: a 5 year prospective cohort study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Aug;85(5):557-62. Epub 2007 Mar 22.
- (19) McMonagle P, Webb S, Hutchinson M. The prevalence of "pure" autosomal dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jan;72(1):43-6.
- (20) Sasaki H, Yabe I, Tashiro K. The hereditary spinocerebellar ataxias in Japan. *Cytogenet Genome Res*. 2003;100(1-4):198-205.
- (21) Jen JC, Graves TD, Hess EJ et al. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2007; 130: 2484-93
- (22) Koht J, Bjørnarå KA, Jørum E, Tallaksen CM. Ataxia with vitamin E deficiency in southeast Norway, case report. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2009;(189):42-5.

# Vedlegg 1

## Forkortelser

ADCA	Autosomal Dominant Cerebellær Ataksi
SCA	SpinoCerebellær Ataksi
DRPLA	Dentato-Rubral-Pallido-Luysian Atrophy
EA	Episodisk Ataksi
ARCA	Autosomal Recessiv Cerebellær Ataksi
FRDA, FA	Friedreich's Ataksi
A-T	Ataxia-Telangiectasia
AVED	Ataxia with Vitamin E Deficiency
AOA1	Ataxia with Oculomotor Apraxia type 1
AOA2/SCAR1	Ataxia with Oculomotor Apraxia type 2/ SpinoCerebellarAtaxia Recessive type 1
ARSACS	Autosomal Recessiv Spastisk Ataksi of Charlevoix-Saguenay
HA	Hereditær Ataksi
MSA-c	MultiSystem Atrophy-cerebellum
HSP	Hereditary Spastic Paraparesis

## Vedlegg 2

Hereditære ataksier. Genetisk klassifikasjon av de ulike ADCA og ARCA. Ataksier med ekspansjoner er markert i kursiv skrift.

Navn	Locus/gen-Protein	Arv/form	Start (år)	Symptomer
SCA 1	<i>6p23/ataxin1</i>	AD/kompleks	30-40	Oftalmoplegi, amyotrofi, pyramidale og ekstrapyramidale tegn, mild kognitiv svikt
SCA 2	<i>12q24.1/ataxin2</i>	AD/kompleks	20-40	Optisk atrofi, korea, dystoni, pyramidale tegn
SCA 3	<i>14q21/ataxin3</i>	AD/kompleks	1-60	”Machado-Joseph” pyramidale og ekstra-pyramidale tegn, demens, oftalmoplegi, bulging eyes
SCA 4	16q22.1/?	AD/kompleks	30-50	Ekstra-pyramidale tegn, sensorisk nevropati
SCA 5	11p11-q11/spectrin	AD/ren/kompleks	10-50	Juvenil form med pyramidale og Bulbære funn
SCA 6	<i>19p13/CACNA1A<sup>1</sup></i>	AD/ren	20-65	Sensorisk nevropati, kan være litt episodisk (se EA2)
SCA 7	<i>3p21.1-p12/ataxin7</i>	AD/kompleks	1-45	Netthinne/makula degenerasjon, blindhet. Pyramidale og ekstra-pyramidale tegn, olivopontocerebellar degenerasjon
SCA 8	<i>13q21/ATXN8/ATXNO8S</i>	AD/ren	18-65	Tremor, mild spastisitet og sensorisk nevropati
SCA 9	Reserved			
SCA 10	<i>22q13/ATXN10 (ATTCT)</i>	AD/kompleks	14-44	Kramper, demens, depresjon, pyramidale tegn, urinary urgency
SCA 11	14q14-q21.3/TTBK2	AD/ren	20-40	Lette pyramidale funn
SCA 12	<i>5q31-q33/PPP2R2B<sup>2</sup> (CAG)</i>	AD/kompleks	8-55	Parkinsonisme, tremor, facial myokimia, cortical atrophy, sensorisk nevropati, demens, angst, depresjon

SCA 13	19q13.3-q13.4/KCNC3	AD/kompleks/ren	< 10 22-60	Mild MR, pyramidale tegn Allelic Filipino phenotype
SCA 14	19q13.4/PRKCG <sup>3</sup>	AD/kompleks/ren	5-60	Lette ekstra-pyramidale og pyramidale tegn, myoklonier (rare), sakte progresjon, incomplete penetrance
SCA 15/16	3p24.2-3pter/ITPR1	AD/ren	10-50	Hyperrefleksi, postural + action tremor, sakte progresjon
SCA 17	6q27/TATABP <sup>4</sup>	AD/kompleks	19-45	Dystoni, bradykinesi, demens (frontal), important psychiatric signs
SCA 18	7q22-q32/?	AD/kompleks	10-30	Aksonal sensorisk nevropati, pyramidale tegn, tremor
SCA 19/22?	1p21-q21/KCND3	AD/kompleks		Postural tremor (slow, irregular), kognitiv svikt
SCA 20	11p13-q11/260kb duplication	AD/kompleks	19-64	Palatal tremor og myoklonus, tremor, n. dentatus kalsifikasjoner, spasmodic cough/dysphonia
SCA 21	7p21.3-p15.1/?	AD/kompleks	6-30	Postural and resting tremor, ekstrapyramidale tegn, kognitiv svikt
SCA 19/22?	1p21-q23/KCND3	AD/ren	10-46	Mild ataksi med kognitiv svikt
SCA 23	20913/PDYN	AD/kompleks	>40	Demyelinisering post og lat columns spinal cord, nevropati, pyramidale tegn
SCA 25	2p21-p13	AD/kompleks	1-39	Arefleksi med sens nevropati, vomiting, fatigue, skoliose, strabisme
SCA 26	19p13.3/?	AD/ren	20-60	Ren mild, sen debut, norsk familie
SCA 27	13q34/FGF14	AD/kompleks	12-20	Kognitiv svikt, orofacial dyskinesia, mild head tremor, tremor exacerbated by exercise, basal ganglia degeneration, depression
SCA 28	18p11.22-q11.2/AFG3L2	AD/ren	6-60	Pyramidale tegn, dystoni/parkinsonisme, oftalmoplegi
SCA 29	3p26/?	AD/ren	1	Non progressive, kognitiv svikt, highly variable phenotype
SCA 30	4q34.3-q35.1/?	AD/ren	45-76	Sen debut, relativ ren ataksi, 1 family
SCA 31	16q22/NEDD4 (TGGAA)	AD/ren	>55	Hearing loss. Japan

SCA 32	7q32-q33	AD/kompleks	< 40	Cognitive impairment, azoospermia
SCA 34	6p12.3-q16.2	AD/ren	>40	French Canadian
SCA 35	20p.13/TGM6	AD/pure	40	Torticollis, neck muscle weakness, severe. China
SCA 36	NOP56 (GGCCTG)	AD/kompleks	40-65	Pyramidal sign, motor neurone affection, hearing loss
DRPLA	12p13/DRPLA <sup>5</sup>	AD/kompleks	10-70	Choreoathetose, demens, myoklonus, epilepsi
EA 1 <sup>6</sup>	12p13/KCNA1 <sup>7</sup>	AD/kompleks	<10	Typisk hand stilling, legghypertrofi, myokimier
EA 2	19p13/CACNA1A <sup>1</sup>	AD/kompleks	<10	Myotoni, parestesier, nystagmus, tinnitus, muskelsvakhet
EA 3	1q42	AD/kompleks	30-60	Tinnitus, diplopi, nystagmus, oscilloskopi, kvalme, spastisitet
EA 4	?	AD/kompleks	20-50	Hodepine, tinnitus, diplopi, kvalme, oppkast, myokimier
EA 5	2q22-23/CACNB4	AD	20-60	Vertigo- Nystagmus, ataksia
EA 6	5p13/SLC1A3	AD	< 10	Kognitiv svikt, anfall, ataksi
EA 7	19q13	AD	< 20	Vertigo, svekket kraft, normal utenom anfall
FA 1 <sup>8</sup>	9q13-q21/frataxin	AR/kompleks	1-60	Nevropati, multiorgan sykdom
FA 2 <sup>8</sup>	9p23-p11	AR/kompleks		Nevropati, multiorgan sykdom, kanskje lik AOA1?
AVED <sup>9</sup>	8q13/alfa-tocopherol TP <sup>10</sup>	AR/kompleks	< 20	Arefleksi, nevropati, muskel svakhet, plantar inversjon. Friedreichs ataksi phenotype
A-T <sup>11</sup>	11q22-23/ATM <sup>12</sup>	AR/kompleks	< 3	Okulomotorisk apraksi, multi-organ sykdom, forhøyet alfa-føtoprotein, immunglobuliner
AOA1 <sup>13</sup>	9p13/aprataxin	AR/kompleks	1-6	Okulomotorisk apraksi, neuropati, choreoathetose, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi
AOA2/ SCAR1 <sup>13</sup>	9q34/senataxin	AR/kompleks	10-25	Nystagmus, sensorisk nevropati, av og til okulomotorisk apraxi, forhøyet alfa-føtoprotein
SCAN1 <sup>14</sup>	14q31/TDPI <sup>15</sup>	AR/kompleks	13-15	Aksonal sensorimotor nevropati, hypoalbuminemi, hyperkolesterolemi

ARCA1	6q/SYNE1	AR/ren	17-46	Langsom progresjon, dysartri
ARSACS	13q12/SACS	AR/kompleks	Tidlig 5-15	Spastisk ataksi, nevropati, øyebunnsforandringer hos noen

<sup>1</sup>Calcium ion channel gene; <sup>2</sup>Protein phosphatase 2 gene (expansion in beta subunit); <sup>3</sup>Protein kinase C, gamma polypeptide gene encoding proteinkinase C-gamma; <sup>4</sup>TATAbox binding protein; <sup>5</sup>Dentatorubral-pallidoluysian atrophy; <sup>6</sup>Episodic ataxia; <sup>7</sup>Potassium channel gene; <sup>8</sup>Friedreich ataxia 1 and 2; <sup>9</sup>Ataxia with vitamin E deficiency; <sup>10</sup>tocopherol transfer protein; <sup>11</sup>Ataxia teleangiectasia; <sup>12</sup>AT “mutated”; <sup>13</sup>Ataxia-Oculomotor Apraxia 1 and 2; <sup>14</sup>Spinocerebellar ataxia plus neuropathy 1; <sup>15</sup>Tyrosyl-DNA phosphodiester bond



# Vedlegg 3

## Utfyllende om hereditær ataksi

### Hereditær ataksi

#### X – bundet hereditær ataksi

X-bundet form for hereditær ataksi er sjeldent. Tilstanden skyldes mutasjoner på X-kromosomet, oftest i ukjent locus. Det er menn som rammes, men en liten prosentandel kvinnelige bærere kan ha symptomer pga delvis inaktivering av X-kromosomet med friskt allel. Symptomene kan være rene cerebellære, men andre nevrologiske utfall som spastisitet, døvhhet, mental retardasjon og demens forekommer. Hos noen pasienter er X-bundet ataksi kombinert med systemisk sykdom eller svikt i binyrene.

**X-bundet recessiv spinocerebellær ataksi (SCAX 1-5).** Dette er klinisk og genetisk heterogene sykdommer. I denne gruppen finner man: SCAX1 (Olivopontocerebellar atrofi), SCAX2 (Cerebellær ataksi med ekstapyramidale utfall), SCAX3 (Ataksi med døvhhet), SCAX4 (Ataksi med demens) og SCAX5.

**X-linked sideroblastic anemia med ataxi (XLSA/A).** Symptomer oppstår i tidlig barndom med moderat anemi og spinocerebellært syndrom med ataksi, dysmetri og dysdiadokokinesi. Årsaken er mutasjoner i gen som koder for proteiner involvert i jerntransport i mitokondriene.

**Fragilt X premutasjonssyndrom (Fragile X-assosiert tremor/ataksi syndrom (FXTAS)).** Oppstår i voksen alder med ataksi og tremor. Det skyldes en moderat trinukleotid ekspansjon i FMR1-genet (fragil X mental retardasjon 1 gen). Det klassiske kliniske bildet starter hos menn i 60-årsalderen med progredierende intensjonstremor, ataksi og parkinsonisme, etter hvert noe kognitiv reduksjon og perifer nevropati. Symptomene kan likne de man ser ved multisystem atrofi (MSA), en ikke-hereditær neurodegenerativ ataksi.

Ved triplettrepetisjoner over 200 ses tidlig mental retardasjon. Tilstanden kalles da **Fragilt X syndrom**.

#### Ataksi ved hereditær mitokondriesykdom

Noen arvelige tilstander med genetiske defekter i mitokondriene kan gi progressiv eller episodisk ataksi. Mitokondriesykdom må mistenkes når ataksi følges av andre symptomer og tegn som bl.a. neuropati, epilepsi, retinitis pigmentosa. Hereditære mitokondriesykdommer er oftest progressive multisystem-sykdommer. I tillegg til mitokondriesykdommene kjenner man til flere metabolske tilstander med recessiv arv der ataksi er en del av sykdomsbildet.

**Ataksi assosiert med mutasjoner i POLG-genet.** I Norge, særlig på Vestlandet, er den mitokondrielle recessive ataksien SCAE (spinocerebellær ataksi med epilepsi) hyppig beskrevet. Andre POLG-relaterte sykdommer er SANDO (Sensory ataxia neuropathy dysarthria and ophthalmoplegia) og MEMSA (Myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia).

**Leigh-syndrom.** Subakutt form for nekrotiserende encephalomyelopati. Gir symptomer allerede i spedbarnsalder eller tidlig barndom men bl.a, ataksi, optikus atrofi, oftalmoplegi. Prognosen er dårlig med overlevelse kun noen måneder etter symptomdebut.

**Ataxia og myocloni.** Flere arvelige mitokondrielle sykdommer gir ataksi og myokloni. Det kan være Kearne-Sayre syndrom, punktmutasjoner i mitokondriegenener fra mor, MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) og MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) syndrom.

## **Dominant ataksi**

### Episodisk ataksi, EA (1-7)

Ved episodisk ataksi (21) finner man episodiske eller intermitterende symptomer karakterisert av cerebellær dysfunksjon med ataksi, svimmelhet og dysartri. Symptomene kan vare fra minutter til dager.

Differensialdiagnoser som TIA og psykiske anfall er nærliggende. Utløsende faktorer kan bl.a. være raske bevegelser, fysisk og psykisk stress, alkohol og koffein. Tidlig i forløpet er plagene diffuse eller helt borte mellom anfallene. Det gjør at diagnosen er vanskelig å stille ved nyoppståtte symptomer. Etter noen års sykdomsvarighet får mange lettere cerebellære utfall.

Hos pasienter med episodisk ataksi har man funnet mutasjoner i gener relatert til ionekanaler. Sykdommen betegnes derfor også ion-channel disorder. Økt frekvens av epilepsi og migrene er beskrevet hos disse pasientene. Mutasjonen ved EA2 er i samme gen (nr 19) som mutasjonen ved SCA6 og ved noen former for hemiplegisk migrene.

Episodisk ataksi nummereres som SCA i kronologisk rekkefølge, fra EA1 til EA7 der EA1 og 2 er de hyppigst forekommende.

I behandlingen av episodisk ataksi har antiepileptika, acetazolamid samt søvn og hvile vist god effekt.

## **Recessiv ataksi**

### Ataksi med vitamin E mangel (AVED)

En relativt sjelden form for recessiv ataksi som debuterer før 20-årsalder (22). De fleste pasientene har genetisk materiale fra middelhavslandene.

Tilstanden kan presentere seg som en fenotype lik Friedreich`s ataksi, men uten kardiomyopati. Klinisk ses bla dårlig balanse og svekket proprioceptiv sans, dysartri og arefleksi. Hos noen finner man kognitiv svikt og psykiatriske symptomer. Uten behandling blir pasientene rullestolavhengige.

Sykdommen skyldes en defekt i et transportprotein for vitamin E. Det resulterer i lav vitamin E status og påfølgende nevrodegenerasjon.

Store doser vitamin E kan forhindre degenerasjon av nervevev. Anbefalt behandling er derfor minst 800 mg vitamin E tilskudd daglig. Fordi det finnes denne effektive behandlingen bør alle pasienter med recessiv og sporadisk ataksi screenes for vitamin E mangel.

Abeta-lipoproteinaemia (Bassen-Kornzweig syndrom) gir et liknende klinisk bilde som AVED. Vitamin E mangelen er sekundær til lipid malabsorpsjon. Sykdommen skyldes mutasjoner i et mikrosomalt triglycerid transportprotein. Også her vil store doser vitamin E kunne forhindre degenerasjon av nervevev. Behandling er derfor vitamintilskudd og diett.

#### Ataksi med okulær apraksi type 1 og 2 (AOA1 og AOA2/SCAR1)

Type 1 debuterer vanligvis tidligere enn type 2, som regel ved 5-årsalder. Type 2 starter en gang før 20-årsalder.

Tilstandene likner hverandre klinisk. Symptomer kan være ataksi, okulær apraksi (problemer med å initiere sakkader), nystagmus, bevegelsesforstyrrelser (dystoni, choreoatose), neuropati og kognitive problemer.

Genetisk årsak er mutasjoner på kromosom nr 9, henholdsvis aprataxingenet for AOA1 og senataxingenet for AOA2.

Nyttige biokjemiske funn ved AOA1 er hypoalbuminemi og hyperkolesterolemi. Ved AOA2 er ofte biomarkøren alfa-føtoprotein i serum forhøyet.

#### Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Debuterer allerede ved 12-18 måneders-alder med spastisk ataksi, distal sensorimotorisk neuropati og nystagmus. Pasientene blir ofte rullestolavhengige ved 40-årsalder. Forventet levetid er redusert til omtrent 60 år.

Tilstanden skyldes mutasjoner i SACS-genet. Nylig etablerte genetiske tester gjør at antall diagnostiserte tilfeller øker.

# Vedlegg 4

## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

### *”Arvelig ataksi og spastisk paraparese i Norge”*

#### Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie om arvelig ataksi og/eller spastisk paraparese. Disse tilstand er sjeldne og svært mangeartede, og ble også kalt spinocerebellære degenerative lidelser. Hensikten med studien er å kartlegge forekomst, forløp, sykdomstyper og mekanismer bak disse arvelige nevrodegenerative lidelser.

Vår gruppe på Oslo Universitetssykehus har arbeidet med disse sykdommene fra 2002, og har funnet ut at det er ca 600-1000 pasienter i Norge med disse lidelsene. Klinisk er det vanskelig å skille mellom de forskjellige typer sykdommer, fordi forløpet varierer meget mellom individer, selv innen én og samme familie. Det blir derfor nødvendig å bruke spesifikke genetiske tester (DNA tester) for en sikker diagnose. Disse genetiske testene er imidlertid fremdeles lite tilgjengelige, både i Norge og i verden forøvrig. I tillegg er ca 80 forskjellige typer ataksier og spastisk parapareser beskrevet i dag, men de genetiske årsakene er avklart kun i ca 1/3 av tilfellene, og genetiske tester tilgjengelige kun hos halvparten av disse.

Hensikten med dette prosjektet er å fortsette med å identifisere pasientene i Norge, å registrere deres kliniske symptomer, funn og livskvalitet i en database, og å samle blodprøver i en biobank. Det kan være aktuelt i fremtiden å sammenlikne livskvaliteten med andre grupper kroniske pasienter og bruke eventuelle eksisterende registre for denne gruppen. Mål er å finne de årsakene til de forskjellige sykdommene (som oftest en genfeil) for å kunne gi bedre informasjon til pasienter og være i stand til å tilby dem best mulig behandling.

Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

#### Hva innebærer studien?

Studien innebærer følgende:

- Du vil bli undersøkt av prosjektleder eller medarbeiderne (nevrologisk klinisk undersøkelse), og funnene vil bli registrert i vår klinisk database ved hjelp av standard skjema (både papir skjema, og elektronisk database).
- Standard supplerende undersøkelser vil bli utført for å kartlegge sykdommen, eks. elektrofysiologiske undersøkelser, hjerte og lunge undersøkelser, blodprøver, spinalvæske undersøkelser, øye motilitetsundersøkelser, Rtg undersøkelser (MR) , nevropsykologiske tester, fysioterapi/logoped vurdering, eventuelt muskelbiopsi, Quality of Life registreringskjema, evt andre avhengige av den enkelte pasientens symptomer. Svarene på disse prøvene vil bli oppbevart i din medisinske journal, og i databasen.
- En blodprøve vil bli tatt for DNA testing, og lagret i godkjent biobanken
- Eventuelle videoopptak eller bilder som er tatt i forbindelse med din behandling vil også blir brukt i studien, men ellers ikke utover de rammene som er beskrevet i informasjonsskrivet du fikk om opptakene.

### **Mulige fordeler og ulemper**

Du vil ikke ha noen spesielle fordeler av studien utenom god informasjon om tilstanden, men erfaringer fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnose. Ulempene kan være at du må ofre tiden på å være deltaker i noen studier, dersom du blir med.

### **Biobank**

Prøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo Universitetssykehus - Ullevål. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Oslo Universitetssykehus – Ullevål ved prosjektleder Chantal Tallaksen er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2020. Etter dette vil materiale og opplysninger bli ødelagt etter interne retningslinjer.

### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Databasen skal være aidentifisert, dvs. uten navn eller fødselsdato, slik at pasientene ikke kan gjenkjennes uten et kodennummer, og den skal kun brukes av prosjektlederen og medarbeidere. Databasen vil gjøre det lettere å oppsummere de viktigste trekkene hos hver enkelt pasient og sammenlikne med de øvrige, og å registrere de forskjellige diagnoser som er blitt bekreftet. Databasen gjør det også enklere å følge opp den enkelte pasient, ved hjelp av et standardisert evalueringsskjema.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet 2020.

### Overføring eller utlån av materiale/opplysninger til andre

Dataene fra den norske databasen skal inkluderes (i aidentifisert form) i en europeisk database som skal være tilgjengelig for legene i et europeisk nettverk, SPATAX, som arbeider spesifikt med disse lidelsene.

### Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på denne siden. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte Chantal Tallaksen, nevrologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Kirkeveien, 0407 Oslo. Tel 22118644, mail: [chantal.tallaksen@ulleva.no](mailto:chantal.tallaksen@ulleva.no) eller [chantal.tallaksen@medisin.uio.no](mailto:chantal.tallaksen@medisin.uio.no)

<b>Samtykkeerklæring: Jeg er villig til å delta i studien</b>  ----- (Signert av prosjektdeltaker, dato)	Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien:  ----- (Signert, rolle i studien, dato)
---	--