

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Ataxien des Erwachsenenalters

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Thomas Klockgether, Bonn**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft  
für Neurologie (DGN)**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version**

AWMF-Versionsnummer: 7.0

Vollständig überarbeitet: 30. Oktober 2023

Gültig bis: 29. Oktober 2028

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

**Zitierhinweis**

Klockgether T. et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJ)

**Korrespondenz**

[klockgether@uni-bonn.de](mailto:klockgether@uni-bonn.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

## Beteiligte Fachgesellschaften

- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
- Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

## Redaktionskomitee

- Eugen Boltshauser, Zürich, Schweiz (GNP)
- Jennifer Faber, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
- Heike Jacobi, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
- Xenia Kobeleva, Computational Neurology, Ruhr-Universität Bochum (Junge Neurologie)
- Friedmar Kreuz, Zentrum für Humangenetik, Tübingen (DHAG)
- Huu Phuc Nguyen, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum (GfH)
- Tanja Schmitz-Hübsch, Klinik für Neurologie, Charité Berlin
- Ludger Schöls, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen
- Matthis Synofzik, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen
- Dagmar Timmann, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen

### Für die schweizerische Fachgesellschaft

- Bettina Balint, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz (SNG)

### Für die österreichische Fachgesellschaft

- Sylvia Boesch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich (ÖGN)

### Federführend

Prof. Dr. T. Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Venusberg-Campus 1,  
D-53127 Bonn, Tel.: +49 228 28715736

E-Mail: klockgether@uni-bonn.de

## Was gibt es Neues?

- Die ursächlichen Genmutationen einer zunehmenden Zahl genetisch bedingter Ataxien, u.a. auch von im Erwachsenenalter beginnenden, häufig sporadisch auftretenden Ataxien (SCA27B, RFC1), wurden gefunden.
- Die Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik bei genetisch bedingten Ataxien haben sich durch die Einführung von Methoden des Next Generation Sequencing (NGS) in die Routinediagnostik erheblich erweitert.
- Aufgrund positiver Daten der MOXIe-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT02255435) wurde Omaveloxolon, ein Aktivator des Transkriptionsfaktors Nrf2, in den USA zur Behandlung der Friedreich-Ataxie (FRDA) zugelassen. In Deutschland ist Omaveloxolon seit Juli 2023 über ein Härtefallprogramm für eine begrenzte Zahl von Erkrankten verfügbar (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Für die Diagnosestellung spielen Eigen- und Familienanamnese, klinischer Befund und das Ergebnis der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) die wesentliche Rolle. Ausgehend von charakteristischen klinischen Konstellationen, lassen sich in einem planmäßigen Vorgehen mit biochemischer und molekulargenetischer Labordiagnostik in den meisten Fällen definitive Diagnosen stellen.
- Intensives neurorehabilitatives Gleichgewichts- und Koordinationstraining ist bei Ataxien wirksam.
- Für mehrere rezessive Ataxien sind rationale Therapien etabliert, die auf der Kenntnis des zugrunde liegenden biochemischen Defekts beruhen und deren Wirksamkeit durch Beobachtung von Einzelfällen belegt ist.
- FRDA-Patienten können im Rahmen eines Härtefallprogramms mit Omaveloxolon behandelt werden.
- Acetazolamid und 4-Aminopyridin können Attacken bei episodischen Ataxien (EA) verhindern.
- Bei SCA27B und Ataxien mit Downbeat-Nystagmus ist ein Heilversuch mit 4-Aminopyridin zu erwägen.
- Etliche bei rezessiven Ataxien, spinocerebellären Ataxien (SCAs), Fragiles-X-assoziiertem Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) und Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) auftretende Begleitsymptome sind mit medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen behandelbar.
- Bei alkoholischer Kleinhirndegeneration (ACD) sind Alkoholabstinenz, Vitaminsubstitution und Behandlung der Alkoholkrankheit indiziert.
- Bei immunvermittelten Ataxien können Immuntherapien in einem individualisierten Ansatz angewendet werden.

## Inhalt

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einführung.....</b>                                      | <b>7</b>  |
| 1.1      | Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie .....          | 7         |
| 1.2      | Ziele der Leitlinie.....                                    | 7         |
| 1.3      | Patientenzielgruppe .....                                   | 7         |
| 1.4      | Versorgungsbereich .....                                    | 7         |
| 1.5      | Adressaten der Leitlinie.....                               | 8         |
| 1.6      | Schlüsselwörter .....                                       | 8         |
| <b>2</b> | <b>Definition und Klassifikation.....</b>                   | <b>8</b>  |
| 2.1      | Begriffsdefinition .....                                    | 8         |
| 2.2      | Klassifikation.....   | 8         |
| <b>3</b> | <b>Diagnostik.....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>4</b> | <b>Generelle Therapie.....</b>                              | <b>10</b> |
| 4.1      | Allgemeine medikamentöse Therapie.....                      | 10        |
| 4.2      | Therapie von Einzel- und Begleitsymptomen .....             | 10        |
| 4.3      | Übungstherapie und Hilfsmittel .....                        | 11        |
| <b>5</b> | <b>Erworbene Ataxien .....</b>                              | <b>12</b> |
| 5.1      | Definition und diagnostisches Vorgehen.....                 | 12        |
| 5.2      | Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD).....               | 12        |
| 5.3      | Immunvermittelte zerebelläre Ataxien .....                  | 13        |
| <b>6</b> | <b>Rezessive Ataxien .....</b>                              | <b>17</b> |
| 6.1      | Definition und diagnostisches Vorgehen.....                 | 17        |
| 6.2      | Friedreich-Ataxie (FRDA).....                               | 18        |
| 6.3      | RFC1-Krankheit.....   | 19        |
| 6.4      | Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus.....         | 19        |
| 6.5      | Ataxie mit Mutationen der Polymerase $\gamma$ (POLG).....   | 20        |
| 6.6      | Rezessive Ataxien mit verfügbaren rationalen Therapien..... | 20        |
| <b>7</b> | <b>Spinozerebelläre Ataxien (SCA) .....</b>                 | <b>21</b> |
| 7.1      | Definition und diagnostisches Vorgehen.....                 | 21        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 7.2       | Spezifische Diagnostik.....   | 22        |
| 7.3       | Spezifische Therapien.....  | 22        |
| <b>8</b>  | <b>Episodische Ataxien (EA).....</b>  | <b>22</b> |
| 8.1       | Definition und diagnostisches Vorgehen.....                                   | 22        |
| 8.2       | Spezifische Diagnostik.....   | 23        |
| 8.3       | Spezifische Therapie.....   | 23        |
| <b>9</b>  | <b>Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS).....</b>             | <b>24</b> |
| 9.1       | Definition und diagnostische Kriterien.....                                   | 24        |
| 9.2       | Spezifische Diagnostik.....   | 24        |
| 9.3       | Spezifische Therapie.....   | 25        |
| <b>10</b> | <b>Sporadische degenerative Ataxien.....</b>                                  | <b>25</b> |
| 10.1      | Definition und diagnostische Kriterien.....                                   | 25        |
| 10.2      | Spezifische Diagnostik.....   | 26        |
| 10.3      | Spezifische Therapie.....   | 26        |
| <b>11</b> | <b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>     | <b>27</b> |
| <b>12</b> | <b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>                                       | <b>28</b> |
| <b>13</b> | <b>Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>                               | <b>28</b> |
| 13.1      | Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen ..... | 28        |
| 13.2      | Verfahren zur Konsensfindung.....   | 28        |
| <b>14</b> | <b>Abkürzungen .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>15</b> | <b>Anhang.....</b>  | <b>31</b> |
| 15.1      | Tabellen .....  | 31        |
|           | <b>Literatur.....</b>   | <b>36</b> |

# 1 Einführung

## 1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Ataxien haben eine Prävalenz von etwa 10–20 : 100.000 (Tsuji et al. 2008; Ruano et al. 2014). Es handelt sich um eine ätiologisch heterogene Gruppe von Krankheiten. Die Zahl der genetisch und molekular definierten Formen von Ataxien wird auf deutlich über 200 geschätzt. Viele Ataxien sind derzeit nicht ursächlich behandelbar. Für einige, vorwiegend rezessive Ataxien sind rationale Therapien etabliert, die auf der Kenntnis des zugrunde liegenden biochemischen Defekts beruhen. Für mehrere Formen erworbener Ataxien gibt es ebenfalls Therapieansätze.

Aufgrund der Heterogenität und Komplexität der Ataxien sowie nicht standardisierter Diagnosepfade besteht große Unsicherheit hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens und der diagnostischen Zuordnung von Patientinnen und Patienten mit Ataxien. Hierdurch können nicht nur zeitliche Verzögerungen in der Diagnosestellung entstehen, auch Mehrfachuntersuchungen und nicht erforderliche Untersuchungen sind eine häufige Folge. Das Wissen zu Ataxien ist bei vielen Ärztinnen und Ärzten begrenzt. Auch nach einer Diagnosestellung sind die weitere Beratung und die Führung der Patientinnen und Patienten schwierig. Dies betrifft die genetische Beratung, die prognostische Einschätzung und die symptomatische Behandlung der Beschwerden. Fehlende kurative Behandlungsoptionen können zu vermehrten individuellen Therapieversuchen führen, zu deren Anwendung keine Empfehlungen vorliegen. Es besteht daher die Notwendigkeit, ein möglichst standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Ataxien zu empfehlen.

## 1.2 Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie „Ataxien des Erwachsenenalters“ ist als primäre Diagnoseleitlinie der Fachgesellschaft eingestuft. Die Datenlage zu therapeutischen Möglichkeiten ist stark limitiert, sodass evidenzbasierte Aussagen kaum getroffen werden können. Dennoch finden in der Leitlinie auch therapeutische Aspekte Beachtung, ohne dass Aussagen zu Evidenz- und Empfehlungsstärke getroffen werden.

Ziele der Leitlinie „Ataxien des Erwachsenenalters“ sind:

- Festlegung eines möglichst standardisierten und kosteneffizienten Vorgehens in der diagnostischen Abklärung von Ataxien im Erwachsenenalter
- Empfehlungen zu allgemeinen und spezifischen Behandlungsmöglichkeiten bei Ataxien
- Verbesserung der Beratung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Ataxie.

## 1.3 Patientenzielgruppe

Zielgruppe der Leitlinie sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ataxie.

## 1.4 Versorgungsbereich

Die Leitlinie bezieht sich auf die gesamte ambulante und stationäre Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Ataxien mit einem besonderen Schwerpunkt auf Diagnostik.

## 1.5 Adressaten der Leitlinie

Adressaten der Leitlinie sind Fachärzte und Fachärztinnen für Neurologie, Ärzte und Ärztinnen in Ausbildung zum Facharzt/zur Fachärztin für Neurologie, Fachärzte und Fachärztinnen für Humangenetik sowie zur Information für Fachärzte und Fachärztinnen für Nervenheilkunde und sonstige an Ataxien interessierte ärztliche und nicht ärztliche Berufsgruppen.

## 1.6 Schlüsselwörter

G11 Hereditäre Ataxie

G13.1 Sonstige Systematrophien, vorwiegend das Zentralnervensystem betreffend, bei Neubildungen

G31.2 Degeneration des Nervensystems durch Alkohol

G23.3 Multisystematrophie

## 2 Definition und Klassifikation

### 2.1 Begriffsdefinition

Als Ataxien werden nicht fokale Krankheiten des Kleinhirns und seiner Verbindungen bezeichnet, deren Leitsymptom progressive oder episodische Ataxie ist.

### 2.2 Klassifikation

Die Ataxien werden in

- erworbene Ataxien
- genetisch bedingte Ataxien
- sporadische degenerative Ataxien

unterteilt. Alle drei Gruppen beinhalten weitere Untergruppen, die mehrere genetisch, molekular oder klinisch definierte Krankheiten umfassen (Tabelle 1).

## 3 Diagnostik

Wichtigste Grundlagen der Diagnostik sind Anamnese und klinische Untersuchung. Der exakten und umfassenden Familienanamnese kommt dabei ein besonderer Stellenwert zu, da vergleichbare Bewegungsstörungen bei Verwandten einen wichtigen Hinweis auf eine genetisch bedingte Ataxie darstellen. Eine negative Familienanamnese schließt eine genetisch bedingte Ataxie jedoch keinesfalls aus. Der nächste diagnostische Schritt ist in der Regel ein MRT des Gehirns. Auch wenn sich in den meisten Fällen bereits klinisch zwischen einer fokalen Kleinhirnkrankheit (Tumor, Abszess,

Hirnfarkt, Hirnblutung, Multiple Sklerose) und einer Ataxie im hier definierten Sinn differenzieren lässt, ist eine eindeutige Unterscheidung nur durch MRT möglich. Bei einem Teil der Ataxien ist aufgrund der Klinik und des MRT bereits eine Diagnose möglich (z.B. leptomeningeale Häm siderose). Bei vielen Ataxien ist die endgültige Diagnose nur durch Anwendung biochemischer und molekulargenetischer Untersuchungen möglich. Bei der Diagnostik von genetisch bedingten Ataxien spielt das Next Generation Sequencing (NGS) zunehmend eine Rolle. Bei der Interpretation molekulargenetischer Befunde ist die genaue Kenntnis des neurologischen Phänotyps von entscheidender Bedeutung. Bei diesem Vorgehen gelten folgende Prinzipien:

- Erworbene Ataxien treten sporadisch und in jedem Lebensalter auf. Die Wahrscheinlichkeit einer erworbenen Ataxie steigt mit höherem Lebensalter. Der sorgfältigen Suche nach einer erworbenen Ataxie kommt eine besondere Bedeutung zu, da es bei erworbenen Ataxien eher Behandlungsmöglichkeiten als bei genetisch bedingten und sporadisch degenerativen Ataxien gibt. Auf eine systematische Suche nach erworbenen Ataxien kann nur dann verzichtet werden, wenn es zweifelsfreie Belege für eine genetisch bedingte Ataxie gibt.
- Eine rezessive Ataxie ist bei Konsanguinität der Eltern oder ähnlicher Krankheit bei mindestens einem Geschwister, jedoch keinem der Eltern sehr wahrscheinlich. Bei negativer Familienanamnese ist eine rezessive Ataxie umso wahrscheinlicher, je früher die Ataxie beginnt. Sporadisches Auftreten und Beginn der Ataxie im Erwachsenenalter schließen eine rezessive Ataxie, z.B. RFC1-Krankheit, jedoch nicht aus.
- Eine autosomal-dominant vererbte spinocerebelläre Ataxie (SCA) ist bei einer ähnlichen Krankheit bei einem Elternteil sehr wahrscheinlich. Sporadisches Auftreten schließt jedoch eine SCA, z.B. SCA27B, nicht aus. Dominante Neumutationen beim Patienten/bei der Patientin, fehlgedeutete Familienanamnese oder reduzierte Penetranz bei einem Elternteil können dafür die Ursache sein. SCAs können in jedem Lebensalter beginnen, meist jedoch zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr.
- Eine episodische Ataxie (EA) ist bei paroxysmalem Auftreten der Ataxie wahrscheinlich. Es können jedoch auch im weiteren Verlauf chronische Ataxien, z.B. SCA27B oder SCA6, paroxysmal beginnen.
- Ein Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist bei älteren männlichen, in Einzelfällen auch weiblichen Patienten mit passender Familienanamnese (mentale Retardierung bei männlichem Enkel oder Neffen), typischen MRT-Veränderungen und typischem klinischem Phänotyp (Aktionstremor) wahrscheinlich.
- Sporadische degenerative Ataxien kommen bei Patientinnen und Patienten mit Krankheitsbeginn jenseits des 30. Lebensjahrs nach Ausschluss genetischer und erworbener Ursachen infrage. Innerhalb der sporadischen Ataxien stellt die Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) eine klar definierte Gruppe dar, die aufgrund typischer klinischer Zeichen (schweres autonomes Versagen) und MRT-Veränderungen diagnostiziert werden kann.

## 4 Generelle Therapie

### 4.1 Allgemeine medikamentöse Therapie

Es gibt derzeit kein Medikament, das symptomatisch Ataxie unabhängig von der spezifischen Krankheitsursache bessert.

Die Gabe von Riluzol kann nicht empfohlen werden. Die in einer initialen Studie an einer gemischten Population von Ataxie-Patientinnen und -Patienten berichteten positiven Effekte (Ristori et al. 2010) waren in einer zweiten Studie der gleichen Arbeitsgruppe an SCAs und Friedreich-Ataxie (FRDA) sehr viel weniger deutlich (Romano et al. 2015). Eine neuere, multizentrische und kontrollierte Studie, die bei SCA2-Patientinnen und -Patienten durchgeführt worden ist, zeigte keine Wirksamkeit (Coarelli et al. 2022).

Auch die Gabe von Acetyl-DL-Leucin kann nicht empfohlen werden. Die positiven Effekte einer ersten, offenen Studie an 13 Patientinnen und Patienten mit degenerativen Ataxien (Strupp et al. 2013) konnten weder in einer nachfolgenden, ebenfalls offenen Studie an zehn Patientinnen und Patienten (Pelz et al. 2015) noch in einer multizentrischen, kontrollierten Studie bestätigt werden (Feil et al. 2021).

In zahlreichen anderen, meist an wenigen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Formen von Ataxie durchgeführten Studien ergab sich keine Evidenz für die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen (Revuelta & Wilmut 2010; Perlman & Boltshauser 2018).

### 4.2 Therapie von Einzel- und Begleitsymptomen

Bei Ataxien können Symptome auftreten, für die Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die Behandlung erfolgt nach den jeweiligen Leitlinien. Bei der Anwendung von Medikamenten mit zentralnervöser Wirkung ist zu beachten, dass bei einer Reihe dieser Medikamente Ataxie und Schwindel als Nebenwirkungen auftreten können. Im Einzelnen sind folgende Symptomkomplexe zu beachten:

- Eine etablierte Pharmakotherapie des zerebellären Tremors gibt es nicht. In einem pragmatischen Ansatz können Propranolol, Primidon, Carbamazepin, Levetiracetam, Topiramate und Clonazepam eingesetzt werden. Die Effekte sind unsicher. Bei allen diesen Medikamenten besteht das Risiko einer Verschlechterung der Ataxie (siehe Leitlinie „Tremor“, AWMF-Register-Nr. 030-011).
- Störungen der Okulomotorik (Downbeat-Nystagmus: positive Effekte: 4-Aminopyridin, 3,4-Diaminopyridin; unsicherer Effekt: Baclofen, Gabapentin; Doppelbilder: Prismenbrille)
- zentrale Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom: L-Dopa, Dopaminrezeptor-Agonisten, Amantadin; Dystonie: Botulinumtoxin, Anticholinergika; Restless-Legs-Syndrom entsprechend Leitlinien (AWMF-Register-Nr. 030-081); Spastik: Baclofen, Tizanidin, Tolperison, Botulinumtoxin)
- autonome Symptome (Dranginkontinenz: Tolterodin, Oxybutynin, Mirabegron; orthostatische Hypotonie: physikalische Maßnahmen, Fludrocortison, Midodrin; REM-Schlaf-Verhaltensstörung: Clonazepam)

- peripher-neurologische Symptome (Schmerzen: Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin; Muskelkrämpfe: Magnesium, Chinin)

### 4.3 Übungstherapie und Hilfsmittel

Der Fokus der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ataxien liegt auf der regelmäßigen Übungstherapie in Form von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie. Der Schwerpunkt der Physiotherapie sollte auf aktive, die Koordination fördernde Übungen gelegt und die Patientinnen und Patienten zur täglichen selbstständigen Durchführung entsprechender Übungen zu Hause angehalten werden. Die ambulante Therapie sollte durch stationär-neurologische Rehabilitationsmaßnahmen ergänzt werden. Mit Fortschreiten der Ataxie ist oft die Verschreibung von Hilfsmitteln, insbesondere Rollator oder Rollstuhl, notwendig.

Intensives vierwöchiges Koordinationstraining führte in einer intraindividuell kontrollierten Studie an 16 Patientinnen und Patienten mit degenerativen Ataxien zu einer mindestens ein Jahr anhaltenden, klinisch relevanten Besserung (Ilg et al. 2010). Eine nicht kontrollierte Studie an SCA3-Patientinnen und -Patienten zeigte einen positiven Effekt von über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführten ergotherapeutischen Behandlungen auf depressive Symptome (Silva et al. 2010). In einer randomisierten Studie an 42 Patientinnen und Patienten mit degenerativen Ataxien hatte die Kombination aus Physiotherapie und Ergotherapie einen positiven Effekt auf Ataxie, der über 24 Wochen anhielt (Miyai et al. 2012). Zwei systematische Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass es moderate Evidenz für die Wirksamkeit intensiven Gleichgewichts- und Koordinationstrainings bei Ataxien gibt (Marquer et al. 2014; He et al. 2021). Aktive, koordinationsfördernde Übungen können zusätzlich auch mittels sog. Exergames (ganzkörperkontrollierte Videospiele) durchgeführt werden. Hier wurde im Rahmen intraindividuell kontrollierter Studien an jeweils zehn Patientinnen und Patienten mit degenerativen Ataxien eine Wirksamkeit für leicht- bis mittelgradige und fortgeschrittene Krankheitsstadien (Ilg et al. 2012; Schatton et al. 2017) nachgewiesen.

In einer randomisierten Studie an 48 SCA3-Patientinnen und -Patienten hatte ein dreimonatiges, gezieltes logopädisches Übungsprogramm einen positiven Effekt auf die Lebensqualität (Diaféria et al. 2022). Eine vierwöchige logopädische Behandlung von 7 ARSACS-Patientinnen und -Patienten verbesserte die Verständlichkeit (Vogel et al. 2019). Zu Hause durchgeführtes, durch Biofeedback unterstütztes Sprechtraining verbesserte die Verständlichkeit bei 16 SCA-Patientinnen und -Patienten (Vogel et al. 2022).

Eine Broschüre mit Empfehlungen zur Physiotherapie ist über die Webseite der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft e.V. (DHAG) verfügbar (<https://www.ataxie.de/seite/465958/brosch%C3%BCren.html#content>).

## 5 Erworbene Ataxien

### 5.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Erworbene Ataxien sind sporadische Krankheiten, die in jedem Alter auftreten können, mit höherem Alter aber wahrscheinlicher werden. Die wichtigsten Kategorien der erworbenen Ataxien sind toxisch verursachte Ataxien und immunvermittelte Ataxien (Klockgether 2010).

Die häufigste Ursache einer toxischen Ataxie ist chronischer Alkoholabusus. Eine Reihe von Medikamenten (Lithium, Metronidazol; Antiepileptika, z.B. Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Valproat, Zonisamid; antineoplastische Medikamente, z.B. Cyclosporin, Cytarabin, Tacrolimus; Antiarrhythmika, z.B. Amiodaron, Propafenon), illegale Drogen (Kokain, Heroin, Phencyclidin) und Umweltgifte (Schwermetalle, Lösungsmittel) sowie Hyperthermie und Radiatio können ebenfalls zu chronischer Ataxie führen (Manto 2012).

In vielen Fällen lässt sich die Diagnose einer erworbenen Ataxie aufgrund der Anamnese, des klinischen Bilds und der MRT stellen. Ein Beispiel einer Ataxie, deren Diagnose sich aufgrund typischer MRT-Veränderungen stellen lässt, ist die leptomeningeale Hämösiderose. Wenn klinisch und durch MRT keine Diagnose möglich ist, sind folgende biochemische Laboruntersuchungen erforderlich: Routinelabor, Vitamin B1, Vitamin B12, Holotranscobalamin, Methylmalonsäure, Vitamin E, Carbonyl-defizientes Transferrin (CDT), HIV-Serologie, Lues-Serologie, Schilddrüsenwerte, Schilddrüsen-Autoantikörper und antineuronale Antikörper einschließlich GAD-Antikörper (Tabelle 2).

### 5.2 Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD)

#### 5.2.1 Definition

ACD ist eine Folge von chronischer Alkoholkrankheit. Klinisch stehen Gang- und Standataxie sowie Ataxie der unteren Extremitäten im Vordergrund. Die Krankheit beginnt subakut im Rahmen einer Wernicke-Enzephalopathie, gelegentlich aber auch langsam und schleichend. Der Verlauf hängt vom weiteren Trinkverhalten ab. Nach Alkoholabstinenz stabilisiert oder bessert sich das Krankheitsbild. Bei fortgesetztem Alkoholmissbrauch kommt es zu weiterer, oft schubförmiger Verschlechterung. Wahrscheinlich spielen in der Pathogenese sowohl ein Vitamin-B1-Mangel als auch die toxischen Wirkungen von Alkohol und seinen Abbauprodukten eine Rolle.

#### 5.2.2 Spezifische Diagnostik

Labor: Leberwerte, B-Vitamine einschließlich Vitamin B1, CDT

Neurographie

Im Einzelfall erforderlich: weitergehende Untersuchungen zur Abklärung anderer alkoholbedingter Organschäden

### 5.2.3 Spezifische Therapie

Alkoholabstinenz und Behandlung der Alkoholkrankheit.

Unverzögliche Substitution von Vitamin B1/Thiamin: initial 3 x 100 mg i.v., bis eine normale Ernährung gewährleistet ist, mindestens aber über eine Woche, danach 3 x 100 mg/Tag p.o. (Dingwall et al. 2022). Die initial parenterale Gabe ist vor allem bei Patientinnen und Patienten mit akutem oder subakutem Verlauf sinnvoll, während bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Ataxie ausschließlich oral substituiert werden kann.

Ausgewogene Ernährung.

## 5.3 Immunvermittelte zerebelläre Ataxien

Immunvermittelte Ataxien können im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen oder bei primärer ZNS-Autoimmunität (Multiple Sklerose, hier nicht separat behandelt; assoziiert mit neuronalen Autoantikörpern oder seronegativ) auftreten und idiopathisch, paraneoplastisch, parainfektios und iatrogen (bei Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren) bedingt sein.

### 5.3.1 Zerebelläre Ataxie im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen

Zerebelläre Ataxie, teils auch mit Polyneuropathie und/oder Stimulus-sensitivem Myoklonus, kann bei Zöliakie auftreten. Diagnostisch relevant sind Gewebstransglutaminase-Antikörper vom IgA-Subtyp (bei IgA-Mangel: desamidierter Gliadin-Antikörper) sowie die Dünndarmbiopsie. Seltener ist zerebelläre Ataxie im Rahmen von M. Behcet, systemischem Lupus oder Sjögren-Syndrom, wobei entzündliche Läsionen im cMRT und eine entzündliche Liquorkonstellation den Weg weisen.

Ataxie kann auch im Rahmen einer Steroid-responsiven Enzephalopathie mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT) auftreten, allerdings manifestiert sich SREAT in der Regel als Enzephalopathie mit Störung des Bewusstseins und epileptischen Anfällen. Die Schilddrüsenantikörper sind a.e. ein unspezifisches Epiphänomen, sodass eine Testung auf neuronale Autoantikörper unumgänglich ist.

### 5.3.2 Zerebelläre Ataxie mit neuronalen Autoantikörpern

Diese umfasst ein weites Spektrum von Antikörpern mit unterschiedlicher Häufigkeit und unterschiedlichen Syndromen hinsichtlich Manifestationsalter, assoziierten Symptomen, Verlauf und Ansprechen auf Immuntherapie (Tabelle 3). An eine Ataxie mit neuronalen Autoantikörpern sollte insbesondere gedacht werden bei Hemiataxie ohne strukturelle Läsion in der MRT und bei einer episodischen/paroxysmalen Ataxie mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter ohne Familienanamnese.

### 5.3.2.1 Rapid progrediente zerebelläre Ataxie

#### Definition

Dieses Syndrom bezeichnet eine sich meist subakut entwickelnde Krankheit, die durch eine Stand-, Gang- und Extremitätenataxie, häufig auch durch Dysarthrie und Okulomotorikstörungen gekennzeichnet ist und zumeist innerhalb von wenigen Monaten zu schwerer, persistierender Behinderung führt.

Die häufigste Ursache im Erwachsenenalter ist die paraneoplastische Kleinhirndegeneration, die mit einer Reihe von verschiedenen Malignomen und Antikörpern assoziiert sein kann. Rein zerebelläre Syndrome treten typischerweise mit Yo-Antikörpern und gynäkologischen Karzinomen und Tr/delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER)-Antikörpern sowie Hodgkin-Lymphomen auf. Zerebelläre Ataxie mit prominent vestibulocochleären Symptomen (Vertigo, Taubheit) findet sich v.a. mit Kelchlike-protein-11-Antikörpern, assoziiert mit Teratomen oder Seminomen (Dubey et al. 2020). Präsentationen mit Beteiligung verschiedener neurologischer Systeme (zentrales Nervensystem, Myelon, Hinterwurzelganglien, periphere Nerven, neuromuskuläre Endplatte) und entsprechenden Symptomen kommen häufig vor. Zerebelläre Ataxie mit Lambert-Eaton-Syndrom kommt bei VGCC-Antikörpern und kleinzelligem Bronchialkarzinom vor. Insgesamt gibt es allerdings keine feste Assoziation von Antikörpern mit einem bestimmten klinischen Phänotyp.

Eine rapid progrediente zerebelläre Ataxie gilt als „Hochrisiko-Phänotyp“ gemäß der revidierten Diagnosekriterien für paraneoplastische neurologische Symptome (Graus et al. 2021). Die Detektion neuronaler Autoantikörper kann bei der weiteren Einordnung des Risikos eines zugrunde liegenden Malignoms und dessen Entität helfen (Tabelle 3).

Bei Patienten, die aufgrund einer Tumorerkrankung eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, können ebenfalls autoimmune neurologische Syndrome, u.a. auch Ataxie mit oder ohne identifizierbare Autoantikörper als Nebenwirkung auftreten.

#### Spezifische Diagnostik

Labor: neuronale Autoantikörper in Serum und Liquor (Tabelle 3); Liquor (initial häufig leichte lymphozytäre Pleozytose und mäßige Eiweißvermehrung). Cave: Ein normaler Liquorbefund oder ein unauffälliges MRT des Gehirns schließen eine immunvermittelte Ataxie nicht aus. Bei negativem Antikörperbefund sind eine Testung auf gewebebasiertem Assay als Screening und Untersuchung auf JC-Virus im Liquor zu erwägen (Koralnik et al. 2005).

Tumorsuche unter Berücksichtigung des Antikörperprofils mit etwaigen Tumorassoziationen (Tabelle 3). Thorax- und Abdomen-CT, gynäkologische Untersuchung mit Mammographie bei Frauen, urologische Untersuchung bei Männern (Hodentumoren).

Im Einzelfall nützlich: erweiterte Tumorsuche mit Ganzkörper-FDG-PET, endoskopischer Untersuchung des Magen-Darm-Trakts, Knochenmarkbiopsie, Mamma-MRT.

Bei Frauen mit Anti-Yo-Antikörpern ohne Tumornachweis explorative Laparoskopie.

Cave: Patientinnen und Patienten können mehr als ein Malignom haben. Wenn der gefundene Tumor nicht mit dem vorliegenden Antikörper assoziiert ist, sollte eine weitere Suche erwogen werden.

Bei negativem Ergebnis der Tumorsuche und Vorliegen von Antikörpern mit hoher Tumorassoziation (Tabelle 3): Wiederholung der Tumorsuche alle 4–6 Monate für 2 Jahre (in individuellen Fällen auch länger, basierend auf Risikofaktoren, z.B. *BRCA1*-Mutation, und Verlauf).

Bei negativem Ergebnis der Tumorsuche und Vorliegen von Antikörpern mit mittlerer Tumorassoziation: Wiederholung der Tumorsuche alle 4–6 Monate für 2 Jahre bei Risikokonstellation wie höheres Alter und Rauchen oder Nachweis von zwei Antikörpern mit Tumorassoziation (z.B. VGCC- und SOX1-Antikörper).

### Spezifische Therapie

Behandlung der zugrunde liegenden Tumorkrankheit, da diese die Lebenszeit bestimmt. Eine Besserung des zerebellären Syndroms ist bei Behandlung der Grundkrankheit (mit Ausnahme des Hodgkin-Lymphoms und des kleinzelligen Bronchialkarzinoms) eher die Ausnahme.

Frühzeitig begonnene Behandlungen mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunsuppressiva können zu Besserung oder Stabilisierung führen (Greenlee 2010; Jones et al. 2015). Prospektive Behandlungsstudien wurden nicht durchgeführt.

### **5.3.2.2 Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom (OMAS)**

Namensgebend sind chaotische, multidirektionale Sakkaden ohne intersakkadisches Intervall (Opsoklonus). Der Myoklonus ist oft multifokal oder generalisiert. OMAS kann paraneoplastisch oder parainfektios (selten auch toxisch; mitunter „idiopathisch“) sein: bei Kindern häufig paraneoplastisch bei Neuroblastom (selten: Hepatoblastom; Teratom), bei jungen Frauen bei Teratomen, im späteren Lebensalter häufiger bei Lungen- und Mammakarzinomen. Die häufigsten Assoziationen bei parainfektiosen OMAS sind SARS-CoV-2-Infektion und HIV-Serokonversion. Die Diagnose OMAS kann klinisch gestellt werden. Testung neuronaler Autoantikörper hilft bzgl. des mit ihnen assoziierten Malignomprofils bei der gezielten Tumorsuche.

### **5.3.3 Langsam progrediente zerebelläre Ataxie**

Tatsächlich gibt es Überlappungen zwischen zerebellärer Ataxie mit neuronalen Autoantikörpern mit rapidem und langsam progredientem Verlauf. Ein etwas langsamerer Verlauf schließt eine paraneoplastische Genese nicht absolut aus, und auch idiopathische autoimmune Ataxien können einen subakuten Beginn aufweisen. Zumeist wird ein langsam progredienter Verlauf bei idiopathisch-autoimmuner Genese und am häufigsten mit GAD-Antikörpern gesehen. Andere Syndrome sind in Tabelle 3 aufgeführt.

### 5.3.3.1 Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörper-assoziierte Ataxie

#### Definition

GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie findet sich am häufigsten bei Frauen (4 : 1) im Erwachsenenalter. Häufig finden sich andere Manifestationen des GAD-Antikörper-assoziierten autoimmunen Spektrums (Typ-1-Diabetes mellitus, Vitiligo, autoimmune Schilddrüsenerkrankung, perniziöse Anämie, Stiff-Person-Spektrumserkrankung, Epilepsie) entweder schon bei Erstmanifestation der Ataxie oder im Verlauf (Arino et al. 2014). Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten hat passagere, Tage bis Monate andauernde, Hirnstamm- oder Ataxie-Symptome, bevor sich der chronische Verlauf entwickelt. Autoimmunität mit GAD-Antikörpern zeigt eine starke Assoziation mit gewissen HLA-Typen und ist häufig paraneoplastisch verursacht.

#### Spezifische Diagnostik

GAD-Antikörper im Serum (hochtitrig; niedrigtitrige GAD-Antikörper sind unspezifisch) und im Liquor (Nachweis einer intrathekalen Synthese von GAD-Antikörpern).

Tumorsuche mit Thorax- und Abdomen-CT, gynäkologischer Untersuchung mit Mammographie bei Frauen.

#### Spezifische Therapie

Behandlungen mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Rituximab können zu Besserung oder Stabilisierung führen (Baizabal-Carvallo & Alonso-Juarez 2017). Das Ansprechen ist bei subakutem Verlauf und frühem Beginn der Immuntherapie besser (Ariño et al. 2014).

### 5.3.3.2 Andere Antikörper-assoziierte Ataxien

Es gibt sehr viele neuronale Autoantikörper, die als Biomarker für zerebelläre Ataxien beschrieben worden sind (Tabelle 3). Wie eingangs erwähnt, ist die Unterteilung zwischen rasch und langsam progredient nicht absolut. Daher ist das Testen eines umfangreichen Antikörperpanels sinnvoll.

Bei langsam progredienter zerebellärer Ataxie sollte auch an Caspr2-Antikörper gedacht werden. Caspr2-Antikörper treten häufiger bei Männern im mittleren bis späten Erwachsenenalter auf; die Ataxie kann einziges Symptom sein, häufiger finden sich aber andere Zeichen, z.B. neuropathischer Schmerz, kognitive Dysfunktion oder Epilepsie (Becker et al. 2012). Caspr2-Antikörper können auch eine episodische Ataxie verursachen (Joubert et al. 2017).

Auch IgLON5-Antikörper verursachen ein langsam progredientes Syndrom, typischerweise mit anderen Zeichen wie Blickparesen (extern oder supranukleär), respiratorischen Symptomen (Stridor, respiratorische Insuffizienz), deutlichen bulbären Symptomen (Dysphagie, Dysarthrie) und häufig Schlaf-assoziierten Störungen, u.a. NREM-Parasomnie, REM-Schlafverhaltensstörung, Störungen des Schlaf-wach-Rhythmus (Gaig et al. 2017). Das klinische Spektrum von IgLON5-Antikörper-assoziierten Krankheiten ist breit und beinhaltet auch Parkinson-Syndrom und autonomes Versagen, sodass eine IgLON5-Antikörper-Testung insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit MSA-Phänotyp und darüber hinausgehenden Symptomen erwogen werden sollte.

## 6 Rezessive Ataxien

### 6.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Derzeit sind mehr als 170 autosomal-rezessive Krankheiten bekannt, die entweder hauptsächlich oder als wesentliches Teil des Phänotyps mit einer Ataxie einhergehen (Synofzik et al. 2019). Die häufigsten rezessiven Ataxien in Mitteleuropa sind die FRDA und die RFC1-Krankheit, die sich in den meisten Fällen in Form des CANVAS (Zerebelläre Ataxie-Neuropathie-Vestibuläre Areflexie-Syndrom) oft zusammen mit chronischem Husten manifestiert. Bei klinischem Verdacht erfolgt die Diagnosesicherung sowohl bei FRDA als auch bei RFC1-Krankheit über den molekulargenetischen Nachweis der jeweiligen, ursächlichen, intronischen Repeat-Expansion (Campuzano et al. 1996; Cortese et al. 2019).

Die Kombination von Spastik und Ataxie kann auf eine hereditäre spastische Paraplegie 7 (SPG7), ebenfalls oft erst nach dem 30. Lebensjahr beginnend, oder eine autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS) hindeuten. Letztere lässt sich an pathognomonischen bilateral symmetrischen T2-hypointensen Streifungen in dem Pons auch neuroradiologisch erkennen (Martin et al. 2007). Das Syndrom der sensiblen ataktischen Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO) kann auf zugrunde liegende Mutationen der Polymerase  $\gamma$  (*POLG*) hindeuten, eine begleitende okulomotorische Apraxie auf eine Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1-4 (AOA1-AOA4) oder Ataxie-Teleangiektasie (AT). Juveniler Katarakt tritt bei CTX und dem Marinesco-Sjögren-Syndrom (MSS) auf. Für Niemann-Pick-Typ-C-Krankheit (NPC) sind Ataxie und vertikale Blickparese typisch, später oft vergesellschaftet mit Dystonie und kognitivem Abbau (Sévin et al. 2007).

Bei einer Reihe rezessiver Ataxien können biochemische Laborparameter Hinweise auf die Diagnose liefern:  $\alpha$ -Fetoprotein (AOA2, AT), Vitamin E (Abetalipoproteinämie, ABL; Ataxie mit Vitamin-E-Defizienz, AVED), Laktat (mitochondriale Krankheiten), Phytansäure (Refsum-Krankheit), Albumin (AOA1), Cholesterin (ABL, AOA1), Cholestanol (zerebrotendinöse Xanthomatose, CTX), Oxysterole (NPC) (Tabelle 2). In allen Fällen ist jedoch eine Sicherung der Diagnose durch molekulargenetische Diagnostik erforderlich.

Wenn der klinische Phänotyp und die biochemischen Laborparameter keinen klaren Hinweis auf die Diagnose erbringen, sollte eine breite, NGS-basierte molekulargenetische Diagnostik erfolgen. Aus Zeitgründen können auch biochemische und molekulargenetische Diagnostik parallel erfolgen.

Mindeststandard für die molekulargenetische Diagnostik ist die Durchführung eines umfassenden Ataxie-spezifischen NGS-Panels. Zielführender sind jedoch Whole Exome Sequencing (WES) oder Whole Genome Sequencing (WGS). WES und WGS haben u.a. den Vorteil, dass auch solche Gene sequenziert werden, die zum Zeitpunkt der initialen Diagnostik noch nicht als Ursache einer rezessiven Ataxie bekannt sind. Bei negativem Ergebnis sollten WES- und WGS-Datensätze daher in zweijährigem Intervall, bei neuen diagnostischen Gesichtspunkten auch eher, bioinformatisch reanalysiert werden. WGS hat den Vorteil, dass sich neben tief intronischen Mutationen prinzipiell auch Repeat-Mutationen (FRDA, RFC1) detektieren lassen. Die diagnostische Zertifizierung der WGS-basierten Detektion von Repeat-Mutationen steht allerdings noch aus.

## 6.2 Friedreich-Ataxie (FRDA)

### 6.2.1 Definition

Die FRDA wird überwiegend durch eine biallelische GAA-Repeat-Expansion im Intron 1 des *FXN*-Gens verursacht (Campuzano et al. 1996). Bei etwa 1 % der FRDA-Patientinnen und -Patienten ist eine Punktmutation in Kombination mit einer GAA-Repeat-Expansion auf dem zweiten Allel die Ursache (Cossee et al. 1999). FRDA beginnt meist im Jugendalter und ist durch eine vorwiegend afferente Ataxie mit sensibler Neuropathie und eine Pyramidenbahnstörung gekennzeichnet. Bei spät beginnender FRDA steht klinisch häufig eine Paraspastik im Vordergrund.

### 6.2.2 Spezifische Diagnostik

Labor: HbA1c, Glukose (Diabetes mellitus bei 10–20 %)

Kardiologische Diagnostik: EKG, transthorakale Echokardiographie (Kardiomyopathie bei 40–50 %)

Neurographie (vorwiegend axonale, sensible Polyneuropathie)

### 6.2.3 Spezifische Therapie

Die Kardiomyopathie ist nach allgemeinen kardiologischen Maßgaben zu therapieren.

Der Diabetes mellitus ist in der Regel nach kurzem Erkrankungsverlauf insulinpflichtig.

Die Indikation zur operativen Korrektur einer Skoliose muss individuell erfolgen. Operationen von Hohlfußbildungen sind in der Regel nicht empfehlenswert.

In einer dreiteiligen Studie (MOXIe-Studie, ClinicalTrials.gov: NCT02255435) wurde die klinische Wirksamkeit von Omaveloxolon, einem Aktivator von Nrf2, bei Friedreich-Ataxie (FRDA) untersucht. In dem entscheidenden zweiten Teil, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie, wurde in Woche 48 eine Differenz von –2,40 Punkten in der modifizierten Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) gegenüber Placebo gezeigt (Lynch et al. 2021), die in einer folgenden offenen Phase bis zu Woche 72 im Wesentlichen beibehalten wurde (Lynch et al. 2023). Omaveloxolon wurde im Februar 2023 in den USA zur Behandlung der FRDA ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen. In Deutschland ist Omaveloxolon seit Juli 2023 über ein Härtefallprogramm für eine begrenzte Zahl von Betroffenen verfügbar (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>). Die empfohlene Dosis beträgt 1 x 150 mg/Tag oral. Bei Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisreduktion erforderlich.

## 6.3 RFC1-Krankheit

### 6.3.1 Definition

Die RFC1-Krankheit wird durch eine biallelische Repeat-Expansion im *RFC1*-Gen verursacht. Anders als die meisten rezessiven Ataxien beginnt die RFC1-Krankheit in der Regel erst im mittleren Erwachsenenalter. In den meisten Fällen manifestiert sie sich mit CANVAS, oft zusammen mit chronischem Husten. Es können aber auch andere neurologische Symptome, z.B. autonomes Versagen, auftreten (Cortese et al. 2019; Träschütz et al. 2021).

### 6.3.2 Spezifische Diagnostik

Neurographie (axonale, sensible Polyneuropathie)

Video-Kopfimpuls-Test, kalorische Prüfung der Vestibularorgane

## 6.4 Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus

### 6.4.1 Definition

AT, AOA1 und AOA2 gehören zur Gruppe der Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus. Bei AT ist nun auch eine zunehmende Anzahl von mildereren, im Erwachsenenalter beginnenden Verläufen bekannt, die sich dann auch vorrangig mit einem Dystonie-Phänotyp manifestieren können. Der später beginnende und mildere Verlauf ist durch ein höheres Maß an residuell erhaltener AT-Enzymaktivität durch mildere Mutationen (Missense- oder Leaky-splice-Mutationen) bedingt. Die Diagnose kann durch Mutationsnachweis in den verantwortlichen Genen (AT: *ATM*; AOA1: *APTX*; AOA2: *SETX*) gesichert werden.

$\alpha$ -Fetoprotein ist bei der AT und der AOA2 erhöht. Bei der AOA1 ist häufig Albumin erniedrigt und Cholesterin erhöht. Bei der AT besteht eine erhöhte Sensitivität gegenüber ionisierenden Strahlen. Die AT geht mit einem erheblich erhöhten Risiko insbesondere für maligne Lymphome und Leukämien einher. Auch kommt es häufig zu einem Immunglobulin-Mangel mit Immundefizienz und rezidivierenden Infekten. Heterozygote Anlageträgerinnen für eine *ATM*-Mutation haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Brustkrebsrisiko.

### 6.4.2 Spezifische Diagnostik

Labor:  $\alpha$ -Fetoprotein, Albumin, Cholesterin, Immunglobuline

Neurographie (Neuropathie bei AT und AOA2)

Bei der allgemein-körperlichen Untersuchung sollte Augenmerk auf mögliche klinische Zeichen von Lymphomen oder Leukämien gelegt werden.

Röntgendiagnostik sollte vermieden werden.

### 6.4.3 Spezifische Therapie

Immundefekt, rezidivierende respiratorische Infekte und gegebenenfalls maligne Neoplasien erfordern ein spezialisiertes, interdisziplinäres pädiatrisches Management (van Os et al. 2017). Für bestimmte AT-Mutationen (kryptische Splice-Mutationen) werden aktuell spezifische experimentelle Antisense-Oligonukleotid-Therapien entwickelt. Einige befinden sich im Rahmen individueller Heilversuche in klinischer Anwendung (Kim et al. 2023). Einer im Internet veröffentlichten Mitteilung zufolge war eine Phase-3-Studie mit EryDex bei AT erfolgreich. EryDex ist ein Verfahren zur Einkapselung von Dexamethason in patienteneigene Erythrozyten, die reinfundiert werden, sodass eine langsame Freisetzung niedriger Dosen von Dexamethason über einen Monat erfolgt ([https://www.ataxie.de/news/1/727961/nachrichten/neue-hoffnung-f%C3%BCr-patienten-mit-klassischer-ataxia-teleangiectasia-\(a-t\).html](https://www.ataxie.de/news/1/727961/nachrichten/neue-hoffnung-f%C3%BCr-patienten-mit-klassischer-ataxia-teleangiectasia-(a-t).html)).

## 6.5 Ataxie mit Mutationen der Polymerase $\gamma$ (*POLG*)

### 6.5.1 Definition

*POLG*-Mutationen sind eine häufige Ursache rezessiver Ataxien. Sie können auch nach dem 25. Lebensjahr beginnen und mit sehr variablem Phänotyp einhergehen. Häufige Begleitsymptome der Ataxie sind sensible axonale Neuropathie, externe Ophthalmoplegie und/oder eine Epilepsie (Synofzik et al. 2012). Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch.

### 6.5.2 Spezifische Diagnostik

Labor: Leberwerte (Nachweis eines möglichen Leberparenchymschadens)

Neurographie (sensible axonale Polyneuropathie)

### 6.5.3 Spezifische Therapie

Eine Behandlung der Epilepsie mit Valproat und Kurznarkosen mit Propofol sollten vermieden werden, da sie zu einer hepatischen Dekompensation führen können.

## 6.6 Rezessive Ataxien mit verfügbaren rationalen Therapien

Für die folgenden sehr seltenen rezessiven Ataxien sind rationale Therapien etabliert, die auf der Kenntnis des zugrunde liegenden biochemischen Defekts beruhen und deren Wirksamkeit in Einzelfällen belegt ist.

AVED: Vitamin E 800–2000 mg/Tag oral (Gabsi et al. 2001)

ABL: Fettreduktion auf 25 % der täglichen Kalorienzufuhr (bevorzugt mittellangkettige Triglyceride und essenzielle Fettsäuren), Vitamin E 50 mg/kg\*Tag oral, Vitamin A 200–400 IU/kg\*Tag (Lee & Hegele 2014)

Refsum-Krankheit: Phytansäure-arme Diät, Lipapherese (Gibberd et al. 1985; Harari et al. 1991)

CTX: Chenodesoxycholsäure 3 x 250 mg/Tag oral, Statine (Nie et al. 2014; Kuriyama et al. 1994)

NPC: Miglustat 3 x 200 mg/Tag oral (Patterson et al. 2015)

Einer Pressemitteilung des Firmensponsors zufolge war eine Phase-III-Studie mit Acetyl-L-Leucin, dem linksdrehenden Enantiomer von Acetyl-DL-Leucin, bei NPC erfolgreich (<https://intrabio.com/2023/08/08/intrabio-announces-positive-pivotal-trial-results-of-ib1001-for-the-treatment-of-niemann-pick-disease-type-c/>).

COQ8A: Coenzym Q10 20–30 mg/kg\*Tag oral (Traschutz et al. 2020)

## 7 Spinozerebelläre Ataxien (SCA)

### 7.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Derzeit sind etwa 50 dominant vererbte SCAs bekannt. Sechs Subtypen, SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 und SCA17, liegen translatierte CAG-Repeat-Expansionen zugrunde. Andere SCAs werden durch nicht translatierte Repeat-Mutationen und Nicht-Repeat-Mutationen (Punktmutation, Deletionen) verursacht (Klockgether et al. 2019; Pellerin et al. 2023). SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 und SCA27B sind die in Mitteleuropa häufigsten SCAs (Klockgether et al. 2019; Hengel et al. 2023). Dominant vererbte Ataxie kann auch bei der dentato-rubralen-pallido-luysischen Atrophie (DRPLA) und bei autosomal-dominant erblichen Prion-Krankheiten vorkommen. Sporadisches Auftreten schließt eine SCA nicht aus. Bei > 10 % der Patientinnen und Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie lässt sich trotz negativer Familienanamnese eine Genmutation nachweisen (Schöls et al. 2000; Oender et al. 2023).

Die SCAs manifestieren sich üblicherweise zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr mit progredienter zerebellärer Ataxie, die entweder allein oder in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen auftritt (Klockgether et al. 2019). Während SCAs aufgrund translaterter CAG-Repeat-Expansionen deutlich progredient verlaufen und meist die Lebenserwartung verkürzen, ist der Verlauf bei den anderen SCAs meist langsamer. Einige SCAs aufgrund von Punktmutationen können bereits im Kindesalter und mit mentaler Retardierung beginnen (Durr 2010). Später Krankheitsbeginn jenseits des 50. Lebensjahrs ist typisch für SCA6 und SCA27B.

Einzelne phänotypische Konstellationen können auf eine spezifische SCA hinweisen, z.B. Visusverlust bei SCA7, choreatische Symptome, kognitive und psychiatrische Störungen bei SCA17, prominenter Aktionstremor bei SCA12, Downbeat-Nystagmus mit oder ohne aufgelagerte episodische Ataxie-Attacken bei SCA27B und Ophthalmoplegie bei SCA28. Epileptische Anfälle finden sich bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit SCA10 und SCA13.

Bei Patientinnen und Patienten mit positiver Familienanamnese mit bekannter SCA erfolgt eine gezielte Untersuchung des betroffenen Gens. In diesem Fall sind auch prädiktive Untersuchungen möglich. Ansonsten erfolgt zunächst eine Untersuchung auf die häufigsten Repeat-Mutationen. Bei negativem Ergebnis sollte eine breite, NGS-basierte molekulargenetische Diagnostik folgen.

Mindeststandard für die molekulargenetische Diagnostik ist die Durchführung eines umfassenden, Ataxie-spezifischen NGS-Panels. Zielführender sind jedoch Whole Exome Sequencing (WES) oder Whole Genome Sequencing (WGS). WES und WGS haben u.a. den Vorteil, dass auch solche Gene sequenziert werden, die zum Zeitpunkt der initialen Diagnostik noch nicht als Ursache einer dominanten Ataxie bekannt sind. Bei negativem Ergebnis sollten WES- und WGS-Datensätze daher in zweijährigem Intervall, bei neuen diagnostischen Gesichtspunkten auch eher, bioinformatisch reanalysiert werden. WGS hat den Vorteil, dass sich neben tief intronischen Mutationen prinzipiell auch Repeat-Mutationen detektieren lassen. Die diagnostische Zertifizierung der WGS-basierten Detektion von Repeat-Mutationen steht allerdings noch aus.

## 7.2 Spezifische Diagnostik

Neurographie (Polyneuropathie)

## 7.3 Spezifische Therapien

Beobachtungen an mehreren Fallserien und Kohorten legen die Wirksamkeit von 4-Aminopyridin bei SCA27B nahe (Wilke et al. 2023).

# 8 Episodische Ataxien (EA)

## 8.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Klinisches Kennzeichen der EAs ist das paroxysmale Auftreten von Ataxie. Die bislang mit EA assoziierten genetischen Varianten betreffen Funktionsproteine der Synapsen, die für die Aufrechterhaltung des Membranpotenzials oder die Auslösung von Aktionspotenzialen bedeutsam sind. Entsprechend gehören auch weitere paroxysmale Störungen wie Epilepsie, hemiplegische Migräne, paroxysmale Dyskinesien oder Choreoathetose zum phänotypischen Spektrum und können zusätzlich zu Ataxie auftreten. EAs beginnen meist im Kindes- oder Jugendalter, allerdings sind auch Manifestationen jenseits des 50. Lebensjahrs beschrieben. Die Episoden dauern von Sekunden bis zu Tagen. In der Episode stehen im neurologischen Untersuchungsbefund zerebelläre Symptome im Vordergrund (Stand- und Gangataxie, Extremitätenataxie, Dysarthrie, Okulomotorikstörungen), begleitend können auch Tinnitus, Doppelbilder, Nausea und Erbrechen, Migräne oder allgemeine Muskelschwäche auftreten. Der Erbgang der EAs ist autosomal-dominant; es bestehen eine unvollständige Penetranz und eine variable phänotypische Ausprägung. Im Verlauf kann Ataxie persistieren. Am häufigsten sind EA1 und EA2 (Erro et al. 2023).

EA1 (*KCNA1*; Kaliumionenkanal-Erkrankung) beginnt in der frühen Kindheit mit kurzen, durch Schreck, abrupte Bewegungen oder körperliche Anstrengung provozierbaren Episoden. Die Episoden dauern Sekunden bis Minuten und nehmen im Lauf des Lebens an Häufigkeit ab. Bei manchen Mutationen sind auch Epilepsie, Entwicklungsverzögerungen und kognitive Einbußen beschrieben. Zwischen den Attacken sind Myokymien der Gesichts- und Handmuskulatur typisch. Ein Teil der

Patientinnen und Patienten entwickelt eine persistierende oder langsam zunehmende Ataxie (Browne et al. 1994).

EA2 (*CACNA1A*; Kalziumionenkanal-Erkrankung) beginnt in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter. EA2 ist eine der phänotypischen Ausprägungen im Spektrum der *CACNA1A*-assoziierten Krankheiten, zu denen auch SCA6 und familiäre hemiplegische Migräne gehören. Die ataktischen Episoden dauern 15 Minuten bis zu mehreren Tagen und damit länger als bei der EA1. Auslöser sind Stress, Alkohol, Kaffee oder körperliche Betätigung. Die Episoden sind oft von Paresen, Schwindel, Oszillopsien, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Migräne ist eine häufige Begleiterkrankung, selten auch eine Epilepsie. Interiktal haben fast alle Patientinnen und Patienten einen Blickrichtungsnystagmus. Ein Teil der Patientinnen und Patienten entwickelt eine persistierende oder langsam zunehmende Ataxie und milde zerebelläre Atrophie. Auch Lern- und Entwicklungsstörungen oder neuropsychiatrische Auffälligkeiten sind beschrieben (Ophoff et al. 1996; Indelicato & Boesch 2023).

Weitere als EA klassifizierte Varianten sind EA5 (*CACNB4*, b4-Untereinheit des Kalziumionenkanals), EA6 (*SLC1A3*, glialer Glutamat-Transporter) und EA9 (*SCN2A*, spannungsabhängiger Natriumionenkanal).

Die Diagnose einer EA sollte molekulargenetisch gesichert werden. Bei bekannter familiärer Mutation oder charakteristischem Phänotyp ist eine gezielte Untersuchung des betroffenen Gens möglich. Ansonsten erfolgt eine breite, NGS-basierte molekulargenetische Diagnostik. Mindeststandard für die molekulargenetische Diagnostik ist die Durchführung eines umfassenden NGS-Panels für paroxysmale neurologische Krankheiten. Zielführender sind jedoch Whole Exome Sequencing (WES) oder Whole Genome Sequencing (WGS). WES und WGS haben u.a. den Vorteil, dass auch solche Gene sequenziert werden, die zum Zeitpunkt der initialen Diagnostik noch nicht als Ursache einer episodischen Ataxie bekannt sind. Bei negativem Ergebnis sollten WES- und WGS-Datensätze daher in zweijährigem Intervall, bei neuen diagnostischen Gesichtspunkten auch eher, bioinformatisch reanalysiert werden.

## 8.2 Spezifische Diagnostik

Oberflächen-EMG der Handmuskulatur (spontane repetitive Entladungen bei EA1)

## 8.3 Spezifische Therapie

Vermeidung von Provokationsfaktoren, Alkohol und Nikotin, evtl. Stressmanagement und Entspannungstechniken sind empfehlenswert, in der Regel aber nicht ausreichend, um Attacken zu vermeiden.

Acetazolamid ist das Medikament der ersten Wahl, beginnend mit 125 mg/Tag oral, endgültige Dosis 500–1000 mg/Tag (Griggs et al. 1978). Kaliumsubstitution. Bei EA2 besser als bei EA1 wirksam.

Bei EA2 ist 4-Aminopyridin eine Alternative (3x5 mg/d) (Strupp et al. 2011). 4-Aminopyridin in retardierter Form (Fampridin) ist zur Behandlung von Gangstörungen bei Multipler Sklerose zugelassen und ähnlich wirksam wie Acetazolamid bei geringeren Nebenwirkungen.

Herzrhythmusstörungen und eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit (EEG) sind vor der Gabe auszuschließen. Die Gabe erfolgt als individueller Heilversuch.

Zur Behandlung der EA1 wird auch Carbamazepin eingesetzt. Die Dosierung erfolgt wie bei Epilepsie.

## 9 Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)

### 9.1 Definition und diagnostische Kriterien

Das FXTAS ist eine neurodegenerative Erkrankung des Erwachsenenalters, die durch eine Prämutation des *FMR1*-Gens (55–200 CGG-Repeats) verursacht wird. Dasselbe Gen enthält beim Fragilen-X-Syndrom (FXS), der häufigsten Form mentaler Retardierung bei Jungen, > 220 CGG-Repeats. *FMR1*-Prämutationen sind in der Bevölkerung häufig. Die klinische Penetranz ist variabel und altersabhängig. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren. Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs sind von FXTAS vorwiegend Männer betroffen. Ein FXTAS kommt v.a. bei Großvätern und Onkeln mütterlicherseits von Jungen mit FXS vor (siehe Leitlinie „FXS“, AWMF-Register-Nr. 078-007). Die leitliniengerechte genetische Beratung der Familie wird wegen der Wahrscheinlichkeit für eine mentale Retardierung bei Kindern dringend empfohlen (Hagerman & Hagerman 2021).

Leitsymptome des FXTAS sind Ataxie und Aktionstremor. Neurologische Begleitsymptome umfassen kognitive Störungen, Parkinson-Syndrom, Neuropathie und autonome Funktionsstörungen. Zusätzlich können endokrine (Ovarialinsuffizienz, Hypothyreose) und affektive Störungen auftreten. Für die Diagnosestellung, insbesondere bei Patienten ohne positive Familienanamnese, ist der MRT-Nachweis typischer Veränderungen im mittleren Kleinhirnstiel, zerebellären und supratentoriellen Marklager wichtig. Es gelten die folgenden Diagnosekriterien (Jacquemont et al. 2003):

- Nachweis einer *FMR1*-Prämutation
- progressive Ataxie mit Aktionstremor
- typische MRT-Veränderungen

Die typischen MRT-Veränderungen treten nicht bei allen Patienten oder erst im Krankheitsverlauf auf, sodass die Diagnose FXTAS bereits dann wahrscheinlich ist, wenn eine Prämutation nachgewiesen ist und spät manifestierende neurologische Symptome bestehen, die mit vorbeschriebenen Fällen konsistent sind (Berry-Kravis et al. 2007).

### 9.2 Spezifische Diagnostik

Neurographie (Polyneuropathie)

Neuropsychologische Tests (gemischt kortikal-subkortikale Störung mit im Verlauf häufig globaler Demenz)

### 9.3 Spezifische Therapie

Therapiestudien zur Behandlung des FXTAS sind bislang nicht publiziert. Nicht-Ataxie-Symptome, z.B. autonome Symptome, Parkinson-Syndrom und Schlafstörungen im Rahmen einer FXTAS sind teilweise einer symptomatischen Therapie zugänglich (Hall et al. 2006). Dazu wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen. Außerdem wurde in Einzelfallstudien über positive Effekte von thalamischer Tiefenhirnstimulation auf den Tremor berichtet (Weiss et al. 2015).

## 10 Sporadische degenerative Ataxien

### 10.1 Definition und diagnostische Kriterien

Sporadische degenerative Ataxien sind im Erwachsenenalter beginnende Ataxien, bei denen es keine Hinweise auf eine erworbene oder genetische Ursache gibt. Innerhalb dieser Gruppe stellt die MSA-C eine neuropathologisch klar definierte Entität dar.

Nach den 2022 aktualisierten Diagnosekriterien lässt sich eine klinisch wahrscheinliche MSA-C aufgrund der folgenden vier Kriterien stellen (Wenning et al. 2022):

- sporadische, progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 30. Lebensjahr
- schweres autonomes Versagen mit Blasenentleerungsstörung (Restharn > 100 ml oder Dranginkontinenz ohne anderweitige Erklärung) oder orthostatischer Abfall des Blutdrucks innerhalb von zehn Minuten nach dem Aufstehen von mindestens 20 mm Hg systolisch oder 10 mm Hg diastolisch
- zerebelläres Syndrom mit Gangataxie, zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Störung der Okulomotorik
- mindestens ein supportives Merkmal: rasche Progression, schwere Sprechstörung, schwere Schluckstörung innerhalb von 3 Jahren, deutliche posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren, anderweitig nicht erklärtes Babinski-Zeichen, irregulärer Halte- oder Aktionstremor mit Myoklonien, Fehlhaltung oder durch L-Dopa verstärkte kraniocervikale Dystonie ohne Dyskinesien der Extremitäten, Stridor, inspiratorisches Seufzen, kalte und livide Hände und Füße, erektile Dysfunktion bei Männern unter dem 60. Lebensjahr, pathologisches Lachen oder Weinen

Die Diagnose einer klinisch etablierten MSA-C erfordert zwei supportive Merkmale und zusätzlich mindestens eine der folgenden typischen MRT-Veränderungen: Hot-Cross-Bun-Zeichen, Atrophie oder Diffusionsstörung des Putamen oder Atrophie des Pons und der mittleren Kleinhirnstiele.

Außerdem sind die Kriterien für das autonome Versagen strenger.

Da autonome Störungen und MSA-typische MRT-Veränderungen auch bei anderen Ataxien auftreten können, ist für die Sicherung der Diagnose einer MSA-C der Ausschluss von genetisch bedingten Ataxien und erworbenen Ataxien erforderlich. Wie umfangreich die Ausschlussdiagnostik, insbesondere molekulargenetische Untersuchungen, sein sollte, muss im Einzelfall entschieden werden.

Sporadische degenerative Ataxien, die nicht die MSA-Kriterien erfüllen, werden als idiopathische Ataxie oder sporadische Ataxie (SAOA) unbekannter Ätiologie bezeichnet (Harding 1981; Abele et al. 2007). Im Vergleich zur MSA-C haben diese Ataxien eine deutlich bessere Prognose (Oender et al. 2023). Die Diagnose einer SAOA lässt sich nur nach sorgfältigem Ausschluss erworbener und genetischer Ursachen stellen. Dazu gehören u.a. die Untersuchung des Liquors und die NGS-basierte molekulargenetische Diagnostik. Vielen SAOAs dürften ebenfalls genetische Ursachen zugrunde liegen, die aktuell noch nicht identifiziert wurden. Daher ist auch bei sporadischen degenerativen Ataxien eine umfassende molekulargenetische Diagnostik erforderlich, die ggf. in regelmäßigen Abständen zu überprüfen ist.

## 10.2 Spezifische Diagnostik

Autonome Funktionsdiagnostik (Schellong-Test, evtl. Kipptisch-Untersuchung, urodynamische Untersuchung)

## 10.3 Spezifische Therapie

Nicht-Ataxie-Symptome, z.B. autonome Symptome, Parkinson-Syndrom und Schlafstörungen im Rahmen einer MSA sind teilweise einer symptomatischen Therapie zugänglich. Dazu wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen.

## 11 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte schaffen ein Risiko dafür, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln unangemessen beeinflusst wird. Sie manifestieren sich durch das Nebeneinander von primären Interessen (z.B. bei Leitlinienautoren und -autorinnen die Formulierung evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungsqualität) und sekundären Interessen (z.B. direkte und indirekte finanzielle, akademische, klinische, persönliche). Interessenkonflikte sind oft unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch im Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte. Entscheidend für die Legitimation und Glaubwürdigkeit von Leitlinien sind Transparenz und der faire, vernünftige Umgang mit Interessenkonflikten.

Alle Mitwirkenden dieser Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) vollständig ausgefüllt beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Hierzu wurde überwiegend das AWMF-Portal „Interessenerklärungen online“ genutzt. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Thomas Klockgether; dessen Interessen wurden durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung sowie auf die Höhe etwaiger Bezüge durchgesehen und bewertet.

### Bewertungskriterien

Als *geringer* Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden.

Konsequenz: keine AG-Leitung

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Konsequenz: Stimmenthaltung

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.

Konsequenz: Ausschluss aus Beratungen (war nicht erforderlich.)

Die 50%-Regel der DGN, d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine oder nur geringe themenbezogene Interessenkonflikte besitzen, wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung und die Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

## 12 Finanzierung der Leitlinie

Für eine Finanzierung der Leitlinie standen keine Mittel zur Verfügung.

## 13 Methodik der Leitlinienentwicklung

### 13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe setzte sich aus folgenden Vertretern der deutschen Neurologie zusammen: Jennifer Faber, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen; Heike Jacobi, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg; Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen; Xenia Kobeleva, Computational Neurology, Ruhr-Universität Bochum (Junge Neurologie); Tanja Schmitz-Hübsch, Klinik für Neurologie, Charité Berlin; Ludger Schöls, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen; Matthis Synofzik, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen; Dagmar Timmann, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen.

Die Auswahl erfolgte aufgrund klinischer Erfahrung in der Versorgung von Ataxie-Patientinnen und -Patienten und der durch internationale Publikationen dokumentierten klinisch-wissenschaftlichen Expertise auf dem Gebiet der Ataxien.

Als Vertreterinnen der österreichischen und der Schweizer Neurologie waren Sylvia Boesch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich, und Bettina Balint, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz, beteiligt. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie benannte Eugen Boltshauser, Zürich, Schweiz, die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik Huu Phuc Nguyen, Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum, als Vertreter. Als Vertreter der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft, die die Interessen der Patientinnen und Patienten vertritt, wirkte Friedmar Kreuz, Zentrum für Humangenetik, Tübingen, mit.

### 13.2 Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensbildung erfolgte über Videokonferenzen und E-Mail-Korrespondenz.

Diese Leitlinie ist von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## 14 Abkürzungen

|        |   |
|--------|---|
| ABL    | Abetalipoproteinämie  |
| ACD    | Alkoholische Kleinhirndegeneration                                    |
| AOA    | Ataxie mit okulomotorischer Apraxie                                   |
| ARSACS | Autosomal-rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay             |
| AT     | Ataxie-Teleangiektasie  |
| AVED   | Ataxie mit Vitamin-E-Defizienz  |
| CDT    | Carbonyl-defizientes Transferrin                                      |
| CTX    | Zerebrotendinöse Xanthomathose  |
| DRPLA  | Dentato-rubrale-pallido-luysische Atrophie                            |
| EA     | Episodische Ataxie  |
| FRDA   | Friedreich-Ataxie   |
| FXS    | Fragiles-X-Syndrom  |
| FXTAS  | Fragiles-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom                         |
| MRT    | Magnetresonanztomographie   |
| MSA-C  | Multisystematrophie, zerebellärer Typ                                 |
| NPC    | Niemann-Pick-Typ-C-Krankheit  |
| PCD    | Paraneoplastische Kleinhirndegeneration                               |
| PEM    | Paraneoplastische Enzephalomyelitis                                   |
| POLG   | Polymerase $\gamma$   |
| RFC1   | Replikationsfaktor C Untereinheit 1                                   |
| MSS    | Marinesco-Sjögren-Syndrom   |
| SANDO  | Sensible ataktische Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie    |
| SAOA   | Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie |
| SCA    | Spinozerebelläre Ataxie   |
| sCJD   | Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit                               |
| SN     | Sensorische Neuronopathie   |
| SPG7   | Hereditäre spastische Paraplegie                                      |

|       |  |
|-------|--|
| SREAT | Steroid-responsive Enzephalopathie mit Autoimmunthyreoiditis |
| SYNE1 | Synaptic nuclear envelope protein 1                          |
| WE    | Wernicke-Enzephalopathie                                     |

## 15 Anhang

### 15.1 Tabellen

**Tabelle 1** Klassifikation der Ataxien des Erwachsenenalters

|   |
|---|
| Erworbene Ataxien   |
| Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD)                        |
| Immunvermittelte zerebelläre Ataxien                            |
| Zerebelläre Ataxie im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen |
| Zerebelläre Ataxie mit neuronalen Autoantikörpern               |
| Langsam progrediente zerebelläre Ataxie                         |
| Andere erworbene Ataxien  |
| Rezessive Ataxien   |
| Friedreich-Ataxie (FRDA)  |
| RFC1-Krankheit  |
| Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus                  |
| Ataxie mit Mutationen der Polymerase $\gamma$ (POLG)            |
| Andere autosomal-rezessive Ataxien                              |
| Spinocerebelläre Ataxien (SCA)                                  |
| Episodische Ataxien (EA)  |
| Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)           |
| Sporadische degenerative Ataxien                                |
| Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)                |
| sporadische Ataxie unbekannter Ätiologie (SAOA)                 |

**Tabelle 2** Biochemische Labordiagnostik bei Ataxien

| Laborwert                              | Veränderung | Krankheit   |
|--|-------------|---|
| α-Fetoprotein                          | ↑           | AOA2, AT  |
| Albumin                                | ↓           | AOA1  |
| Carbonyl-defizientes Transferrin (CDT) | ↑           | ACD   |
| Cholestanol                            | ↑           | CTX   |
| Cholesterin                            | ↓           | ABL, AOA1   |
| HIV-Serologie                          | ↑           | HIV   |
| Holotranscobalamin                     | ↓           | Vitamin-B12-Hypovitaminose                        |
| Laktat                                 | ↑           | Mitochondriale Ataxien                            |
| Lues-Serologie                         | ↑           | Neurolues   |
| Methylmalonsäure                       | ↑           | Vitamin-B12-Hypovitaminose                        |
| Neuronale Autoantikörper               | ↑           | Zerebelläre Ataxie mit neuronalen Autoantikörpern |
| Phytansäure                            | ↑           | Refsum-Krankheit                                  |
| Oxysterole                             | ↑           | NPC   |
| Schilddrüsen-Autoantikörper            | ↑           | SREAT   |
| Schilddrüsenwerte                      | ↓           | Hypothyreose                                      |
| Vitamin B1                             | ↓           | ACD, WE   |
| Vitamin B12                            | ↓           | Vitamin-B12-Hypovitaminose                        |
| Vitamin E                              | ↓           | ABL, AVED   |

**Tabelle 3** Antigene und klinischer Phänotyp bei immunvermittelten Ataxien

| Antigen   | Manifestationsalter |                  | Phänotyp |                                  |  |
|-----------|---------------------|------------------|----------|----------------------------------|--|
|           | Kindheit            | Erwachsenenalter | Isoliert | Kombiniert mit anderen Symptomen |  |
| GAD       | x                   | +                | +        | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oft vorausgehende Episoden von Hirnstamm- oder cerebellärer Dysfunktion</li> <li>• Isoliert oder mit Stiff-Person-Spektrumserkrankung oder Epilepsie; Häufig Diabetes mellitus Typ 1, Vitiligo, perniziöse Anämie, Schilddrüsenautoimmunität</li> <li>• Zumeist idiopathisch</li> </ul>   |
| CASPR2    |                     | +                | +        | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Epilepsie, kognitiver Dysfunktion, Hyperexzitabilität peripherer Nerven oder neuropathischem Schmerz</li> <li>• Niedriges Tumorrisiko</li> </ul>  |
| DPPX      | +                   | +                |          | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Myoklonus, Epilepsie, kognitiver Dysfunktion, Sensibilitätsstörung oder Dysautonomie; charakteristisch: chronische Diarrhoe</li> <li>• Niedriges Tumorrisiko (B-Zell Neoplasien in ca. 7%)</li> </ul>   |
| NMDAR     | +                   | +                |          | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Enzephalopathie (kognitiver Dysfunktion, Epilepsie); Ataxie häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen</li> <li>• Mittleres Tumorrisiko. Ovarielle oder extraovarielle Teratome bei Frauen bis 45 J, bei Älteren häufiger Karzinome. Bei Kindern sind Malignome selten.</li> </ul>  |
| IgLON5    |                     | +                |          | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Schlaf-Wach-Rhythmus- oder Schlafbewegungsstörungen, respiratorischen, bulbären, okulomotorischen Symptomen oder Parkinsonismus, Chorea, kognitiver Dysfunktion. Oft sehr langsamer Verlauf.</li> <li>• Zumeist idiopathisch.</li> </ul>  |
| VGCC      |                     | +                | +        | +                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohes Risiko für Tumoren</li> <li>• Isolierte Präsentationen oder mit bspw. Hirnstambeteiligung (Yo, Hu, Ri, PCA2, ANNA3, Sox1), limbischer Enzephalitis (z.B. Hu, Ri, PCA2, ANNA3, VGCC), Lambert-Eaton Syndrome (VGCC, PCA2, Sox1), Polyneuropathie (z.B. Hu, PCA2, ANNA3, Sox1, Yo) oder Myelitis (Hu, Ri, PCA2, ANNA3)</li> <li>• Meist gynäkologische Tumoren (insbesondere Yo-Antikörper) und Lungenkarzinome (insbesondere VGCC-, Hu-, Zic4, Sox1-Antikörper)</li> </ul> |
| Yo/CDR2   |                     | +                | +        | +                                |  |
| Hu/ANNA-1 |                     | +                | +        | +                                |  |
| Ri/ANNA-2 |                     | +                | +        | +                                |  |
| PCA2      |                     | +                | +        | +                                |  |
| ANNA3     |                     | +                | +        | +                                |  |
| Zic4      |                     | +                | +        |                                  |  |
| Sox1      |                     | +                | +        | +                                |  |

|                     |   |   |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|---|---|
| DNER                |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Enzephalopathie/Polyneuropathie</li> <li>• Starke Assoziation mit Hodgkin-Lymphom</li> </ul>   |
| mGluR1              |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Dysgeusie, kognitiven oder psychiatrischen Defiziten</li> </ul>  |
| mGluR2              | + | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wahrscheinlich paraneoplastisch; kürzlich identifiziert, Inzidenz und Tumorassoziationen unklar</li> </ul>   |
| GABA <sub>B</sub> R | + | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Hirnstammzeichen, oder bei Enzephalopathie mit prominenter Epilepsie; oft paraneoplastisch</li> </ul>  |
| GQ1b                | + | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miller-Fisher Syndrom mit Ophthalmoplegie, Mydriase und Areflexie</li> </ul>   |
| GFAP                | + | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Enzephalopathie (Epilepsie, kognitive oder psychiatrische Defizite), Myelopathie, meningealen Reizzeichen (Kopfschmerz, Photophobie, Nackensteifigkeit), oder Papillenschwellung</li> <li>• Charakteristisch sind radiale, lineare periventrikuläre oder zerebelläre Kontrastmittelanreicherung im cMRT</li> </ul> |
| Ca/ARHGA<br>P26     |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; isoliert oder mit Hyperekplexie oder limbischer Enzephalitis; potentiell paraneoplastisch (Ovarial-Ca)</li> </ul>  |
| Homer-3             | + | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; isoliert oder mit Enzephalopathie (Psychose, Epilepsie, kognitiver Beeinträchtigung), Myeloradikulopathie, REM Schlafstörung, autonomer Dysfunktion</li> </ul>   |
| ITPR1               |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; wenig klinische Daten; Assoziation mit Mamma-Ca</li> </ul>   |
| CARP VIII           |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; paraneoplastisch</li> </ul>  |
| PKC-<br>gamma       |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; paraneoplastisch</li> </ul>  |
| GluR-<br>delta2     | + | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; isoliert oder mit Enzephalopathie</li> </ul>   |
| Nb/AP3B2            | + | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombiniert mit Myeloneuropathie, sensorischer Neuronopathie und Dysautonomie</li> </ul>  |
| ATP1A3              |   | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selten; kombiniert mit vertikaler Blickparese, spastischer Tetraparese und Sehverschlechterung</li> </ul>  |
| PDE10A              |   | + |   | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Enzephalopathie; kürzlich identifiziert, Inzidenz unklar</li> </ul>  |
| TRIM 9              |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kürzlich identifiziert, Inzidenz unklar</li> </ul>   |
| TRIM 46             |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Enzephalopathie, neuropsychiatrischen, kognitiven oder Schlaf-Wach-Rhythmus Problemen, Parkinsonismus, Hirnstammzeichen, Myelopathie</li> <li>• kürzlich identifiziert, Inzidenz unklar</li> </ul>   |
| TRIM67              |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kürzlich identifiziert, Inzidenz unklar</li> </ul>   |
| Neuro-<br>chondrin  | + | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Hirnstamm-/Myelonbeteiligung</li> </ul>  |
| SEZ6L2              |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliert oder mit Parkinsonismus, kognitiven oder Verhaltens-Problemen, Retinopathie</li> <li>• Wahrscheinlich eher selten</li> </ul>  |
| Septin-3            |   | + | + |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraneoplastisch; kürzlich identifiziert, Inzidenz unklar</li> </ul>   |

|                       |   |   |   |   |   |
|-----------------------|---|---|---|---|---|
| Septin-5              |   | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mitunter mit Myoclonus oder mit Enzephalopathie, falls auch Septin-7-Antikörper vorliegen</li></ul> |
| Kelch-like protein 11 | + | + | + | + | <ul style="list-style-type: none"><li>• Häufig mit Vertigo, Okulomotorikstörung, Hörstörung (Taubheit, Tinnitus)</li></ul>                  |

## Literatur

1. Abele, M.; Minnerop, M.; Urbach, H.; Klockgether, T. (2007): Sporadic adult onset ataxia of unknown aetiology. A clinical, electrophysiological and imaging study (in press). In: *Journal of Neurology*.
2. Arino, H.; Gresa-Arribas, N.; Blanco, Y.; Martinez-Hernandez, E.; Sabater, L.; Petit-Pedrol, M. et al. (2014): Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. In: *JAMA Neurol.* 71 (8), S. 1009–1016.
3. Baizabal-Carvalho, J. F.; Alonso-Juarez, M. (2017): Cerebellar disease associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: review. In: *J. Neural Transm. (Vienna.)*.
4. Becker, Esther B. E.; Zuliani, Luigi; Pettingill, Rosemary; Lang, Bethan; Waters, Patrick; Dulneva, Anna et al. (2012): Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83 (4), S. 437–440. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301506.
5. Berry-Kravis, E.; Abrams, L.; Coffey, S. M.; Hall, D. A.; Greco, C.; Gane, L. W. et al. (2007): Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. In: *Mov Disord.* 22 (14), 2018-30, quiz.
6. Browne, D. L.; Gancher, S. T.; Nutt, J. G.; Brunt, E. R. P.; Smith, E. A.; Kramer, P.; Litt, M. (1994): Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, *KCNA1*. In: *Nature Genet.* 8, S. 136–140.
7. Campuzano, V.; Montermini, L.; Moltò, M. D.; Pianese, L.; Cossée, M.; Cavalcanti, F. et al. (1996): Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. In: *Science* 271, S. 1423–1427.
8. Coarelli, Giulia; Heinzmann, Anna; Ewencyk, Claire; Fischer, Clara; Chupin, Marie; Monin, Marie-Lorraine et al. (2022): Safety and efficacy of riluzole in spinocerebellar ataxia type 2 in France (ATRIL): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet Neurol.* 21 (3), S. 225–233. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00457-9.
9. Cortese, Andrea; Simone, Roberto; Sullivan, Roisin; Vandrovcova, Jana; Tariq, Huma; Yau, Wai Yan et al. (2019): Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. In: *Nature Genet.* 51 (4), S. 649–658. DOI: 10.1038/s41588-019-0372-4.
10. Cossee, M.; Dürr, A.; Schmitt, M.; Dahl, N.; Trouillas, P.; Allinson, P. et al. (1999): Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. In: *Ann. Neurol.* 45 (2), S. 200–206.
11. Diaféria, Giovana; Bommarito, Silvana; Braga Neto, Pedro; Park, Sung Woo; Padovani, Marina; Haddad, Fernanda et al. (2022): Efeito da terapia fonoaudiológica na qualidade de vida de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3. In: *Arq Neuropsiquiatr.* 80 (10), S. 1017–1025. DOI: 10.1055/s-0042-1755203.
12. Dingwall, Kylie M.; Delima, Jennifer F.; Binks, Paula; Batey, Robert; Bowden, Stephen C. (2022): What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or

- Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 46 (6), S. 1133–1147. DOI: 10.1111/acer.14843.
13. Dubey, Divyanshu; Wilson, Michael R.; Clarkson, Benjamin; Giannini, Caterina; Gandhi, Manish; Cheville, John et al. (2020): Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. In: *JAMA Neurol.* 77 (11), S. 1420–1429. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2231.
  14. Durr, A. (2010): Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. In: *Lancet Neurol.* 9 (9), S. 885–894.
  15. Erro, Roberto; Magrinelli, Francesca; Bhatia, Kailash P. (2023): Paroxysmal movement disorders: Paroxysmal dyskinesia and episodic ataxia. In: *Handb. Clin. Neurol.* 196, S. 347–365. DOI: 10.1016/B978-0-323-98817-9.00033-8.
  16. Feil, Katharina; Adrion, Christine; Boesch, Sylvia; Doss, Sarah; Giordano, Ilaria; Hengel, Holger et al. (2021): Safety and Efficacy of Acetyl-DL-Leucine in Certain Types of Cerebellar Ataxia: The ALCAT Randomized Clinical Crossover Trial. In: *JAMA network open* 4 (12), e2135841. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35841.
  17. Gabsi, S.; Gouider-Khouja, N.; Belal, S.; Fki, M.; Kefi, M.; Turki, I. et al. (2001): Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. In: *Eur. J. Neurol.* 8 (5), S. 477–481.
  18. Gaig, Carles; Graus, Francesc; Compta, Yarko; Högl, Birgit; Bataller, Luis; Brüggemann, Norbert et al. (2017): Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. In: *Neurology* 88 (18), S. 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003887.
  19. Gibberd, F. B.; Billimoria, J. D.; Goldman, J. M.; Clemens, M. E.; Evans, R.; Whitelaw, M. N. et al. (1985): Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. In: *Acta Neurol. Scand.* 72 (1), S. 1–17.
  20. Graus, Francesc; Vogrig, Alberto; Muñoz-Castrillo, Sergio; Antoine, Jean-Christophe G.; Desestret, Virginie; Dubey, Divyanshu et al. (2021): Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. In: *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 8 (4). DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014.
  21. Greenlee, J. E. (2010): Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. In: *Curr. Treat. Options. Neurol.* 12 (3), S. 212–230.
  22. Griggs, R. C.; Moxley, R. T.; Lafrance, R. A.; McQuillen, J. (1978): Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. In: *Neurology* 28, S. 1259–1264.
  23. Hagerman, Randi; Hagerman, Paul (2021): Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: pathophysiology and management. In: *Current opinion in neurology* 34 (4), S. 541–546. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000954.
  24. Hall, D. A.; Berry-Kravis, E.; Hagerman, R. J.; Hagerman, P. J.; Rice, C. D.; Leehey, M. A. (2006): Symptomatic treatment in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. In: *Mov Disord.* 21 (10), S. 1741–1744.

25. Harari, D.; Gibberd, F. B.; Dick, J. P.; Sidey, M. C. (1991): Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54 (7), S. 614–617.
26. Harding, A. E. (1981): "Idiopathic" late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. In: *J Neurol Sci* 51, S. 259–271.
27. He, Miao; Zhang, Hai-Nan; Tang, Zhen-Chu; Gao, Shu-Guang (2021): Balance and coordination training for patients with genetic degenerative ataxia: a systematic review. In: *J Neurol* 268 (10), S. 3690–3705. DOI: 10.1007/s00415-020-09938-6.
28. Hengel, Holger; Pellerin, David; Wilke, Carlo; Fleszar, Zofia; Brais, Bernard; Haack, Tobias et al. (2023): As Frequent as Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: SCA27B in a Large German Autosomal Dominant Ataxia Cohort. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 38 (8), S. 1557–1558. DOI: 10.1002/mds.29559.
29. Ilg, W.; Brotz, D.; Burkard, S.; Giese, M. A.; Schols, L.; Synofzik, M. (2010): Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. In: *Mov Disord.* 25 (13), S. 2239–2246.
30. Ilg, W.; Schatton, C.; Schicks, J.; Giese, M. A.; Schols, L.; Synofzik, M. (2012): Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. In: *Neurology* 79 (20), S. 2056–2060.
31. Indelicato, Elisabetta; Boesch, Sylvia (2023): CACNA1A-Related Channelopathies: Clinical Manifestations and Treatment Options. In: *Handbook of experimental pharmacology* 279, S. 227–248. DOI: 10.1007/164\_2022\_625.
32. Jacquemont, S.; Hagerman, R. J.; Leehey, M.; Grigsby, J.; Zhang, L.; Brunberg, J. A. et al. (2003): Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. In: *Am. J. Hum. Genet.* 72 (4), S. 869–878.
33. Jones, Amy L.; Flanagan, Eoin P.; Pittock, Sean J.; Mandrekar, Jay N.; Eggers, Scott D.; Ahlskog, J. Eric; McKeon, Andrew (2015): Responses to and Outcomes of Treatment of Autoimmune Cerebellar Ataxia in Adults. In: *JAMA Neurol.* 72 (11), S. 1304–1312. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2378.
34. Joubert, Bastien; Gobert, Florent; Thomas, Laure; Saint-Martin, Margaux; Desestret, Virginie; Convers, Philippe et al. (2017): Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis. In: *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 4 (4), e371. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000371.
35. Kim, Jinkuk; Woo, Sijae; Gusmao, Claudio M. de; Zhao, Boxun; Chin, Diana H.; DiDonato, Renata L. et al. (2023): A framework for individualized splice-switching oligonucleotide therapy. In: *Nature* 619 (7971), S. 828–836. DOI: 10.1038/s41586-023-06277-0.
36. Klockgether, T. (2010): Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. In: *Lancet Neurol.* 9 (1), S. 94–104.
37. Klockgether, T.; Mariotti, C.; Paulson, H. L. (2019): Spinocerebellar ataxia. In: *Nat. Rev. Dis. Primers.* 5 (1), S. 24.

38. Koralnik, Igor J.; Wüthrich, Christian; Dang, Xin; Rottnek, Matthew; Gurtman, Alejandra; Simpson, David; Morgello, Susan (2005): JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. In: *Ann. Neurol.* 57 (4), S. 576–580. DOI: 10.1002/ana.20431.
39. Kuriyama, M.; Tokimura, Y.; Fujiyama, J.; Utatsu, Y.; Osame, M. (1994): Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. In: *J. Neurol. Sci.* 125 (1), S. 22–28.
40. Lee, J.; Hegele, R. A. (2014): Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. In: *J. Inherit. Metab Dis.* 37 (3), S. 333–339. DOI: 10.1007/s10545-013-9665-4.
41. Lynch, David R.; Chin, Melanie P.; Boesch, Sylvia; Delatycki, Martin B.; Giunti, Paola; Goldsberry, Angie et al. (2023): Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 38 (2), S. 313–320. DOI: 10.1002/mds.29286.
42. Lynch, David R.; Chin, Melanie P.; Delatycki, Martin B.; Subramony, S. H.; Corti, Manuela; Hoyle, J. Chad et al. (2021): Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). In: *Ann. Neurol.* 89 (2), S. 212–225. DOI: 10.1002/ana.25934.
43. Manto, Mario (2012): Toxic agents causing cerebellar ataxias. In: *Handb. Clin. Neurol.* 103, S. 201–213. DOI: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00012-7.
44. Marquer, A.; Barbieri, G.; Perennou, D. (2014): The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: a systematic review. In: *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 57 (2), S. 67–78.
45. Martin, M. H.; Bouchard, J. P.; Sylvain, M.; St-Onge, O.; Truchon, S. (2007): Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: a report of MR imaging in 5 patients. In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 28 (8), S. 1606–1608.
46. Miyai, I.; Ito, M.; Hattori, N.; Mihara, M.; Hatakenaka, M.; Yagura, H. et al. (2012): Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. In: *Neurorehabil. Neural Repair* 26 (5), S. 515–522.
47. Nie, S.; Chen, G.; Cao, X.; Zhang, Y. (2014): Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. In: *Orphanet. J. Rare. Dis.* 9, S. 179.
48. Oender, Demet; Faber, Jennifer; Wilke, Carlo; Schaprian, Tamara; Lakghomi, Asadeh; Mengel, David et al. (2023): Evolution of Clinical Outcome Measures and Biomarkers in Sporadic Adult-Onset Degenerative Ataxia. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. DOI: 10.1002/mds.29324.
49. Ophoff, R. A.; Terwindt, G. M.; Vergouwe, M. N.; van Eijk, R.; Oefner, P. J.; Hoffman, S. M. G. et al. (1996): Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. In: *Cell* 87 (3), S. 543–552.

50. Patterson, M. C.; Mengel, E.; Vanier, M. T.; Schwierin, B.; Muller, A.; Cornelisse, P.; Pineda, M. (2015): Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. In: *Orphanet. J. Rare. Dis.* 10, S. 65.
51. Pellerin, David; Danzi, Matt C.; Wilke, Carlo; Renaud, Mathilde; Fazal, Sarah; Dicaire, Marie-Josée et al. (2023): Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. In: *N. Engl. J. Med.* 388 (2), S. 128–141. DOI: 10.1056/NEJMoa2207406.
52. Pelz, J. O.; Fricke, C.; Saur, D.; Classen, J. (2015): Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia: a case series. In: *J. Neurol.* 262 (5), S. 1373–1375.
53. Perlman, Susan; Boltshauser, Eugen (2018): Drug treatment. In: *Handb. Clin. Neurol.* 155, S. 371–377. DOI: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00024-X.
54. Revuelta, G. J.; Wilmot, G. R. (2010): Therapeutic interventions in the primary hereditary ataxias. In: *Curr. Treat. Options. Neurol.* 12 (4), S. 257–273.
55. Ristori, G.; Romano, S.; Visconti, A.; Cannoni, S.; Spadaro, M.; Frontali, M. et al. (2010): Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. In: *Neurology* 74 (10), S. 839–845.
56. Romano, S.; Coarelli, G.; Marcotulli, C.; Leonardi, L.; Piccolo, F.; Spadaro, M. et al. (2015): Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet Neurol.* 14 (10), S. 985–991.
57. Ruano, L.; Melo, C.; Silva, M. C.; Coutinho, P. (2014): The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. In: *Neuroepidemiology* 42 (3), S. 174–183.
58. Schatton, C.; Synofzik, M.; Fleszar, Z.; Giese, M. A.; Schols, L.; Ilg, W. (2017): Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: A rater-blinded, intra-individually controlled trial. In: *Parkinsonism. Relat Disord.* 39, S. 80–84.
59. Schöls, L.; Szymanski, S.; Peters, S.; Przuntek, H.; Epplen, J. T.; Hardt, C.; Riess, O. (2000): Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. In: *Hum. Genet.* 107 (2), S. 132–137.
60. Sévin, Mathieu; Lesca, Gaëtan; Baumann, Nicole; Millat, Gilles; Lyon-Caen, Olivier; Vanier, Marie T.; Sedel, Frédéric (2007): The adult form of Niemann-Pick disease type C. In: *Brain* 130 (Pt 1), S. 120–133. DOI: 10.1093/brain/awl260.
61. Silva, R. C.; Saute, J. A.; Silva, A. C.; Coutinho, A. C.; Saraiva-Pereira, M. L.; Jardim, L. B. (2010): Occupational therapy in spinocerebellar ataxia type 3: an open-label trial. In: *Braz. J. Med. Biol. Res.* 43 (6), S. 537–542.
62. Strupp, M.; Kalla, R.; Claassen, J.; Adrion, C.; Mansmann, U.; Klopstock, T. et al. (2011): A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. In: *Neurology* 77 (3), S. 269–275.

63. Strupp, M.; Teufel, J.; Habs, M.; Feuerecker, R.; Muth, C.; van de Warrenburg, B. P. et al. (2013): Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. In: *J. Neurol.* 260 (10), S. 2556–2561.
64. Synofzik, Matthis; Puccio, Hélène; Mochel, Fanny; Schöls, Ludger (2019): Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. In: *Neuron* 101 (4), S. 560–583. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.049.
65. Synofzik, Matthis; Srulijes, Karin; Godau, Jana; Berg, Daniela; Schöls, Ludger (2012): Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. In: *Cerebellum*. 11 (4), S. 1002–1011. DOI: 10.1007/s12311-012-0378-2.
66. Traschutz, A.; Schirinzi, T.; Laugwitz, L.; Murray, N. H.; Bingman, C. A.; Reich, S. et al. (2020): Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multicenter Study of 59 Patients. In: *Ann. Neurol.* 88 (2), S. 251–263.
67. Traschütz, Andreas; Cortese, Andrea; Reich, Selina; Dominik, Natalia; Faber, Jennifer; Jacobi, Heike et al. (2021): Natural History, Phenotypic Spectrum, and Discriminative Features of Multisystemic RFC1 Disease. In: *Neurology* 96 (9), e1369-e1382. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011528.
68. Tsuji, S.; Onodera, O.; Goto, J.; Nishizawa, M. (2008): Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. In: *Cerebellum*. 7 (2), S. 189–197.
69. van Os, Nienke J. H.; Haaxma, Charlotte A.; van der Flier, Michiel; Merkus, Peter J. F. M.; van Deuren, Marcel; Groot, Imelda J. M. de et al. (2017): Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. In: *Developmental medicine and child neurology* 59 (7), S. 680–689. DOI: 10.1111/dmcn.13424.
70. Vogel, Adam P.; Graf, Lisa H.; Magee, Michelle; Schöls, Ludger; Rommel, Natalie; Synofzik, Matthis (2022): Home-based biofeedback speech treatment improves dysarthria in repeat-expansion SCAs. In: *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 9 (8), S. 1310–1315. DOI: 10.1002/acn3.51613.
71. Vogel, Adam P.; Stoll, Lisa H.; Oettinger, Andreas; Rommel, Natalie; Kraus, Eva-Maria; Timmann, Dagmar et al. (2019): Speech treatment improves dysarthria in multisystemic ataxia: a rater-blinded, controlled pilot-study in ARSACS. In: *J Neurol* 266 (5), S. 1260–1266. DOI: 10.1007/s00415-019-09258-4.
72. Weiss, D.; Mielke, C.; Wachter, T.; Bender, B.; Liscic, R. M.; Scholten, M. et al. (2015): Long-term outcome of deep brain stimulation in fragileX-associated tremor/ataxia syndrome. In: *Parkinsonism. Relat Disord.* 21 (3), S. 310–313.
73. Wenning, Gregor K.; Stankovic, Iva; Vignatelli, Luca; Fanciulli, Alessandra; Calandra-Buonaura, Giovanna; Seppi, Klaus et al. (2022): The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 37 (6), S. 1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005.
74. Wilke, Carlo; Pellerin, David; Mengel, David; Traschütz, Andreas; Danzi, Matt C.; Dicaire, Marie-Josée et al. (2023): GAA-FGF14 ataxia (SCA27B): phenotypic profile, natural history progression and 4-aminopyridine treatment response. In: *Brain* 146 (10), S. 4144–4157. DOI: 10.1093/brain/awad157.

# Impressum

© 2024 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch den Präsidenten:  
Prof. Dr. Lars Timmermann  
Universitätsklinikum Marburg  
Direktor der Klinik für Neurologie

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten genannten  
Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B  
Steuer-Nr.: 27/640/59400  
USt-ID-Nr.: DE261345750  
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| <b>Versionsnummer:</b>              | <b>7.0</b>     |
| <b>Erstveröffentlichung:</b>        | <b>04/2002</b> |
| <b>Überarbeitung von:</b>           | <b>10/2023</b> |
| <b>Nächste Überprüfung geplant:</b> | <b>10/2028</b> |

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online