**Ataxien des Erwachsenenalters**

**PD Dr. Heike Jacobi1, PD Dr. Martina Minnerop 2,3,4**

1Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

2Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland

3Institut für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

4Klinik für Neurologie, Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland.

**Lernziele:**

Nach Lektüre dieses Beitrags…

* kennen Sie die Klassifikation der Ataxien des Erwachsenenalters
* identifizieren Sie aus Anamnese und Untersuchung wegweisende Befunde und können die weiteren diagnostischen Schritte einleiten
* erkennen Sie den hohen Stellenwert nicht-medikamentöser, rehabilitativer Therapieoptionen bei der Behandlung von Ataxien
* sind Ihnen spezifische medikamentöse Therapieoptionen bekannt

**Zusammenfassung**

Ataxien des Erwachsenenalters sind klinisch und ätiologisch heterogene Erkrankungen, die das Kleinhirn und seine afferenten und efferenten Verbindungen betreffen. Initial besteht meist eine progrediente Stand- und Gangataxie, gefolgt von einer Extremitätenataxie, zerebellärer Dysarthrie und Okulomotorikstörung. Verschiedenste neurologische und nicht-neurologische Zusatzsymptome sind möglich. Man unterscheidet hereditäre, erworbene und sporadisch-degenerative Ataxien. Diagnostisch ist eine detaillierte Anamnese und klinische Untersuchung sowie eine kraniale Magnetresonanztomografie essentiell. Oft sind gezielte biochemische und molekulargenetische Tests zur Diagnosestellung erforderlich.

Neben rehabilitativen Therapien sind für einige Ataxien auch spezifische medikamentöse Therapien verfügbar. Eine frühzeitige und präzise Diagnose ist wichtig, um unnötige Diagnostik zu vermeiden sowie Patienten und Angehörige zu beraten.

**Abstract**

Adult-onset ataxias are clinically and etiologically heterogeneous disorders affecting the cerebellum and its afferent and efferent connections. Early symptoms are usually a progressive ataxia of gait and stance, followed by limb ataxia, cerebellar dysarthria and oculomotor disturbances. In addition, various neurological and non-neurological symptoms may occur. Hereditary, acquired, and sporadic degenerative ataxias are distinguished. A detailed medical history and clinical examination as well as a cranial magnet resonance tomography are essential for the diagnostic work-up. However, specific biochemical or genetic tests are often required to make a definite diagnosis.

Besides rehabilitative therapies, specific drugs or dietary recommendations are available for some types of ataxia. An early and precise diagnosis is important to avoid redundant diagnostics and for counselling of patients and their relatives.

**Schlüsselworte**: Ataxie, Erwachsene, Differentialdiagnosen, Genetische Diagnostik, Magnetresonanztomographie

**Key words**: ataxia, adults, differential diagnosis, genetic diagnostics, Magnet Resonance Tomography

1. **Einleitung**

Bei Ataxien des Erwachsenenalters sind vor allem das Kleinhirn und seine afferenten und efferenten Verbindungen betroffen. Die geringe Prävalenz und ausgeprägte Heterogenität erschweren das diagnostische Vorgehen. Wegweisend sind eine detaillierte Anamnese (u.a. Erkrankungsalter, Dynamik, Vorerkrankungen, Exposition neurotoxischer Substanzen/Medikation) und die klinische Untersuchung. Die Durchführung einer kranialen Magnetresonanztomografie (cMRT) zum Ausschluss einer fokalen Erkrankung (z.B. Tumor, Blutung, Ischämie) und ggf. zum Nachweis typischer Bildgebungsbefunde (z. B. Multisystematrophie vom zerebellären Typ [MSA-C]) ist essentiell. In vielen Fällen sind jedoch gezielte biochemische und molekulargenetische Tests zur Diagnosestellung erforderlich.

Ataxien können unterteilt werden in

* Hereditäre Ataxien
* Erworbene Ataxien
* Sporadisch-degenerative Ataxien

Für einige erworbene oder rezessive Ataxien sind medikamentöse Therapieansätze verfügbar. Eine frühzeitige und präzise Diagnose ist außerdem wichtig, um unnötige Diagnostik zu vermeiden sowie um Patienten und Angehörige zu beraten.

**Kasuistik**

Ein 62jähriger Patient berichtet über seit ca. 5 Jahren progrediente Gang- und Standunsicherheit, Zittern der Hände bei Bewegung und eine verwaschene Artikulation. Neu ist außerdem eine Urin-Urgesymptomatik mit intermittierender Inkontinenz. Er berichtet über Wortfindungsstörungen, das Gedächtnis habe nachgelassen. Keine Vorerkrankungen. Familienanamnestisch kein Anhalt für eine Ataxie bei Eltern und Schwester. Getrennt lebend, zwei Töchter, aber kaum Kontakt wg. familiärer Konflikte. Eine Tochter hat einen vierjährigen Sohn mit einer unklaren Entwicklungsverzögerung. In der neurologischen Untersuchung finden sich neben der Ataxie verminderte Achillessehnenreflexe und eine Pallhypästhesie. Der Gedächtnistest ist auffällig, neurographisch Nachweis einer Polyneuropathie. Das MRT des Gehirns zeigt eine Kleinhirnatrophie, auf axialen T2-gewichteten Aufnahmen sind Hyperintensitäten der Kleinhirnstiele zu erkennen. Es wird genetische Diagnostik für ein Fragiles X-assoziierte Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) veranlasst sowie Physiotherapie und Logopädie rezeptiert.

1. **Hereditäre Ataxien**

Der Verdacht auf eine hereditäre Ataxie ergibt sich meist aus dem typischen klinischen Bild und der Familienanamnese (positiv, Konsanguinität der Eltern). Auch eine informative (d.h. Eltern etc. erreichten mind. das 50. Lebensjahr) und negative Familienanamnese schließt jedoch eine hereditäre Ataxie nicht aus.

Ursächlich hierfür sind v.a. die im West- und Zentraleuropa häufig geringen Kinderzahlen pro Familie, so dass eine autosomal-rezessive Erkrankung auch bei informativer, aber negativer Familienanamnese aufgrund der wenigen Geschwister in der Differentialdiagnose berücksichtigt werden muss. Dies gilt insbesondere für rezessive Erkrankungen mit Beginn im Erwachsenenalter, wie dies für einige Subtypen der hereditären spastischen Spinalparalysen (v.a. SPG7), die RFC1-assoziierte Ataxie, die POLG-assoziierte Ataxie und milde adulte Verlaufsformen der Ataxie-Teleangiektasie in den letzten Jahren gezeigt wurde. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer unvollständigen Penetranz oder von Spontanmutationen.

Einen Überblick über das diagnostische Vorgehen gibt Abbildung 1.

**CAVE**

Auch eine negative Familienanamnese schließt eine hereditäre Ataxie nicht aus.

* 1. **Autosomal-rezessive Ataxien**

Bei ähnlicher Erkrankung in der Geschwister- ohne Auftreten in der Elterngeneration oder Konsanguinität der Eltern besteht prinzipiell der Verdacht auf eine autosomal-rezessive Erkrankung. Diese ist bei negativer Familienanamnese wahrscheinlicher, je früher der Erkrankungsbeginn ist, aber auch Erstmanifestationen im Erwachsenenalter kommen vor. Prinzipiell ist bei einem Auftreten vor dem 30. Lebensjahr bei negativer Familienanamnese an eine rezessive Ataxie zu denken. Bestimmte klinische Konstellationen oder biochemische Laborparameter können diagnostische Hinweise liefern.

* + 1. Friedreich-Ataxie (FRDA)

Die häufigste hereditäre Ataxie in der kaukasischen Bevölkerung ist die FRDA. Charakteristisch ist eine vorwiegend afferente Ataxie mit erloschenen Muskeleigenreflexen bei initial meist unauffälligem cMRT, die durch Degeneration der Hinterstränge, Pyramidenbahn und sensible Neuropathie zu einer progredienten Koordinationsstörung und Spastik führt. Als bildgebendes Korrelat findet sich in der spinalen MRT in vielen Fällen eine zervikale Myelonatrophie.

Im Verlauf können u.a. eine Dysarthrie, Okulomotorikstörungen (v.a. Fixationsgegenrucke) sowie Blasen- und Mastdarmstörungen auftreten. Zusätzlich können eine Optikusatrophie, Hörstörungen, orthopädische (Pes cavus, Skoliose etc.), internistische (Kardiomyopathie, Diabetes mellitus) und psychiatrische Auffälligkeiten auftreten.

Die Erkrankung beginnt meist im Kindes- oder Jugendalter. Es ist jedoch auch ein späterer Beginn (nach dem 25. Lebensjahr) möglich, häufig einhergehend mit einem milderen Krankheitsverlauf, einer geringeren Inzidenz internistischer und orthopädischer Symptome sowie oft erhaltenen Muskeleigenereflexen und einer Spastik.

In den meisten Fällen ist eine Repeat-Expansion eines GAA-Tripletts im FXN-Gen ursächlich. Zwischen der Repeatlänge und Erkrankungsalter/-schwere besteht eine inverse Korrelation. Durch Genpanel-Untersuchung oder Exomsequenzierung mit Next Generation Sequencing (NGS) lässt sich diese Repeat-Expansion nicht nachweisen, eine gezielte molekulargenetische Diagnostik ist erforderlich.

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Im Rahmen eines individuellen Heilversuches kann ein Therapieversuch mit Riluzol erfolgen (s.u.). Weitere Substanzen werden aktuell im Rahmen von Studien evaluiert, die möglicherweise neurologische Symptome verbessern können (z.B. Phase-2-Studie mit Omaveloxolone). Einzelne neurologische, internistische oder orthopädische Begleitsymptome sind mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen behandelbar.

* + 1. RFC1-assoziierte Ataxie

RFC1-assoziierte Ataxien stellen vermutlich eine häufige Ursache autosomal-rezessiv vererbter, sich aber eher spät manifestierender Ataxien dar. Bei dem erst 2019 beschriebenen Gendefekt handelt es sich um eine intronisch gelegene, biallelische AAGGG-Repeat-Expansion im RFC1-Gen [1]. Im Zentrum der variablen klinischen Symptomatik steht eine sensorische Ataxie mit deutlicher Zunahme bei Verlust der visuellen Kontrolle. Der häufigste mit diesem Gendefekt assoziierte Phänotyp ist das CANVAS-Syndrom, eine Kombination von zerebellärer Ataxie, sensorischer Neuropathie und vestibulärer Areflexie. Auch ein Auftreten mit anderen Symptomen wie z.B. chronischen Husten oder autonomen Störungen (ähnlich einer Multisystematrophie) ist bei dieser multisystemischen Erkrankung beschrieben. MR-tomographisch ist eine Atrophie vor allem des Kleinhirnwurms nachweisbar.

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Einzelne neurologische oder internistische Begleitsymptome sind mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen behandelbar.

**Merke**

Die FRDA ist eine überwiegend afferente Ataxie, eine Kleinhirnatrophie findet sich oft erst im Verlauf.

* + 1. Andere rezessive Ataxien

Einen FRDA-ähnlichen Phänotyp können jedoch auch z.B. die Ataxie mit Vitamin-E-Defizit, die Abetalipoproteinämie oder der M. Refsum aufweisen.

Die meisten Patienten, die an einer Ataxie mit Vitamin E Defizit leiden, kommen aus Nordafrika, wo die Prävalenz ähnlich der der FRDA ist. Sie leiden häufig an einer Sehstörung (Retinitis pigmentosa). Die Abetalipoproteinämie, die gehäuft bei Ashkenazi-Juden, aber auch in Japan oder Afrika auftritt ist durch ein zusätzliches Malabsorptionssyndrom mit Hepatomegalie, Steatose, Diarrhoe und Steatorhoe gekennzeichnet. Beim M. Refsum handelt es sich um eine Abbaustörung von Phytansäure. Neben einer Polyneuropathie kann es zu einer Ataxie, Taubheit, Retinitis pigmentosa, Anosmie, Ichthyosis, Niereninsuffizienz und kardialen Arrhythmien kommen.

Auch das durch eine Mutation im POLG-Gen verursachte mitochondriale rezessive Ataxiesyndrom (MIRAS) ist klinisch durch eine sensible Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO) gekennzeichnet. Zudem gibt es eine bedeutende klinische und genetische Überlappung zwischen hereditären spastischen Spinalparesen (HSP) und Ataxien, so dass HSPs (z.B. SPG7) in die Differentialdiagnosen einbezogen werden müssen.

Weitere für bestimmte Ataxien charakteristische Symptome sind juvenile Katarakte und Xanthome der Achillessehne für die cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX), ein Kayser-Fleischer-Ring oder eine Lebersymptomatik für den M. Wilson, eine okulomotorische Apraxie für die Ataxien mit okulomotorischer Apraxie (AOA1-4) oder die Ataxie-Teleangiektasie (AT), eine Immunschwäche und Teleangiektasien für die AT, eine vertikale Blickparese für eine Niemann-Pick Typ C-Erkrankung (NPC) oder eine bilaterale Vestibulopathie für RFC1-assoziierte Ataxie Erkrankungen.

Wenn der klinische Phänotyp keinen Hinweis für eine bestimmte Erkrankung liefert, sollten weitere Laboruntersuchungen veranlasst werden (siehe Tabelle 1), um zugleich die häufigsten kausal behandelbaren Ataxien ausschließen.

Eine molekulargenetische Sicherung der Diagnose ist immer notwendig. Wenn Phänotyp und laborchemische Diagnostik keinen Hinweis geben, sollten eine Genpanel-Untersuchung oder eine Exomsequenzierung erfolgen. Repeatexpansionen (FRDA, RFC1) und große genomische Deletionen lassen sich durch diese Methoden jedoch nicht nachweisen.

Eine definitive Sicherung der Diagnose ist immer anzustreben, da für einige rezessive Ataxien spezifische Therapien, diätische oder prophylaktische Empfehlungen etabliert sind (Tabelle 1). Bei der AT kommt es zu einer Immundefizienz mit rezidivierenden Infekten, die ggf. die prophylaktische Behandlung mit Antibiotika oder Immunglobulinen erfordern. Es besteht eine erhöhte Inzidenz maligner Tumoren (v.a. Lymphomen, Leukämien) sowie auch bei heterozygoten Anlageträgerinnen ein 2-3fach erhöhtes Brustkrebsrisiko. Eine Strahlenempfindlichkeit erhöht die Anfälligkeit gegenüber Malignomen zusätzlich, so dass eine Strahlenbehandlung (Röntgen, Strahlentherapie) möglichst vermieden werden sollte. Bei POLG-Mutationen sollte aufgrund der häufig begleitenden Leberschädigung in der Behandlung der Epilepsie auf Valproat und bei Kurznarkosen auf Propofol verzichtet werden. Weitere Informationen siehe Tabelle 1.

**Merke**

Für diverse rezessive Ataxien existieren spezifische medikamentöse Therapien, diätische Maßnahmen und prophylaktische Handlungsempfehlungen.

* 1. **Autosomal-dominante Ataxien**

Eine autosomal-dominant vererbte Ataxie ist bei weiteren Erkrankten in der Eltern- oder Kindergeneration wahrscheinlich. Auch eine informative und negative Familienanamnese schließt jedoch eine autosomal-dominante Erkrankung aufgrund unvollständiger Penetranz oder der Möglichkeit von Spontanmutationen nicht aus.

* + 1. Spinozerebelläre Ataxien (SCA)

Als SCAs wird eine große Gruppe autosomal-dominant vererbter neurodegenerativer Ataxien mit aktuell mehr als 40 Subtypen bezeichnet. Zu den häufigsten Formen gehören die SCA1,2,3,6,7 und 17, die durch CAG-Triplett-Repeat-Expansionen verursacht werden. Der Erkrankungsbeginn bei der SCA1, 2 und 3 liegt üblicherweise in der 3. bis 4. Lebensdekade, ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn spricht eher für eine SCA6.

Während ein nahezu rein zerebellärer Phänotyp für die SCA6 charakteristisch ist, zeichnen sich die übrigen Repeat-SCAs durch z. T. charakteristische Begleitsymptome aus, z. B. Pyramidenbahnzeichen und Neuropathie bei der SCA1, Sakkadenverlangsamung und Neuropathie bei der SCA2, Neuropathie, Restless-legs-Syndrom, Pyramidenbahnzeichen sowie Parkinson-Symptome bei der SCA3, Makuladegeneration bei der SCA7, kognitive und psychiatrische Störungen bei der SCA17.

Die definitive Diagnose ist nur durch molekulargenetische Tests möglich. Nach Ausschluss der häufigeren Repeat-Expansionen sollte eine erweiterte genetische Diagnostik (Genpanel, Exom, seltene Repeat SCAs, größere Deletionen) an spezialisierten Zentren erfolgen (Vorgehen siehe Abbildung 1).

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Im Rahmen eines individuellen Heilversuches kann ein Therapieversuch mit Riluzol erfolgen (s.u.). Einzelne Begleitsymptome sind mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen behandelbar.

**CAVE**

Bei einer spät beginnenden rein zerebellären Symptomatik muss auch ohne eine positive Familienanamnese an eine SCA6 gedacht werden.

* + 1. Episodische Ataxien (EA)

EA folgen ebenfalls einem autosomal-dominanten Erbgang und sind bei paroxysmalem Auftreten zerebellärer Symptome wahrscheinlich.

Die häufigsten der derzeit beschriebenen sieben Unterformen sind die durch Mutation im CACNA1A-Gen verursachte EA2 gefolgt von der durch eine Mutation im KCNA1-Gen verursachten EA1. Episoden können durch Schreck, Stress oder körperliche Anstrengung provoziert werden. Während bei der EA1, die meist bereits im frühen Kindesalter beginnt, die Episoden kürzer sind (Sekunden bis Minuten), können diese bei der EA2 länger anhalten (Minuten bis Tage) und der Erkrankungsbeginn ist variabler (Kindheit bis junges Erwachsenenalter). Bei der EA2 tritt meist auch interiktal ein Blickrichtungsnystagmus auf und die Patienten können eine langsam fortschreitende Ataxie entwickeln.

Wichtig sind die Vermeidung von Provokationsfaktoren und das Erlernen von Entspannungsverfahren.

Medikamentöse Therapie der ersten Wahl sind Acetazolamid und 4-Aminopyridin [2]. Aufgrund der fehlenden Zulassung für diese Indikation ist ein Antrag als individueller Heilversuch bei der Krankenkasse erforderlich. Auch kann ein Therapieversuch mit Carbamazepin oder Kalium erfolgen.

**Merke**

Episodische Ataxien sind medikamentös meist gut behandelbar.

* 1. **X-chromosomal vererbte Ataxien**

Unter den X-chromosomal vererbten Ataxien ist vor allem das Fragile X-assoziierte Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) relevant. Es wird durch eine Prämutation des FMR1-Gens (55-200 CGG-Repeats) verursacht, die in der Bevölkerung relativ häufig auftritt. Eine Mutation des FMR1-Gens (>220 CGG-Repeats) führt zur häufigsten Form mentaler Retardierung bei Jungen, dem Fragilen X-Syndrom (FXS). Wegweisend ist die Familienanamnese (Großväter und Onkel mütterlicherseits von Jungen) mit FXS. Betroffen sind vor allem männliche Prämutationsträger über 60 Jahre. Charakteristisch ist ein Aktionstremor begleitet von einer progredienten Ataxie, kognitiven Störungen, Parkinson-Symptomen, Neuropathie, autonomen und endokrinen (Hypothyreose) Funktionsstörungen. Bei Frauen sind die neurologischen Symptome in der Regel milder, sie haben jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Ovarialinsuffizienz, Infertilität und vorzeitige Menopause. MR-tomographisch zeigen sich eine zerebelläre und kortikale Atrophie sowie Hyperintensitäten der weißen Substanz vor allem periventrikulär und im mittleren Kleinhirnstil.

**Merke**

Bei älteren männlichen Ataxie-Patienten sollte auch nach Auffälligkeiten in der Enkelgeneration gefragt werden.

1. **Erworbene Ataxien**

Erworbene Ataxien sind sporadische Erkrankungen, die in jedem Alter auftreten können. Ihre Ätiologie umfasst unter anderem toxische, metabolische und immunvermittelte Ursachen. Falls die Ursache nach Anamnese, klinischer Untersuchung und cMRT unklar bleibt, sollten weitere Laboruntersuchungen, ggf. auch eine Liquor-Untersuchung, und bei Verdacht auf eine paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD) eine umfassende Tumorsuche erfolgen (Tabelle 2).

* 1. **Metabolisch / toxische Kleinhirndegeneration**

Die häufigste erworbene Ataxie des Erwachsenenalters ist die alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD). Es kommt durch die Kombination der direkt toxischen Wirkung des Alkohols, seiner Abbauprodukte und einer assoziierten Mangelernährung charakteristischerweise zu einer Atrophie im Bereich des Oberwurmes und medialer Anteile des Kleinhirnvorderlappens, was sich klinisch als fast ausschließliche Stand- und Gangataxie manifestiert. Diagnostische Bedeutung haben neben der Anamnese weitere Laboruntersuchungen (Tabelle 2) sowie eine internistische Vorstellung zum Ausschluss ethyltoxischer Organschäden. Therapeutisch stehen die Alkoholabstinenz und eine ausgewogene Ernährung im Vordergrund. Weiterhin sollte unverzüglich eine Vitamin B1-Substitution erfolgen. Die Prognose hängt von der Einhaltung der Alkoholabstinenz ab.

Jedoch kann eine chronische Ataxie auch als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie mit Antiepileptika (v.a. Phenytoin), Zytostatika (Fluorouracil, Vincristin, Zytosin-Arabinosid), anderen Medikamenten (Nitrofurantoin, Brom, Ciclosporin, Amiodaron) oder nach Exposition insbesondere gegenüber Dioxin, Benzol, Trimethyltin (TMT) oder Quecksilber auftreten.

**Merke**

Die alkoholische Kleinhirndegeneration ist durch eine fast ausschließliche Stand- und Gangataxie charakterisiert.

* 1. **Immunvermittelte Kleinhirndegeneration**

Im Kontext verschiedener Tumorerkrankungen, v.a. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), Mamma- und Ovarial-Carcinom sowie bei malignen Lymphomen kann es zu fehlgeleiteten Autoimmunreaktionen gegen Kleinhirngewebe kommen. Meist entwickelt sich über wenige Wochen ein subakutes, rasch invalidisierendes zerebelläres Syndrom, noch bevor eine Kleinhirnatrophie im cMRT erkennbar wird.

Eine PCD kann auch bereits vor Entdeckung des Tumors auftreten, so dass die Tumorsuche bei fehlendem Nachweis und entsprechendem Verdacht in halbjährlichen Abständen über mindestens 3 Jahre wiederholt werden sollte. Diese erfolgt üblicherweise mittels CT-Thorax/Abdomen, einer urologischen Untersuchung bei Männern und einer gynäkologischen Untersuchung (incl. Mammographie) bei Frauen. Je nach Verdacht können spezifische Untersuchungen (Magen-Darmspiegelung, Ganzkörper-PET etc.) ergänzt werden.

Unterstützend ist außerdem der Nachweis spezifischer Antikörper (Hu (SCLC,Prostata-Ca, Neuroblastom), Yo (Mamma-, Ovarialkarzinom), Ta (Seminom), Ma (verschiedene), Tr (Morbus Hodgkin), CV2/Anti-CRMP5 (SCLC, Thymom), Anti-Amphiphysin (SCLC), ANNA-3 (Lunge), PCA-2 (Lunge), Zic4 (Lunge)), die bei circa 50% der Patienten nachgewiesen werden können. Im Liquor sind initial meist eine leichte lymphozytäre Pleozytose und mäßige Eiweißerhöhung sowie ggf. Antikörper nachweisbar. Bei Verdacht auf eine PCD bei Frauen mit Nachweis von anti-Yo-Antikörpern ist auch ohne Tumornachweis eine explorative Laparoskopie indiziert.

Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Vollständige Remissionen sind selten. Immunmodulatorische Therapien können zu einer Besserung bzw. Stabilisierung führen.

Es gibt auch weitere autoimmun-vermittelte Ataxien, die nicht mit Tumorerkrankungen assoziiert sind, wie die Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörper-assoziierte Ataxie, die durch ein meist langsam progredientes zerebelläres Syndrom mit Nachweis von GAD-Ak im Serum und Liquor gekennzeichnet ist. Sie tritt eher bei Frauen auf, zusätzlich ist häufig ein Diabetes mellitus vorhanden. Auch hier kann vor allem in frühen Erkrankungsphasen eine immunmodulatorische Therapie zu einer Besserung oder Stabilisierung führen (Tabelle 2)

**Merke**

Paraneoplastische Kleinhirnerkrankungen können einer Tumormanifestation vorausgehen, so dass bei Verdacht ein wiederholtes Tumorscreening erfolgen sollte.

* 1. **Sonstige erworbene Ataxie**

Weiterhin können Ataxien auch im Rahmen von akuten und chronischen ZNS-Infektionen (v.a. Lues, M. Whipple, HIV) oder Vitaminmangel-Erkrankungen (Vitamin E, Vitamin B12) auftreten. Bei rascher Progression und zusätzlichem frühen Auftreten psychischer Symptome wie Depressionen, Wahnvorstellungen, Stimmungsschwankungen oder Angstzustände sollte auch eine Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) in Erwägung gezogen werden

1. **Sporadisch degenerative Ataxien**

Als sporadisch-degenerativ bezeichnet man spät beginnende Ataxien, bei denen die häufigsten spät beginnenden genetischen Ataxien (RFC1, SCA6, POLG, FXTAS und FRDA) ausgeschlossen wurden und kein Hinweis auf erworbene oder hereditäre Ataxie besteht. In Abhängigkeit davon, ob ein autonomes Versagen vorliegt und entsprechende Diagnosekriterien erfüllt sind, wird zwischen einer Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) und einer sporadischen, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie (SAOA) unterschieden [3].

* 1. Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)

Hauptsymptome der meist um das 55. Lebensjahr beginnenden MSA sind ein autonomes Versagen und ein Parkinson-Syndrom (MSA-P-Typ) oder eine zerebelläre Ataxie (MSA-C-Typ), aber auch Pyramidenbahnzeichen und REM-Schlafverhaltensstörungen finden sich häufig. Die Lebenserwartung ist mit ca. 10 Jahren nach Symptombeginn deutlich verkürzt.

Die für die Diagnosestellung erforderlichen autonomen Störungen (Urin-Dranginkontinenz, orthostatische Dysregulation) treten meist erst Jahre nach Krankheitsbeginn auf. Erektionsstörungen können den neurologischen Symptomen vorausgehen, sind aber wenig spezifisch. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist daher häufig erschwert. Apparative diagnostische Zusatzuntersuchungen wie autonome Funktionstests (z.B. Schellong-Test, Restharnbestimmung), Sphinkter-EMG oder bildgebende Verfahren können entsprechend der aktualisierten Konsensuskriterien zur Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen MSA-C verwendet werden, eine definitive Diagnose ist nur neuropathologisch möglich [4].

Bildgebend findet sich auf axialen T2-gewichteten MR-Aufnahmen neben einer pontozerebellären Atrophie häufig Hyperintensitäten im Bereich der mittleren Kleinhirnstiele und Pons (sog. Kreuzungszeichen oder „Hot Cross Bun“). Diese Befunde sind charakteristisch, jedoch nicht spezifisch und treten oft erst im Verlauf auf.

Einzelne Aspekte (autonome Störungen, Parkinson-Symptome) können ggf. symptomatisch mit Medikamenten gelindert werden; die Ataxie kann nur mit rehabilitativen Verfahren beeinflusst werden.

* 1. Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unbekannter Ätiologie (SAOA, non-MSA)

Bei der SAOA handelt es sich um Ataxien, die gekennzeichnet sind durch einen progredienten Verlauf mit Beginn im Erwachsenenalter, einer informativen und unauffälligen Familienanamnese, dem Fehlen einer symptomatischen Ursache, einer negativen genetischen Diagnostik für die wichtigsten hereditären Ataxien und dem Ausschluss einer MSA-C anhand der Diagnosekriterien [3]. Da bei der MSA-C die autonomen Störungen meist erst Jahre nach Beginn der Ataxie auftreten, muss in den ersten Jahren noch mit einer Konversion gerechnet werden.

Krankheitsverlauf und -schwere sind bei der SAOA deutlich milder als bei der MSA-C. Klinisch können auch sensorische Defizite, verminderte Achillessehenreflexe, Pyramidenbahnzeichen oder milde autonome Störungen (V.a. Miktion) vorhanden sein. Im cMRT findet sich meist eine isolierte zerebelläre Atrophie ohne weitere Signalauffälligkeiten.

**CAVE**

Die für die Diagnose einer Multisystematrophie erforderlichen autonomen Störungen treten häufig erst Jahre nach Symptombeginn auf.

1. **Therapie**

Kausale Therapieoptionen stehen derzeit lediglich für einige erworbene und vereinzelte hereditäre Ataxien zur Verfügung.

Zellbasierte Ansätze, die auf eine reduzierte Expression des mutierten Proteins abzielen, könnten in der zukünftigen Behandlung einiger Repeat-SCAs eine Rolle spielen. Durch small interfering RNA oder Antisense-Oligonukleotide ließen sich beispielsweise die Translation und somit die Bildung des Genproduktes auf Proteinebene unterbinden oder defekte Genabschnitte überspringen (Exon-skipping).

Eine symptomatische medikamentöse Therapie der zerebellären Ataxie ist bisher nicht vorhanden. In Studien wurde bei unterschiedlichen Ataxieformen (u.a. FRDA, SCA) eine Besserung im Ataxie-Score nach Einnahme von Riluzol beschrieben [5,6]; die Relevanz dieser Besserung ist aber unklar. Für den Einsatz anderer Substanzen besteht derzeit keine überzeugende Evidenz [7]. Eine von Patientenseite gewünschte Einnahme kann nur off-label im individuellen Heilversuch erfolgen.

Neurologische Begleitsymptome (z.B. Spastik, Restless-Legs-Syndrom etc.) können entsprechend der Leitlinien behandelt werden [1]. Hingegen ist die positive Wirkung der Physiotherapie mit v.a. Koordinations-fördernden Übungen und ihr über das Therapieintervall hinausreichender Effekt inzwischen durch Studien belegt [8]. Daher ist eine kontinuierliche und regelmäßige Physiotherapie essentiell. Eine Dysarthrie und insbesondere eine Dysphagie sollten logopädisch behandelt werden, um Sekundärkomplikationen wie Aspirationspneumonien vorzubeugen. Bei Bedarf ist auch Ergotherapie zur Besserung der Feinmotorik indiziert. Um Stürze zu vermeiden und die Selbstständigkeit im Alltag zu erhalten, benötigen Patienten adäquate Hilfsmittel. Durch eine Anbindung an Spezialambulanzen können zudem interessierten Patienten im Rahmen von Studien möglicherweise therapeutische Optionen angeboten werden.

**Merke**

Regelmäßige Physiotherapie mit aktiven, koordinationsfördernden Übungen hat einen anhaltend positiven Effekt.

**Fazit für die Praxis**

* Anamnese, neurologische Untersuchung und cMRT liefern wegweisende Befunde für die Diagnostik
* Meist sind gezielte biochemische und molekulargenetische Tests erforderlich
* Die häufigste erworbene Ataxie ist die alkoholische Kleinhirndegeneration. Sie ist durch eine fast ausschließliche Stand- und Gangataxie charakterisiert.
* Autoimmun oder paraneoplastisch bedingte Ataxien haben meist einen subakuten Verlauf, die Bildgebung kann initial unauffällig sein.
* Die Multisystematrophie ist durch das Auftreten autonomer Störungen und Signalauffälligkeiten im cMRT charakterisiert.
* Die Friedreich-Ataxie ist die häufigste hereditäre Ataxie. Charakteristisch ist eine afferente Ataxie bei fehlenden Muskeleigenreflexen.
* Rehabilitative Therapien haben einen hohen Stellenwert. Bei einigen Ataxien stehen zusätzlich auch spezifische Therapieoptionen zur Verfügung.
1. **Literatur**
2. Cortese, A., Simone, R., Sullivan, R. et al. (2019) Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. Nat Genet 51**,** 649–658
3. Klockgether T et al. (2018) Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
4. Klockgether T (2018) Sporadic adult-onset ataxia. Handb Clin Neurol 155:217‐225
5. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 71:670-676
6. Ristori G, Romano S, Visconti A, et al. (2010) Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Neurology ;74:839-845
7. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, et al. (2015) Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 14:985-991
8. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, et al. (2018) 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 90:464-471
9. Ilg W, Brötz D, Burkard S, et al. (2010) Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. Mov Disord 25:2239-2246
10. Jacobi H, Klockgether T. Ataxien des Erwachsenenalters. DGNeurologie 2020 · 3 (3): 223–226.

**Tabelle 1: Spezifische Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf eine rezessive Ataxie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Krankheit** | **Labordiagnostik** | **Spezifische Therapie**  |
| M. Wilson (WTX) | Kupfer, Coeurloplasmin, Kupfer im 24h-Sammelurin | Entkupfernde Therapie, regelmäßige Kontrollen (ca. 1- bis 2-jährlich)  |
| Niemann-Pick Typ C-Krankheit (NPC) | Oxysterole ↑ | Miglustat |
| Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX) | Cholestanol ↑↑ | Chenodeoxycholsäure, Statine |
| Refsum-Krankheit | Phytansäure ↑↑(Plasma+Urin) | Phytansäure-arme Diät, Lipapherese |
| Ataxie mit primärem Vitamin E Mangel (AVED) | Vitamin E ↓↓ | Vitamin E- Substitution |
| A-/Hypobetalipoproteinämie  | Vitamin E ↓↓Cholesterin ↓↓Akanthozyten | Fettreduktion, Vitamin E-Substitution |
| Ataxie-Teleangiektasie (AT)  | α-Fetoprotein ↑↑ | Malignom-Screening, Meiden von Strahlenexposition, ggf. Immunglobulin-Substitution (CAVE IgA-Mangel) |
| Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1; AOA4) | Albumin ↓Cholesterin ↑ |  - |
| Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2; AOA4) | α-Fetoprotein ↑ |  - |
| Sensible ataktische Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO) | Laktat ↑ | Verzicht auf Valproat und Propofol (CAVE hepatische Dekompensation) |

(modifiziert nach Klockgether et al. 2018 [2] und Jacobi & Klockgether 2020 [9])

**Tabelle 2: Spezifische Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf sporadische/erworbene Ataxie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Krankheit** | **Labordiagnostik**  | **Spezifische Therapie** |
| Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD) | Leberwerte, B-Vitamine einschließlich Vitamin B1, Erythrozytenenzym Transketolase, CDT | Alkoholabstinenz, Vitamin B1-Substitution, Behandlung der Alkoholkrankheit |
| Medikamentöse oder toxische Ursachen  |  | Beendigung der Exposition  |
| Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD) | Antineuronale Antikörper,Liquor (lymphozytäre Pleozytose, Eiweißerhöhung) | Behandlung der zugrundeliegenden Tumorkrankheit, ggf. vor allem in frühen Erkrankungsphasen Therapie mit Steroiden, IVIG, Plasmapherese oder Rituximab |
| Andere Immun-vermittelte Ataxien  | Antikörper-Bestimmung (v.a. GAD-Ak, Schilddrüsen-Auto-Ak) | Ggf. vor allem in frühen Erkrankungsphasen Therapie mit Steroiden, IVIG, Plasmapherese oder Rituximab |
| Ataxie durch Vitamin B12-Hypovitaminose | Vitamin B12, Methylmalonsäure | Vitamin B12-Substitution |
| Ataxie durch erworbenen Vitamin E-Mangel | Vitamin E | Vitamin E-Substitution |
| Ataxie durch Infektion des ZNS | v.a. HIV-Serologie, Lues-Serologie, Borrelien-Serologie | Krankheitsspezifische Therapie |
| Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJD) | Liquor, Protein 14-3-3, im Einzelfall RT-QuIC zum Nachweis erhöhter Aggregationsneigung des PrP |  |
| Leptomeningeale Hämosiderose |  | Ausschaltung der Blutungsquelle, Deferipron |

(modifiziert nach Klockgether et al. 2018 [2] und Jacobi & Klockgether 2020 [9])

**Abbildung 1** Diagnostisches Vorgehen bei genetischen Ataxien (modifiziert nach Jacobi & Klockgether 2020 [9])



Abkürzungen: EA – episodische Ataxie, FMR1 – Ataxie mit FMR1-Prämutationen, FRDA – Friedreich Ataxie, MRT – Magnetresonanztomographie, PNP – Polyneuropathie, RFC1 – Ataxie mit RFC1-Mutationen, SCA – spinozerebelläre Ataxie.

**Abbildung 2** Diagnostisches Vorgehen bei erworbenen Ataxien und sporadisch degenerativen Ataxien [modifiziert nach Jacobi & Klockgether 2020 [9]]



Abkürzungen: ACD – Alkoholische Kleinhirndegeneration, AFP – Alpha-Fetoprotein, AVED - Ataxie mit primärem Vitamin E Mangel CDT - Carbonyl-defizientes Transferrin, FRDA - Friedreich Ataxie, FMR1 – Ataxie mit FMR1-Prämutationen, GAD-Ak – Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase, HIV – Humanes Immundefizienzvirus, MRT – Magnetresonanztomographie, MSA-C - Multisystematrophie vom zerebellären Typ, PCD - Paraneoplastische Kleinhirndegeneration, POLG - Ataxie mit Polymerase γ-Mutationen, RFC1 – Ataxie mit RFC1-Mutationen, SCA – spinozerebelläre Ataxie, sCJD – sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, SREAT – Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis, Vit. – Vitamin.

**CME-Fragen**

**1. Welche Aussage über Ataxien des Erwachsenenalters trifft zu?**

1. Initial besteht meist eine Störung der Okulomotorik und Dysarthrie, später kommt eine Extremitäten-, im Verlauf auch Stand und Gangataxie hinzu.
2. Das Auftreten zusätzlicher nicht-neurologischer Symptome schließt eine genetische Ataxie-Erkrankung aus.
3. Erster Schritt der Diagnostik sollte eine breite molekulargenetische Testung sein.
4. Die Familienanamnese gilt nur als informativ, wenn beide Elternteile ein deutlich über das typische Erstmanifestationsalter hinausgehendes Alter erreicht haben (richtig).
5. Kausale medikamentöse Therapien sind für Ataxie-Erkrankungen nie verfügbar.

**2. Ein 23jähriger Patient stellt sich bei Ihnen mit zunehmender Gangataxie vor. Welche Schlussfolgerungen können Sie aus der weiteren Anamnese und Untersuchung ziehen?**

a) Bei fehlender Konsanguinität ist eine rezessiv vererbte hereditäre Ataxie unwahrscheinlich.

b) Aufgrund von fehlenden Muskeleigenreflexen und distal schmächtiger Muskulatur lassen sich die weiteren Überlegungen hinsichtlich der Differentialdiagnosen auf das Spektrum der Neuropathien eingrenzen.

c) Frage und untersuche ich im Hinblick auf eine mögliche Friedreich –Ataxie gezielt nach Pes cavus und Skoliose (richtig).

d) Ist von einem Vitamin B12-Mangel als Ursache der Ataxie auszugehen, wenn der Patient Vegetarier ist.

e) Können mit einer Exomsequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) alle relevanten genetischen Ursachen ausgeschlossen werden.

**3. Welche Ataxie ist die häufigste hereditäre Ataxie in Europa?**

a) Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)

b) Friedreich-Ataxie (FRDA) (richtig)

c) Ataxie mit primärem Vitamin E-Mangel (AVED)

d) Spinozerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)

e) Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)

**4. Eine 18jähriger Patientin berichtet über wiederkehrende Schwindelattacken verbunden mit Gangunsicherheit und verwaschener Artikulation**

1. Bei Beginn im Kindesalter ist eine episodische Ataxie unwahrscheinlich.
2. Es handelt sich bei episodischen Ataxien gewöhnlich um Spontanmutationen, die Familienanamnese ist daher meist leer.
3. Eine medikamentöse Behandlung kann zu einer Abnahme der Schwindelattacken führen (richtig).
4. Bei unauffälliger neurologischer Untersuchung zwischen den Schwindelattacken ist eher von einer HNO-Ursache (z.B. M. Menière) auszugehen.
5. Ist bei interiktalem Auftreten zerebellärer Symptome eine episodische Ataxie ausgeschlossen.

**5. Mögliche Behandlungsoptionen für eine episodische Ataxie sind…**

1. Belastungserprobungen
2. Acetazolamid (richtig)
3. Vitamin B1
4. Vitamin E
5. Cortison-Präparate

**6. Ein 65-jähriger Patient leidet unter einer progredienten Ataxie mit vorherrschendem Aktionstremor und kognitiven Störungen, seine einzige Tochter sei gesund, der Enkel leide an einer Entwicklungsverzögerung. Welche Diagnose ist am wahrscheinlichsten?**

1. Spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)
2. Friedreich-Ataxie (FRDA)
3. Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) (richtig)
4. Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)
5. Sporadische Ataxie des Erwachsenenalters unklarer Ätiologie (SAOA)

**7. Welche Aussagen über die RFC1-assoziierte Ataxie trifft zu?**

1. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant.
2. Mutationen im RFC1-Gen sind in Europa eine seltene Ursache für genetische Ataxie-Erkrankungen.
3. Das zerebelläre Ataxie-Neuropathie-bilaterale vestibuläre Areflexie-Syndrom (CANVAS) ist ein häufiger klinischer Phänotyp bei Mutationen im RFC1-Gen (richtig).
4. RFC1-vermittelte Ataxien treten vor allem im Kindes- und Jugendalter auf.
5. RFC1-vermittelte Ataxien zeigen üblicherweise einen rein zerebellären Phänotyp.

**8. Was trifft für die Sporadische Ataxie des Erwachsenenalters unklarer Ätiologie (SAOA) zu?**

1. Sie ist durch das frühe Auftreten autonomer Beschwerden gekennzeichnet.
2. Sie ist bei positiver Familienanamnese wahrscheinlicher.
3. Für die Diagnose müssen häufige symptomatische und hereditäre Ursachen ausgeschlossen sein (richtig).
4. Der Krankheitsverlauf ist rascher und schwerer als bei der MSA.
5. Sie gehört zu den erworbenen Ataxien des Erwachsenenalters.

**9. Eine 48jährige Patientin berichtet über eine zunehmende Gangataxie. Sie berichtet, dass die Symptomatik subakut nach einem Alkoholentzug aufgetreten ist.**

1. Bei unauffälliger Labordiagnostik (Leberwerte, Blutbild) erscheint eine alkoholische Kleinhirndegeneration ausgeschlossen.
2. Aufgrund des subakuten Auftretens ziehen Sie auch eine paraneoplastische Kleinhirndegeneration in Betracht (richtig).
3. Ist von einer sensiblen Ataxie aufgrund einer ethyltoxischen Polyneuropathie auszugehen.
4. Findet sich im MRT wahrscheinlich eine geringe globale Hirnvolumenminderung, aber keine Kleinhirnatrophie.
5. Ist eine paraneoplastische Genese bei unauffälligen antineuronalen Antikörpern sicher ausgeschlossen.

**10. Rehabilitative Therapieverfahren….**

1. beruhen vor allem auf passiven Maßnahmen wie manueller Therapie oder Massage.
2. sollten im Intervall mit regelmäßigen Therapiepausen verordnet werden.
3. können ausschließlich die durch Fehlhaltungen bedingten Muskelverspannungen lösen.
4. wie Logopädie dienen ausschließlich der Verbesserung der Verständlichkeit im Alltag und sind daher im späteren Krankheitsstadium nicht angezeigt.
5. können anhaltend über den Verordnungszeitraum hinaus einer Beschwerdezunahme entgegenwirken (richtig).