

Ataxien

Was gibt es Neues?

- In einer sechsmonatigen, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II-Studie an jugendlichen, gehfähigen Patienten mit Friedreich-Ataxie (FRDA) verbesserte Idebenon in einer Dosis von 15 und 45 mg/kg/d, aber nicht in einer Dosis von 5 mg/kg/d die Ataxie.
- In Muskelbiopsien von Patienten mit autosomal-rezessiver Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1) wurde eine verminderte Konzentration von Coenzym Q 10 nachgewiesen.
- Die ursächlichen Genmutationen mehrerer rezessiver und dominanter Ataxien wurden gefunden.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Obwohl Idebenon bei der FRDA die echokardiographisch gemessene Myokardhypertrophie reduziert und in einer Phase-II-Studie einen günstigen Effekt auf die Ataxie hatte, lässt sich hieraus keine generelle Empfehlung zur Verordnung von Idebenon bei der FRDA ableiten, da erst die Ergebnisse einer laufenden Phase-III-Studie abgewartet werden müssen.
- Für mehrere seltene rezessive Ataxien sind rationale Therapien etabliert, die auf der Kenntnis des zugrunde liegenden biochemischen Defekts beruhen und deren Wirksamkeit in Einzelfällen belegt ist (**B**).
- Einzelfallbeobachtungen belegen, dass Acetazolamid und 4-Aminopyridin Attacken bei episodischer Ataxie verhindern (**C**).
- Einzelne neurologische Zusatzsymptome bei spinocerebellären Ataxien (SCA) und Multisystematrophie (MSA) sind mit medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen behandelbar.
- Bei alkoholischer Kleinhirndegeneration sind Alkoholabstinenz und Behandlung der Alkohol-Krankheit dringend indiziert (**B**). Außerdem wird eine Vitamin-Substitution empfohlen (**B**).
- Eine symptomatische medikamentöse Behandlung der Ataxien ist nicht möglich. Von entsprechenden Therapieversuchen wird daher abgeraten.

Allgemeine Einführung

Als Ataxien werden nichtfokale Krankheiten des Kleinhirns und seiner Verbindungen bezeichnet, deren Leitsymptom eine progressive oder episodische Ataxie ist. Die Ataxien werden unterteilt in:

- Erbliche Ataxien
- Nicht erbliche degenerative Ataxien
- Erworbene Ataxien

Zur Diagnose fokaler Krankheiten des Kleinhirns und von Polyneuropathien sind eine Magnetresonanztomographie des Kopfes, Liquor-Untersuchung und elektrophysiologische Untersuchungen (Neurographie, ggf. Elektromyographie) notwendig. Zur weiteren Abklärung und Unterscheidung der einzelnen Ataxie-Formen ist ein nach Krankheitsalter, Begleitsymptomen und Familienanamnese differenziertes Vorgehen erforderlich, wobei die Labordiagnostik mit molekulargenetischen Tests eine wesentliche Rolle spielt. Bei Patienten mit einem Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr und einer ausschließlich in einer Generation auftretenden Krankheit kommen vor allem autosomal-rezessive Ataxien in Betracht. Die häufigste autosomal-rezessive Ataxie ist die Friedreich-Ataxie (FRDA). Hatte einer der Eltern eine ähnliche Krankheit, ist eine autosomal-dominant vererbte spinocerebelläre Ataxie (SCA) wahrscheinlich. Bei Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter und sporadischem Auftreten kommen sowohl erworbene Ataxien, z. B. eine alkoholische

Kleinhirndegeneration oder eine paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD), als auch sporadische degenerative Ataxien, z. B. eine Multisystematrophie (MSA), infrage. Bei bis zu 20% der Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie lässt sich trotz negativer Familienanamnese eine FRDA- oder SCA-Genmutation nachweisen.

Friedreich-Ataxie

Definition

Die Friedreich-Ataxie (FRDA) wird autosomal-rezessiv vererbt. Zu den typischen klinischen Zeichen gehören:

- Progressive, anders nicht erklärte Ataxie
- Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Areflexie der unteren Extremitäten
- Babinski-Zeichen
- Dysarthrie innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn

Diese klinischen Zeichen haben eine Spezifität von mehr als 90% und eine Sensitivität von etwa 70%. Etwa 30% aller FRDA-Patienten haben einen Erkrankungsbeginn nach dem 25. Lebensjahr oder erhaltene Muskeleigenreflexe. Die häufigsten zusätzlichen Symptome sind distale atrophische Paresen, Störungen der Tiefensensibilität und der Okulomotorik, Seh- und Hörstörungen, Skelettdeformitäten, hypertrophische Kardiomyopathie und Diabetes mellitus.

Mehr als 95% aller FRDA-Patienten sind homozygot für eine GAA-Repeat-Expansion im ersten Intron des Frataxin-Gens, die übrigen sind compound-Heterozygote mit einer Repeat-Expansion auf einem Allel und einer Punktmutation auf dem anderen Allel.

Diagnostik

- Basislabor, zusätzlich Blutglukose im Tagesverlauf, HbA_{1c}; in diagnostisch unklaren Fällen Labordiagnostik zum Ausschluss anderer Ataxien (siehe „Andere rezessive Ataxien“)
- Molekulargenetische Untersuchung
- Magnetresonanztomographie des Kopfes und des oberen Halsmarks
- Neurographie
- Kardiologische Untersuchung mit EKG und Echokardiographie

Therapie

- Physiotherapie, Logopädie

Idebenon (5 mg/kg/d) reduzierte in einer kontrollierten Studie an 29 FRDA-Patienten die echokardiographisch gemessene Myokardhypertrophie, beeinflusste aber nicht die neurologische Symptomatik (↑) (Mariotti et al. 2003). In einer sechsmonatigen kontrollierten Studie an jugendlichen, gefährigten FRDA-Patienten führte Idebenon in einer Dosis von 15 und 45 mg/kg/d zu einer Besserung der Ataxie (↑), während eine Dosierung von 5 mg/kg/d keine Unterschiede gegenüber der Plazebo-Behandlung aufwies (Di Prospero et al. 2007a). Hohe Dosen von Idebenon sind gut verträglich (Di Prospero et al. 2007b).

In einer nicht kontrollierten Studie an 10 FRDA-Patienten über 47 Monate verbesserten **Coenzym Q 10** (400 mg/d p. o.) und **Vitamin E** (2100 IU/d p. o.) den Energiestoffwechsel des Myokards und der Skelettmuskulatur. Die Behandlung führte außerdem zu einer Verbesserung von echokardiographisch gemessenen Parametern der Myokardfunktion. Bei einigen Patienten waren die Ataxie-Scores besser,

als aufgrund früherer Beobachtungsstudien erwartet (\leftrightarrow) (Hart et al. 2005).

Zurzeit lässt sich keine generelle Empfehlung zur Verordnung von Idebenon oder anderer Substanzen bei der FRDA geben.

Ataxie-Teleangiektasie

Definition

Ataxie-Teleangiektasie (AT) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemkrankheit, die meist in der frühen Kindheit beginnt und zu schwerer Behinderung und vorzeitigem Tod führt. Ursache sind Punktmutationen des ATM-Gens. Die neurologischen Hauptsymptome sind progressive Ataxie, Bewegungsstörungen und okulomotorische Apraxie. Zusätzliche Krankheitsmanifestationen sind okulokutane Teleangiektasien, erhöhte Radiosensitivität, gestörte Immunabwehr und eine erhöhte Neigung zu malignen Tumoren.

Diagnostik

- Basislabor, zusätzlich: CRP, Differenzialblutbild, quantitative Bestimmung der Immunglobuline, Immunelektrophorese, α -Fetoprotein, *in vitro*-Radiosensitivitäts-Assay
- Magnetresonanztomographie des Kopfes (keine Röntgendiagnostik wegen Radiosensitivität)
- Neurographie

Im Einzelfall ist eine molekulargenetische Diagnostik erforderlich (wegen der Vielzahl der beschriebenen Mutationen ist eine Routinediagnostik nicht möglich).

Therapie

- Physiotherapie, Logopädie
- Frühzeitige und intensive Behandlung von Infekten, u. a. mit Antibiotika
- Bei einzelnen Patienten mit rezidivierenden Infekten: Gabe von Immunglobulinen (cave: erhöhtes Risiko allergischer Reaktionen bei Patienten mit IgA-Mangel!)
- Bei Patienten mit malignen Tumoren: Chemotherapie auf individueller Basis; Radiotherapie ist kontraindiziert.

Andere rezessive Ataxien

Definition

Neben der Friedreich-Ataxie (FRDA) und der Ataxie-Teleangiektasie (AT) gibt es andere autosomal-rezessiv vererbte Ataxien, die in der Regel vor dem 20. Lebensjahr beginnen.

Bei vielen autosomal-rezessiven Ataxien sind die Genmutation und der daraus resultierende biochemische Defekt bekannt. Autosomal-rezessiv vererbte Ataxien ohne bekannten genetischen oder biochemischen Defekt werden als früh beginnende zerebelläre Ataxie bezeichnet. In Tabelle 1 sind einige autosomal-rezessive Ataxien aufgeführt. Auswahlkriterien waren die Häufigkeit des Vorkommens in Mitteleuropa und die Behandelbarkeit der Ataxie.

Tabelle 1 Autosomal-rezessive Ataxien

Krankheit	Gen	Labortest
Autosomal-rezessive Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)	Aprataxin	Albumin ↓ Molekulargenetik
Autosomal-rezessive Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)	Senataxin	α-Fetoprotein ↑ Molekulargenetik
Ataxie mit isoliertem Vitamin-E-Defizit (AVED)	α-Tocopherol-Transferprotein	Vitamin E ↓
Abetalipoproteinämie	Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein	VLDL ↓, LDL ↓, Vitamin E ↓ Akanthozytose
Refsum-Krankheit	Phytanoyl-CoA-Hydroxylase	Phytansäure ↑
Zerebrotendinöse Xanthomatose	Sterol-27-Hydroxylase	Cholestanol ↑
Früh beginnende zerebelläre Ataxie mit erhaltenen Muskeleigenreflexen	Unbekannt	Unbekannt

Diagnostik

- Berücksichtigung von Zusatzsymptomen:
 - Neuropathie (AOA1, AOA2, AVED, Refsum-Krankheit)
 - Okulomotorische Apraxie (AOA1, AOA2)
 - Visusminderung (Retinadegeneration bei Refsum-Krankheit und Abetalipoproteinämie, Katarakt bei zerebrotendinöser Xanthomatose)
 - Nachtblindheit (Refsum-Krankheit)
 - Schwerhörigkeit (Refsum-Krankheit)
 - Durchfälle (Abetalipoproteinämie)
 - Ichthyosis (Refsum-Krankheit)
 - Xanthome und Sehnenschwellungen (zerebrotendinöse Xanthomatose)
 - Kardiale Arrhythmien (Refsum-Krankheit)
- Basislabor, zusätzlich biochemische und molekulargenetische Diagnostik (siehe **Tab. 1**)
- Magnetresonanztomographie des Kopfes
- Neurographie
- EKG
- Augenärztliche Untersuchung

Therapie

- Physiotherapie, Logopädie

Für Abetalipoproteinämie, AVED, Refsum-Krankheit und zerebrotendinöse Xanthomatose sind rationale Therapien etabliert, die auf der Kenntnis des zugrunde liegenden biochemischen Defekts

beruhen und deren Wirksamkeit durch nicht kontrollierte Beobachtungen belegt ist.

Bei AOA1 ist unter bestimmten Bedingungen ein Therapieversuch mit Coenzym Q 10 vertretbar.

Kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit der Therapien belegen, sind wegen der Seltenheit der Krankheiten nicht durchgeführt worden.

Autosomal-rezessive Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)

In zwei kleinen Fallserien wurde eine verminderte Konzentration von Coenzym Q 10 in Biopsien aus quergestreifter Muskulatur gefunden (Quinzii et al. 2005, Le Ber et al. 2007). Die Wirksamkeit einer oralen Gabe von Coenzym Q 10 bei AOA1 wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Dennoch sollte bei nachgewiesenem muskulärem Coenzym-Q 10-Mangel entsprechend den Leitlinien „Mitochondriale Erkrankungen“ eine orale Substitution von Coenzym Q 10 (500– 1000 mg/d p. o.) erfolgen.

Abetalipoproteinämie

Die Behandlung der Abetalipoproteinämie besteht aus einer Diät mit reduzierter Fettzufuhr und Vitamingabe. Die Aufnahme von Fett über die Nahrung sollte auf 25% der Kalorienzufuhr reduziert werden. Ein Drittel des täglichen Fetts sollte aus der Nahrung stammen, zwei Drittel sollten in Form mittellangkettiger Triglyzeride gegeben werden. Zusätzlich erhalten die Patienten eine ausreichende Menge essenzieller Fettsäuren. Vitamin E wird substituiert (50– 100 mg/kg/d p. o.). Zusätzlich werden Vitamin A (200– 400 IU/kg/d p. o.) und Vitamin K (5 mg alle 2 Wochen p. o.) gegeben. Die Serumspiegel von Vitamin A und Vitamin E sollten engmaschig kontrolliert werden (↔) (Kohlschütter 2000). Cave: Eine Überdosierung von Vitamin A kann zu schweren Nebenwirkungen führen.

AVED

Die Behandlung erfolgt mit Vitamin E (800– 2000 mg/d p. o.). Die Serumspiegel von Vitamin E sollten engmaschig kontrolliert werden (↔) (Martinello et al. 1998).

Refsum-Krankheit

Die Refsum-Krankheit wird durch diätetische Beschränkung der Phytansäure-Zufuhr von 50– 100 mg/d auf weniger als 10 mg/d behandelt. Die Diät sollte eine ausreichende Kalorienzufuhr gewährleisten, um eine Mobilisierung von Phytansäure aus dem Fettgewebe zu verhindern. Mit guter diätetischer Behandlung können sich Ataxie und Neuropathie bessern. Im Gegensatz dazu lassen sich Seh- und Hörverlust nicht verhindern (↔) (Gibbert et al. 1985). Bei akuten Exazerbationen sind Plasmapheresen (4 Sitzungen über 7– 21 Tage) effektiv. Plasmapherese kann auch bei Patienten, bei denen die diätetische Einstellung nicht ausreichend ist, erwogen werden (↔) (Harari et al. 1991).

Zerebrotendinöse Xanthomatose

Die zerebrotendinöse Xanthomatose wird mit Chenodeoxycholol (750 mg/d p. o.) (↔) (Berginer et al 1984) und einem Statin, z. B. Simvastatin oder Lovastatin (↔) (Peynet et al. 1991), behandelt. Durch diese Behandlung kommt es zu einem deutlichen Abfall der Serumspiegel von Cholestanol. Die weitere Progression der neurologischen Symptome, nicht jedoch von Katarakt und Sehnenschwellungen, kann so verhindert werden.

Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)

Definition

Fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) ist eine bei älteren männlichen Trägern einer FMR1-Prämutation auftretende neurologische Störung, die durch ausgeprägten Aktionstremor und

zerebelläre Ataxie gekennzeichnet ist. Zusätzlich können kognitive Störungen und weitere neurologische Symptome auftreten. Für eine isolierte Ataxie ist ein FXTAS nur in Ausnahmefällen verantwortlich.

T2-gewichtete und FLAIR-Magnetresonanztomographie-Bilder zeigen charakteristische hyperintense Läsionen der mittleren Kleinhirnstiele, des zerebellären und supratentoriellen Marklagers, die für die Diagnose wegweisend sind.

FMR1-Prämutationen treten in der männlichen Bevölkerung mit einer Frequenz von etwa 100:100000 auf. Die Penetranz der FMR1-Prämutation ist altersabhängig. Eine vollständige Penetranz besteht erst jenseits des 80. Lebensjahrs.

Diagnostik

- Magnetresonanztomographie des Kopfes
- Molekulargenetische Untersuchung

Therapie

Zur Therapie des FXTAS gibt es keine Studienergebnisse. Da der Tremor dem essentiellen Tremor ähnelt, kann eine symptomatische Therapie des Tremors wie beim essentiellen Tremor versucht werden (siehe Leitlinie Tremor).

Dominante Ataxien/spinozerebelläre Ataxien

Definition

Die autosomal-dominant vererbten zerebellären Ataxien (ADCA) werden nach genetischer Nomenklatur als spinozerebelläre Ataxien (SCA) bezeichnet. In den letzten Jahren wurden mehr als 25 genetische Subtypen nachgewiesen. Die vier häufigsten Subtypen (SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6, **Tab. 2**) machen in Mitteleuropa etwa 70% aller SCA-Krankheiten aus. Molekulargenetische Testuntersuchungen für SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 werden von zahlreichen humangenetischen Instituten angeboten. Je nach klinischer Symptomatik können nach Ausschluss dieser Subtypen noch weitere molekulargenetische Untersuchungen für seltenere SCAs durchgeführt werden. Neben den SCAs kommen dominant vererbte Ataxien im Rahmen der (in Deutschland bisher nicht beschriebenen) dentato-rubralen-pallido-luysianen Atrophie (DRPLA) und autosomal-dominant vererbter Prion-Krankheiten vor.

Dominante Ataxien können auch bei leerer Familienanamnese vorliegen. Dies gilt insbesondere für die spät beginnenden Formen wie die SCA6.

Eine umfassende und laufend aktualisierte Übersicht über Genetik und Klinik der SCAs findet sich im Internet: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia/domatax.html>.

Tabelle 2 Die vier häufigsten Subtypen der spinozerebelläre Ataxie (SCA)

	Mutation	Genprodukt	Klinischer Phänotyp
SCA1	Translatierte CAG-Repeat-Expansion	Ataxin-1	Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Neuropathie, Dysphagie
SCA2	Translatierte	Ataxin-2	Ataxie, langsame Sakkaden,

	Mutation	Genprodukt	Klinischer Phänotyp
	CAG-Repeat-Expansion		Neuropathie
SCA3	Translatierte CAG-Repeat-Expansion	Ataxin-3	Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Ophthalmoplegie, Neuropathie, Dystonie, Restless-Legs-Syndrom
SCA6	Translatierte CAG-Repeat-Expansion	Kalziumkanal-Untereinheit (CACNA1A)	Nahezu rein zerebelläre Ataxie

Diagnostik

- Magnetresonanztomographie des Kopfes
- Molekulargenetische Untersuchung (zunächst SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6; bei negativem Ergebnis je nach klinischer Symptomatik weitere molekulargenetische Untersuchungen)
- Elektrophysiologische Diagnostik, Okulographie und Neuropsychologie zur Krankheitscharakterisierung und Verlaufsbeurteilung

Im Einzelfall ist eine augenärztliche Untersuchung erforderlich.

Therapie

- Physiotherapie, Logopädie
- Symptomatische Therapie von Spastik, Basalganglien-Symptomatik, Crampi, Dysästhesien, Restless-Legs-Syndrom
- Eine medikamentöse Therapie der Ataxie ist nicht möglich.

Episodische Ataxien

Definition

Die episodischen Ataxien sind autosomal-dominant vererbte Krankheiten, die durch kurze Episoden von Ataxie charakterisiert sind. Die episodische Ataxie Typ 1 (EA-1) ist auf Mutationen in einem Kaliumkanal-Gen zurückzuführen. Sie ist durch Episoden mit einer Dauer von Sekunden bis Minuten gekennzeichnet, die durch Schreck oder körperliche Anstrengung provozierbar sind und im Laufe des Lebens an Häufigkeit abnehmen. Zwischen den Attacken können Myokymien der Gesichts- und Handmuskulatur auftreten.

Ursache der episodischen Ataxie Typ 2 (EA-2) sind Mutationen in einem Gen für einen Kalziumkanal. Die EA-2 zeichnet sich durch längere ataktische Perioden von 15 Minuten bis zu mehreren Tagen aus. Auslöser sind Stress und körperliche Betätigung. Häufig werden die Attacken von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht zusätzlich eine Migräne, in wenigen Fällen eine Epilepsie. Zwischen den Attacken findet sich häufig bei älteren Patienten ein leichtes, langsam progredientes zerebelläres Syndrom.

Diagnostik

- Molekulargenetische Diagnostik
- Oberflächen-EMG der Handmuskulatur (spontane repetitive Entladungen bei EA-1)

Therapie

- Vermeidung von Provokationsfaktoren, Alkohol und Nikotin, evtl. Stressmanagement und Entspannungstechniken

Belegt durch überzeugende Einzelfallbeobachtungen und aufgrund der Kenntnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie wird eine Behandlung mit **Acetazolamid** (62,5– 700 mg/d p. o.) empfohlen (↔) (Griggs et al. 1978). Acetazolamid ist bei EA-2 deutlich wirksamer als bei EA-1. Formale Studien, die die Wirksamkeit von Acetazolamid belegen, sind wegen der Seltenheit der Krankheiten nicht durchgeführt worden.

Bei 3 Patienten mit EA-2 verhinderte **4-Aminopyridin** (3 × 5 mg/d p. o.) das Auftreten von Attacken (↔) (Strupp et al. 2004). Die Substanz ist in Deutschland nicht als Arzneimittel zugelassen.

Sporadische degenerative Ataxien des Erwachsenenalters und Multisystematrophie (MSA)

Definition

Sporadische degenerative Ataxien des Erwachsenenalters sind Krankheiten unklarer Ätiologie, die durch progressive Ataxie und einen Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter gekennzeichnet sind. Einem Teil der sporadischen Ataxien liegt eine Multisystematrophie (MSA) zugrunde. Die Diagnose einer sporadischen degenerativen Ataxie lässt sich nur nach sorgfältiger Suche nach hereditären und erworbenen Ataxien sowie einer sporadischen Prion-Krankheit stellen. Bis zu 20% aller Patienten mit sporadischer Ataxie mit Beginn im Erwachsenenalter und negativer, informativer Familienanamnese haben SCA-Mutationen, am häufigsten SCA6. Bei den sporadischen Ataxien, die auf eine MSA zurückzuführen sind, sind neben der Ataxie schweres autonomes Versagen und/oder ein Parkinson-Syndrom vorhanden (siehe Leitlinie Parkinson-Syndrome).

Diagnostik

- Schellong-Test, Restharn-Bestimmung mittels Ultraschall
- Basislabor
- Magnetresonanztomographie des Kopfes

Therapie

- Physiotherapie, Logopädie

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

Alkoholische Kleinhirndegeneration

Definition

Die alkoholische Kleinhirndegeneration ist eine Folge der chronischen Alkohol-Krankheit. Klinisch steht eine sich innerhalb weniger Wochen oder Monate entwickelnde Stand- und Gangataxie im

Vordergrund. Neben der toxischen Wirkung von Alkohol werden Folgen einer begleitenden Fehlernährung, insbesondere Vitamin B₁-/Thiamin-Mangel als Ursachen diskutiert. Nach Alkoholabstinenz stabilisiert oder bessert sich das Krankheitsbild.

Diagnostik

- Basislabor, zusätzlich: B-Vitamine einschließlich Vitamin B₁, Erythrozytenenzym-Transketolase, CDT (carbohydrate deficient transferrin)
- Magnetresonanztomographie des Kopfes
- Neurographie

Im Einzelfall sind weitergehende Untersuchungen zur Abklärung anderer Alkohol-Organschäden erforderlich.

Therapie

- Alkoholabstinenz und Behandlung der Alkohol-Krankheit
- Unter der Annahme, dass ein Vitamin B₁-/Thiamin-Mangel pathogenetisch eine wesentliche Rolle spielt, initial unverzügliche Substitution von Vitamin B₁/Thiamin (initial 50 mg i. v. und 50 mg i. m., gefolgt von 50 mg i. m./d, bis eine normale Ernährung gewährleistet ist, danach 100 mg/d p. o. und Multivitaminpräparat). Kontrollierte Studien an einem größeren Patientenkollektiv zur optimalen Dosierung und Zufuhrweg, zur Therapiedauer und Wirksamkeit der Vitamin B₁-/Thiamin-Therapie liegen nicht vor.
- Ausgewogene Ernährung
- Physiotherapie

Paraneoplastische Kleinhirndegeneration

Definition

Bei der paraneoplastischen Kleinhirndegeneration (PCD) handelt es sich um eine mit bösartigen Tumoren assoziierte Autoimmunkrankheit, die vor allem beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und bei malignen Lymphomen auftritt. Im Gegensatz zur PCD betrifft die paraneoplastische Enzephalomyelitis/sensorische Neuronopathie (PEM/SN) multiple Regionen des Zentralnervensystems, die Hinterwurzelganglien und das autonome Nervensystem. Bei 20% der Patienten mit PEM/SN ist Ataxie das Hauptsymptom. Bei mehr als 50% aller Patienten mit PCD können im Serum und Liquor Antikörper nachgewiesen werden, die mit vom Nervensystem und vom Tumor exprimierten Antigenen reagieren. Anti-Hu-Antikörper finden sich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, anti-Yo bei gynäkologischen Tumoren, anti-Ri beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und gynäkologischen Tumoren und anti-Tr beim Morbus Hodgkin. Ein Fehlen der Antikörper schließt eine PCD oder PEM/SN nicht aus (siehe Leitlinien Paraneoplastische Syndrome).

Die sich meist subakut entwickelnde Krankheit ist durch eine Stand-, Gang- und Extremitätenataxie, häufig auch durch Dysarthrie und Okulomotorikstörungen gekennzeichnet. In etwa 60% der Fälle tritt die neurologische Symptomatik vor Entdeckung des Tumors auf. Eine Kleinhirnatrophie entwickelt sich meist verzögert und ist bei Auftreten der neurologischen Symptome noch nicht vorhanden. Die neurologische Symptomatik ist meist schwer und persistierend.

Diagnostik

- Magnetresonanztomographie

- Basislabor, zusätzlich onkoneuronale Antikörper im Serum (siehe Leitlinien Paraneoplastische Syndrome)
- Liquoruntersuchung
- Tumorsuche mit Thorax- und Abdomen-CT, gynäkologischer Untersuchung mit Mammographie bei Frauen, urologischer Untersuchung bei Männern

Bei negativem Ergebnis und weiterhin bestehendem Verdacht auf eine paraneoplastische Genese der Symptomatik Wiederholung der Tumorsuche in halbjährlichem Abstand über mindestens 3 Jahre.

Im Einzelfall nützlich

- Erweiterte Tumorsuche mit endoskopischer Untersuchung des Magen-Darm-Trakts, Knochenmarkbiopsie, Ganzkörper-FDG-PET
- Bei Frauen mit anti-Yo-Antikörpern ohne Tumornachweis explorative Laparoskopie

Therapie

- Behandlung der zugrunde liegenden Tumorkrankheit. Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass eine erfolgreiche Behandlung der Tumorkrankheit einen günstigen Einfluss auf die Schwere der neurologischen Symptomatik hat (Candler et al. 2004). Über Erfolge frühzeitig eingeleiteter Behandlungen mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunsuppressiva ist anekdotisch berichtet worden; wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit gibt es nicht (siehe Leitlinien Paraneoplastische Syndrome).
- Physiotherapie, Logopädie

Expertengruppe

PD Dr. Michael Abele, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Georg Auburger, Neurologische Universitätsklinik Frankfurt

PD Dr. Sylvia Bösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck

Prof. Dr. Jean-Marc Burgunder, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital Bern

Prof. Dr. Katrin Bürk, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Prof. Dr. Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Alfred Kohlschütter, Kinderklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Ludger Schöls, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Jörg Schulz, Neurologische Universitätsklinik Göttingen

Prof. Dr. Dagmar Timmann-Braun, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen

Federführend: *Prof. Dr. Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn*

E-Mail: klockgether@uni-bonn.de

Die Konsensbildung erfolgte mit Hilfe eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Literatur

Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. N Engl J Med 1984;311:1649– 1652.

- Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1411– 1415.
- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007a;6: 878– 886.
- Di Prospero N, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KH, Taylor JP. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2007b; 64:803– 808.
- Gibberd FB, Billimoria JD, Goldman JM, et al. Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1985;72: 1– 17.
- Griggs RC, Moxley RT, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978;28: 1259– 1264.
- Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC. Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:614– 617.
- Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005; 62:621– 626.
- Kohlschütter A. Abetalipoproteinemia. In: Klockgether T, ed. *Handbook of ataxia disorders*. New York: M. Dekker, 2000:205– 21.
- Le Ber I, Dubourg O, Benoist JF, et al. Muscle coenzyme Q 10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1. *Neurology* 2007; 68:295– 297.
- Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1676– 1679.
- Martinello F, Fardin P, Ottina M, et al. Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia. *J Neurol Sci* 1998; 156:177– 179.
- Peynet J, Laurent A, De Liege P, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: treatments with simvastatin, lovastatin, and chenodeoxycholic acid in 3 sibs. *Neurology* 1991;41:434– 436.
- Quinzii CM, Kattah AG, Naini A, et al. Coenzyme Q deficiency and cerebellar ataxia associated with an aprataxin mutation. *Neurology* 2005;64:539– 541.
- Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, Glasauer S, Brandt T. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004;62:1623– 1625.