

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Ataxien des Erwachsenenalters



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Thomas Klockgether, Bonn

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 8. Februar 2018

Online auf www.dgn.org seit: 3. Juli 2018

Gültig bis: 7. Februar 2023

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

Zitierhinweis

Klockgether T. et al., Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

klockgether@uni-bonn.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Die ursächlichen Genmutationen einer zunehmenden Zahl genetischer Ataxien wurden gefunden.
- [In einer zwölfmonatigen, randomisierten, kontrollierten Studie an Patienten mit Friedreich-Ataxie (FRDA) oder spinocerebellären Ataxien (SCA) führten 2 x 50 mg Riluzol, verglichen mit Placebo, zu einem höheren Anteil von Patienten mit einem gebesserten Ataxie-Score.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Für die Diagnosestellung spielen Anamnese, 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.
- [Regelmäßige Physiotherapie mit aktiven, koordinationsfördernden Übungen stellt die Basistherapie für alle Formen von Ataxie dar.
- [Bei FRDA und SCA ist ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Riluzol vertretbar.
- [Für mehrere seltene 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.
- [Acetazolamid und 4-Aminopyridin können Attacken bei episodischen Ataxien (EA) verhindern.
- [Einzelne neurologische Zusatzsymptome bei SCA und Multisystematrophie (MSA) sind mit medikamentösen und nicht medikamentösen Maßnahmen behandelbar.
- [Bei alkoholischer Kleinhirndegeneration (ACD) sind Alkoholabstinenz, Vitaminsubstitution und Behandlung der Alkoholkrankheit indiziert.

Inhalt

1	Einführung	6
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	6
1.2	Ziele der Leitlinie	6
1.3	Patientenzielgruppe	7
1.4	Versorgungsbereich	7
1.5	Adressaten der Leitlinie	7
1.6	Schlüsselwörter	7
2	Definition und Klassifikation	7
2.1	Begriffsdefinition	7
2.2	Klassifikation	7
3	Diagnostik	8
4	Therapie	9
4.1	Allgemeine medikamentöse Therapie	9
4.2	Therapie von Einzel- und Begleitsymptomen	9
4.3	Physiotherapie	10
5	Rezessive Ataxien	10
5.1	Diagnostisches Vorgehen	10
5.2	Friedreich-Ataxie (FRDA)	11
5.3	Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus	11
5.4	Ataxie mit Mutationen der Polymerase γ (POLG)	12
5.5	Seltene rezessive Ataxien mit verfügbaren rationalen Therapien	12
6	Spinozerebelläre Ataxien (SCA)	13
6.1	Definition und diagnostisches Vorgehen	13
6.2	Spezifische Diagnostik	14
6.3	Spezifische Therapie	14
7	Episodische Ataxien (EA)	14
7.1	Definition und diagnostisches Vorgehen	14
7.2	Spezifische Diagnostik	14
7.3	Spezifische Therapie	15
8	Fragiles X-assoziiertes Tremor/Ataxie-Syndrom (FXTAS)	15
8.1	Definition und diagnostische Kriterien	15
8.2	Spezifische Diagnostik	16
8.3	Spezifische Therapie	16
9	Erworbene Ataxien	16
9.1	Definition und diagnostisches Vorgehen	16
9.2	Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD)	17
9.3	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD)	17
9.4	Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörper-assoziierte Ataxie	19
10	Sporadische degenerative Ataxien	19
10.1	Definition und diagnostische Kriterien	19

10.2 Spezifische Diagnostik.....	20
10.3 Spezifische Therapie.....	20
11 Redaktionskomitee.....	20
12 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	21
13 Finanzierung der Leitlinie.....	22
14 Methodik der Leitlinienentwicklung.....	22
14.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	22
14.2 Verfahren zur Konsensfindung.....	23
15 Abkürzungen.....	24
16 Literatur.....	25
17 Anhang.....	28
17.1 Abbildung und Tabellen	28
17.2 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung.....	35

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 100 bis 200 geschätzt. Viele Ataxien sind derzeit nicht ursächlich behandelbar. Für einige, sehr seltene 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 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 Ärzten begrenzt. Auch nach einer Diagnosestellung ist die weitere Beratung und Führung der Patienten schwierig. Dies betrifft die genetische Beratung, 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, so dass 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 Patienten mit Ataxie.

1.3 Patientenzielgruppe

Zielgruppe der Leitlinie sind erwachsene Patienten mit einer Ataxie.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Adressaten der Leitlinie

Adressaten der Leitlinie sind Fachärzte für Neurologie, Fachärzte für Nervenheilkunde, Ärzte in Ausbildung zum Facharzt für Neurologie, Fachärzte für Humangenetik sowie 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

- [Genetische (erbliche) Ataxien
- [Erworbene 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. Einer exakten und umfassenden Familienanamnese kommt dabei ein besonderer Stellenwert zu, da vergleichbare Bewegungsstörungen bei Verwandten einen wichtigen Hinweis auf eine genetische Ataxie darstellen. Der nächste diagnostische Schritt ist in der Regel ein MRT des Gehirns. Auch wenn sich in den meisten Fällen bereits klinisch zwischen einer fokalen Kleinhirnerkrankung (Tumor, Abszess, Hirninfarkt, Hirnblutung, Multiple Sklerose) und einer Ataxie im hier definierten Sinn differenzieren lässt, ist eine definitive Unterscheidung nur durch MRT möglich. Bei einem Teil der Ataxien ist aufgrund der Klinik und des MRT bereits eine definitive Diagnose möglich (z.B. leptomenigeale Häm siderose). Bei vielen Ataxien ist die endgültige Diagnose nur durch Anwendung mehrerer biochemischer (Tabelle 2) und molekulargenetischer Tests möglich. Abhängig von der jeweiligen klinischen Konstellation, sollten die erforderlichen Labortests gezielt ausgewählt werden. Bei der Interpretation molekulargenetischer Befunde ist die genaue Kenntnis des neurologischen Phänotyps von entscheidender Bedeutung. Bei diesem Vorgehen gelten folgende Prinzipien:

- [Eine rezessive Ataxie ist bei Konsanguinität der Eltern oder ähnlicher Krankheit bei mindestens einem Geschwister 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 jedoch nicht aus.
- [Eine dominante vererbte SCA ist bei einer ähnlichen Krankheit bei einem Elternteil sehr wahrscheinlich. Sporadisches Auftreten schließt eine SCA jedoch nicht aus. Dominante Neumutationen beim Patienten oder reduzierte Penetranz bei einem Elternteil können dafür die Ursache sein. SCAs können in jedem Lebensalter beginnen, meist jedoch zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.
- [Eine EA ist bei paroxysmalem Auftreten der Ataxie wahrscheinlich.
- [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.
- [Erworbene Ataxien treten sporadisch und in jedem Lebensalter auf. Die Wahrscheinlichkeit einer erworbenen Ataxie steigt mit höherem Lebensalter.
- [Sporadische degenerative Ataxien kommen bei Krankheitsbeginn nach dem 30. Lebensjahr und Ausschluss genetischer und erworbener Ursachen in Frage. 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) diagnostiziert werden kann.

4 Therapie

4.1 Allgemeine medikamentöse Therapie

In einer achtwöchigen monozentrischen, kontrollierten Studie an insgesamt 38 Patienten mit unterschiedlichen Formen von Ataxie wurden positive Effekte von 2 x 50 mg/Tag oral Riluzol beschrieben (Ristori et al. 2010). In einer zwölfmonatigen, an drei Zentren durchgeführten Nachfolgestudie an 55 Patienten mit FRDA oder einer SCA war der Anteil der Patienten mit einer Besserung des Ataxie-Scores in der Verum-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Ob die berichtete Besserung klinisch relevant ist, bleibt unklar (Romano et al. 2015). In einer einwöchigen offenen Studie an 13 Patienten mit degenerativen Ataxien besserte Acetyl-DL-Leucin (5 g/Tag) die Ataxie (Strupp et al. 2013). Dies konnte in einer nachfolgenden, ebenfalls offenen Studie an zehn Patienten jedoch nicht bestätigt werden (Pelz et al. 2015). Die Ergebnisse einer nachfolgenden randomisierten, kontrollierten Studie sind noch nicht bekannt. In zahlreichen anderen, meist an wenigen Patienten mit unterschiedlichen Formen von Ataxie durchgeführten Studien ergab sich keine Evidenz für die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen (Revueletta & Wilms 2010).

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 auf die erhöhte Anfälligkeit von Ataxie-Patienten gegenüber Nebenwirkungen zu achten. Im Einzelnen sind folgende Symptomkomplexe zu beachten:

- [Eine etablierte Pharmakotherapie des zerebellären Tremors gibt es nicht. In einem pragmatischen Ansatz können Propranolol, Carbamazepin, Topiramaten und Clonazepam eingesetzt werden. Bei allen diesen Medikamenten besteht das Risiko einer Verschlechterung der Ataxie (siehe Leitlinie Tremor, AWMF-Register-Nr. 030-011).
- [Störungen der Okulomotorik (Downbeatnystagmus: 4-Aminopyridin, 3,4-Diaminopyridin, Baclofen, Gabapentin, Chlorzoxazon; Doppelbilder: Prismenbrille).
- [Zentrale Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom: L-Dopa, Dopaminrezeptor-Agonisten, Amantadin; Dystonie: Botulinumtoxin, Anticholinergika; Restless-Legs-Syndrom: L-Dopa, Dopaminrezeptor-Agonisten; Spastik: Baclofen, Tizanidin, Tolperison).
- [Autonome Symptome (Dranginkontinenz: Tolterodin, Oxybutynin; Orthostatische Hypotonie: physikalische Maßnahmen, Fludrocortison, Midodrin; REM-Schlaf-Verhaltensstörung: Clonazepam).
- [Peripher-neurologische Symptome (Schmerzen: Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin; Muskelkrämpfe: Magnesium, Chinin).

4.3 Physiotherapie

Ataxie-Patienten sollten regelmäßig Physiotherapie mit Schwerpunkt auf aktive, die Koordination fördernde Übungen erhalten und zur täglichen selbstständigen Durchführung entsprechender Übungen zu Hause angehalten werden. Intensives vierwöchiges Koordinationstraining führte in einer nicht kontrollierten Studie an 16 Patienten mit degenerativen Ataxien zu einer mindestens ein Jahr anhaltenden, klinisch relevanten Besserung (Ilg et al. 2009; Ilg et al. 2010). Aktive, koordinationsfördernde Übungen können zusätzlich auch mittels sog. Exergames (ganzkörperkontrollierte Videospiele) durchgeführt werden. Hier wurde im Rahmen nicht kontrollierter Studien an jeweils zehn Patienten mit degenerativen Ataxien eine Wirksamkeit für leicht- bis mittelgradige und fortgeschrittene Krankheitsstadien gezeigt (Ilg et al. 2012; Schatton et al. 2017).

5 Rezessive Ataxien

5.1 Diagnostisches Vorgehen

Derzeit sind mehr als 40 rezessive Ataxien bekannt (Tabelle 3) (Beaudin et al. 2017). Die häufigste rezessive Ataxie in der kaukasischen Bevölkerung ist die FRDA. Bei klinischem Verdacht erfolgt die Diagnosesicherung über den molekulargenetischen Nachweis der ursächlichen Repeatmutation.

Die Kombination von Spastik und Ataxie kann auf eine autosomal rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS) oder eine hereditäre spastische Paraplegie 7 (SPG7) hindeuten, das Syndrom der sensiblen ataktischen Neuropathie mit Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO) auf zugrunde liegende Mutationen der Polymerase γ (POLG) und 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.

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

Wenn der klinische Phänotyp und die biochemischen Laborparameter keinen Hinweis auf die Diagnose erbringen, sollten eine Genpanel-Untersuchung oder eine Exomsequenzierung erfolgen. Durch diese Methoden lässt sich nicht die der FRDA zugrunde liegende GAA-Repeat-Expansion nachweisen.

5.2 Friedreich-Ataxie (FRDA)

5.2.1 Definition

Die FRDA wird überwiegend durch eine GAA-Repeat-Expansion im Intron 1 des FXN-Gens verursacht. Punktmutationen sind selten (ca. 1 %), aber nur in Kombination mit einer GAA-Repeat-Expansion auf dem 2. Allel. FRDA ist durch eine vorwiegend afferente Ataxie mit sensibler Neuropathie und eine Pyramidenbahnstörung gekennzeichnet.

5.2.2 Spezifische Diagnostik

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

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

Neurographie (vorwiegend axonale, sensible Polyneuropathie)

Evozierte Potenziale

5.2.3 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.

Eine antioxidative Therapie mit Idebenone hatte in zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien in einer Dosis bis zu 45 mg/kg/Tag oral bei jugendlichen und erwachsenen FRDA-Patienten über eine Behandlungsdauer von sechs bzw. zwölf Monaten keine Wirkung auf die Ataxie oder die Kardiomyopathie (Lynch et al. 2010). Eine spezifische Therapie steht somit für die FRDA weiterhin nicht zur Verfügung.

Ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Riluzol (2 x 50 mg/Tag oral) ist vertretbar.

5.3 Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus

5.3.1 Definition

AT, AOA1 und AOA2 gehören zur Gruppe der Ataxien mit gestörtem DNA-Reparaturmechanismus. Die Diagnose kann durch Mutationsnachweis in den verantwortlichen Genen (AT: *ATM*; AOA1: *APTX*; AOA2: *STX*) gesichert werden.

α -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 Malignom-Risiko insbesondere für 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.

5.3.2 Spezifische Diagnostik

Labor: α -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.

5.3.3 Spezifische Therapie

Bei AT sollte im Rahmen von onkologischen Therapien keine Strahlenbehandlung stattfinden. Erforderliche Chemotherapie muss adaptiert werden.

Bei rezidivierenden Infekten bei AT kann eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen erfolgen. Auf ein erhöhtes Risiko allergischer Reaktionen bei IgA-Mangel ist zu achten.

5.4 Ataxie mit Mutationen der Polymerase γ (POLG)

5.4.1 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. Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch.

5.4.2 Spezifische Diagnostik

Labor: Leberwerte (Nachweis eines möglichen Leberparenchymschadens)

Neurographie (sensible axonale Polyuropathie)

5.4.3 Spezifische Therapie

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

5.5 Seltene 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/d (Lee & Hegele 2014)
- [Refsum-Krankheit: phytansäurearme Diät, Lipapherese (Gibberd et al. 1985; Harari et al. 1991)
- [CTX: Chenodeoxycholsäure 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)

6 Spinozerebelläre Ataxien (SCA)

6.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Derzeit sind mehr als 40 dominant vererbte SCAs, bekannt (Durr 2010). Die vier häufigsten Subtypen, SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6, machen in Mitteleuropa mehr als die Hälfte aller SCAs aus. Ihnen liegen translatierte CAG-Repeat-Expansionen zugrunde. Bei etwa 15 % der Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie lässt sich trotz negativer Familienanamnese eine Genmutation, am häufigsten SCA6, nachweisen (Schöls et al. 2000; Abele et al. 2002; Wardle et al. 2009).

Die SCAs manifestieren sich üblicherweise zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr mit allmählich progredienter zerebellärer Ataxie, die entweder allein oder in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen wie Parkinson-Syndrom, Dystonie, Spastik, Schluckstörung, Sakkadenverlangsamung, Ophthalmoplegie, Neuropathie, autonome Dysfunktion oder kognitive Störung auftritt (Jacobi et al. 2015).

Bei Verdacht auf Vorliegen einer SCA sollten zunächst molekulargenetische Testuntersuchungen für SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 durchgeführt werden. Bei negativem Ergebnis können bei der Auswahl weiterer molekulargenetischer Tests typische klinische Zeichen wegweisend sein, z.B. Visusverlust bei SCA7, kognitive und psychiatrische Störungen bei SCA17, prominenter Aktionstremor bei SCA12 sowie mehrheitlich juveniler Beginn (< 25. Lebensjahr) bei SCA13, SCA27 und SCA28. Epileptische Anfälle finden sich bei einem Teil der Patienten mit SCA10 und SCA13. Nach vorliegenden Daten sind von den selteneren Subtypen in Deutschland v.a. SCA5, SCA14 und SCA15 (alle gering progrediente Ataxie), SCA17 (progrediente Ataxie, Chorea und kognitiver Abbau) und SCA28 (gering progrediente Ataxie mit juvenilem Beginn, Ophthalmoplegie) relevant. Neben den SCAs kommen dominant vererbte Ataxien auch bei der dentato-rubralen-pallido-luysischen Atrophie (DRPLA) sowie bei autosomal-dominant erblichen Prion-Krankheiten vor.

Wenn der klinische Phänotyp und die Untersuchung der Repeatmutationen keinen Hinweis auf die Diagnose erbringen, sollten eine Genpanel-Untersuchung oder eine Exomsequenzierung erfolgen.

6.2 Spezifische Diagnostik

Neurographie (Polyneuropathie)
Evozierte Potenziale

6.3 Spezifische Therapie

Ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Riluzol (2 x 50 mg/Tag oral) ist vertretbar.

7 Episodische Ataxien (EA)

7.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Klinisches Kennzeichen der EAs ist das paroxysmale Auftreten von Ataxie. Die Abgrenzung von anderen paroxysmalen Erkrankungen kann schwierig sein, da die Ataxie nicht selten von Migräne, Tinnitus, Vertigo, Anfällen oder (Halbseiten-)Lähmungen begleitet ist. Im neurologischen Untersuchungsbefund stehen zerebelläre Symptome im Vordergrund (Stand- und Gangataxie, Extremitätenataxie, Dysarthrie, Okulomotorikstörungen). EAs beginnen meist im Kindes- oder Jugendalter. Der Erbgang der EAs ist autosomal-dominant; eine negative Familienanamnese ist jedoch aufgrund von unvollständiger Penetranz oder Spontanmutationen möglich. Derzeit sind neun verschiedene EAs bekannt. Am häufigsten sind EA1 und EA2.

EA1 (KCNA 1; Kaliumkanal-Erkrankung): Beginn in der frühen Kindheit mit kurzen, durch Schreck, abrupte Bewegungen oder körperliche Anstrengung provozierbaren Episoden. Die Episoden dauern von Sekunden bis Minuten und nehmen im Laufe des Lebens an Häufigkeit ab. Zwischen den Attacken sind Myokymien der Gesichts- und Handmuskulatur typisch.

EA2 (CACNA1A; Kalziumkanal-Erkrankung): Der Beginn variiert zwischen dem 2. und 20. Lebensjahr. Die ataktischen Episoden dauern von 15 Minuten bis zu mehreren Tagen und damit länger als bei der EA1. Auslöser sind Stress und körperliche Betätigung. Die Episoden sind oft von Paresen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Migräne ist eine häufige Begleiterkrankung, selten auch eine Epilepsie. Interiktal haben fast alle Patienten einen Blickrichtungsnystagmus. Ein Teil der Patienten entwickelt eine persistierende oder langsam zunehmende Ataxie.

Die Diagnose lässt sich durch molekulargenetische Untersuchung des betroffenen Gens stellen. Wenn die Untersuchung von Einzelgenen zu keiner Diagnose führt, sollte eine Genpanel-Untersuchung oder eine Exomsequenzierung erfolgen.

7.2 Spezifische Diagnostik

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

7.3 Spezifische Therapie

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

Acetazolamid ist das Medikament der ersten Wahl, beginnend mit 125 mg/Tag oral, endgültige Dosis 500–700 mg/Tag (Griggs et al. 1978). Kaliumsubstitution. Bei EA2 besser als bei EA1 wirksam.

Bei EA 2 ist 4-Aminopyridin eine Alternative (3 x 5 mg/d) (Strupp et al. 2011). 4-Aminopyridin ist in retardierter Form zur Behandlung von Gangstörungen bei Multipler Sklerose zugelassen. Herzrhythmusstörungen und eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit (EEG) sind vor der Gabe auszuschließen. Die Gabe erfolgt als individueller Heilversuch.

Weiterhin wird Carbamazepin eingesetzt. Die Dosierung erfolgt wie bei Epilepsie.

8 Fragiles X-assoziiertes Tremor/Ataxie-Syndrom (FXTAS)

8.1 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 FXTAS, AWMF-Register-Nr. 078-007). Eine genetische Beratung der Familie wird wegen des Risikos für eine mentale Retardierung bei Kindern dringend empfohlen.

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, so dass 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).

8.2 Spezifische Diagnostik

Neurographie (Polyneuropathie)

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

8.3 Spezifische Therapie

Therapiestudien zur Behandlung des FXTAS sind bislang nicht publiziert. Eine Befragung von Patienten legt nahe, dass FXTAS-Patienten von Medikamenten profitieren können, die zur symptomatischen Behandlung von Tremor und Parkinson-Syndrom eingesetzt werden (Hall et al. 2006). Außerdem wurde in Einzelfallstudien über positive Effekte von thalamischer Tiefenhirnstimulation auf den Tremor berichtet (Weiss et al. 2015).

9 Erworbene Ataxien

9.1 Definition und diagnostisches Vorgehen

Erworbene Ataxien sind sporadische Krankheiten, die in jedem Alter auftreten können, mit höherem Alter aber wahrscheinlicher werden. In vielen Fällen lässt sich die Diagnose aufgrund der Anamnese, des klinischen Bilds und der MRT stellen. Die häufigste Ursache einer toxischen Kleinhirnschädigung ist chronischer Alkoholabusus. Eine Reihe von Medikamenten (Lithium, Phenytoin, antineoplastische Medikamente), illegale Drogen (Kokain, Heroin) und Umweltgifte (Schwermetalle, Lösungsmittel) können ebenfalls zu chronischer Ataxie führen (Manto 2012). Ein Beispiel einer Ataxie, deren Diagnose sich aufgrund typischer MRT-Veränderungen stellen lässt, ist die leptomeningeale Hämosiderose (Klockgether 2010). Wenn klinisch und durch MRT keine Diagnose möglich ist, sind folgende biochemische Laboruntersuchungen erforderlich: Routinelabor, Vitamin B1, Vitamin B12, Methylmalonsäure, Vitamin E, Carbonyl-defizientes Transferrin (CDT), HIV-Serologie, Lues-Serologie, Schilddrüsenwerte, Schilddrüsen-Autoantikörper, onkoneurale Antikörper, GAD-Antikörper (Tabelle 2). Bei unklarer Ursache sollte auch eine Liquor-Untersuchung durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD) muss eine umfassende Tumorsuche erfolgen.

9.2 Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD)

9.2.1 Definition

ACD ist eine Folge von chronischer Alkoholkrankheit. Klinisch stehen eine 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.

9.2.2 Spezifische Diagnostik

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

Neurographie

Im Einzelfall erforderlich: weitergehende Untersuchungen zur Abklärung anderer alkoholbedingter Organschäden

9.2.3 Spezifische Therapie

Alkoholabstinenz und Behandlung der Alkoholkrankheit.

Unverzögliche Substitution von Vitamin B1/Thiamin: initial 50 mg i.v. und 50 mg i.m., gefolgt von 50 mg i.m./Tag, bis eine normale Ernährung gewährleistet ist, danach 100 mg/Tag p.o. und Multivitaminpräparat. Es gibt keine kontrollierten Studien zur optimalen Dosierung, Art der Applikation oder Dauer der Thiamin-Gabe. Die initial parenterale Gabe ist vor allem bei Patienten mit akutem oder subakutem Verlauf sinnvoll, während bei Patienten mit chronischer Ataxie ausschließlich oral substituiert werden kann.

Ausgewogene Ernährung.

9.3 Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD)

9.3.1 Definition

Bei PCD handelt es sich um eine mit bösartigen Tumoren assoziierte Autoimmunkrankheit, die v.a. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und malignen Lymphomen auftritt. Paraneoplastische Enzephalomyelitis (PEM) ist ein anderes paraneoplastisches Syndrom, bei dem Ataxie als Leitsymptom auftreten kann. Im Gegensatz zur PCD betrifft PEM multiple Regionen des zentralen Nervensystems, Hinterwurzelganglien (sensorische Neuronopathie, SN) und autonome Nerven.

Die sich meist subakut entwickelnde Krankheit ist durch eine Stand-, Gang- und Extremitätenataxie, häufig auch durch Dysarthrie und Okulomotorikstörungen gekennzeichnet.

Die Ataxie schreitet zumeist innerhalb von Wochen bis Monaten zu schwerer Behinderung fort und ist persistierend. Über Remissionen wurde fast nur bei Patienten mit PCD im Rahmen eines Hodgkin-Lymphoms berichtet.

Bei Patienten mit PCD und kleinzelligem Bronchialkarzinom findet sich in etwa 16 % der Fälle zusätzlich ein Lambert-Eaton-Syndrom (anti-VGCC), bei Patienten mit anti-Ri-(ANNA-2) häufig zusätzlich ein Opsoklonus bzw. Oszillopsien.

Entscheidend für die Diagnose ist der Nachweis eines malignen Tumors. 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 Symptomatik noch nicht vorhanden. 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-(ANNA-1) und ZIC4-Antikörper finden sich beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, anti-Yo (PCA-1) bei gynäkologischen Tumoren, anti-Ri beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und gynäkologischen Tumoren und anti-Tr (DNER) beim M. Hodgkin. Fehlen der Antikörper schließt eine PCD oder PEM/SN nicht aus (siehe Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“).

9.3.2 Spezifische Diagnostik

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

Onkoneurale Antikörper im Serum (siehe Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“).

Liquor (initial häufig leichte lymphozytäre Pleozytose und mäßige Eiweißvermehrung), zusätzlich onkoneurale Antikörper.

Tumorsuche mit Thorax- und Abdomen-CT, gynäkologischer Untersuchung mit Mammographie bei Frauen, urologischer Untersuchung bei Männern (Hodentumoren).

Im Einzelfall nützlich:

Erweiterte Tumorsuche mit endoskopischer Untersuchung des Magen-Darm-Trakts, Knochenmarksbiopsie, Mamma-MRT, Ganzkörper-FDG-PET.

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

9.3.3 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). Wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit gibt es nicht (siehe Leitlinie „Paraneoplastische Syndrome“).

9.4 Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörper-assoziierte Ataxie

9.4.1 Definition

Neben der PCD gibt es noch weitere autoimmune Ataxien. Innerhalb dieser heterogenen und bisher unzureichend definierten Krankheitsgruppe stellt die GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie eine definierte Entität dar. GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie kann einen subakuten oder chronisch progredienten Verlauf haben. Im Serum finden sich hochtitrige GAD-Antikörper, im Liquor eine intrathekale Synthese von GAD-Antikörpern. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Häufig besteht zusätzlich insulinpflichtiger Diabetes mellitus.

9.4.2 Spezifische Diagnostik

GAD-Antikörper im Serum

Liquor (intrathekale Synthese von GAD-Antikörpern)

Tumorsuche mit Thorax- und Abdomen-CT, gynäkologischer Untersuchung mit Mammographie bei Frauen, urologischer Untersuchung bei Männern (Hodentumoren).

9.4.3 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 (Arino et al. 2014).

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. Eine klinisch wahrscheinliche MSA-C lässt sich aufgrund der folgenden Kriterien stellen [Gilman et al. 2008]:

- [sporadische, progressive im Erwachsenenalter beginnende Krankheit
- [autonomes Versagen mit Urininkontinenz (Unfähigkeit, die Blasenentleerung zu kontrollieren, verbunden mit erektiler Dysfunktion bei Männern) oder orthostatischer Abfall des Blutdrucks innerhalb von drei Minuten nach dem Aufstehen von mindestens 30 mmHg systolisch oder 15 mm Hg diastolisch
- [zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Störung der Okulomotorik).

Da sich das autonome Versagen häufig erst im Krankheitsverlauf manifestiert, lässt sich die Diagnose einer MSA-C häufig erst nach wiederholten klinischen Untersuchungen stellen. Es ist daher bei den meisten Patienten erforderlich, zunächst erworbene Ataxien und spät beginnende genetische Ataxien, z.B. FRDA, POLG, SCA6 oder FXTAS, auszuschließen. Patienten mit spät beginnender sporadischer Ataxie, bei denen keine erworbene oder genetische Ursache gefunden wurde und die Kriterien einer MSA-C nicht erfüllt sind, werden als Patienten mit sporadischer, im Erwachsenenalter beginnender Ataxie unklarer Ätiologie (SAOA) diagnostiziert (Abele et al. 2006). SAOA hat einen deutlich langsameren Krankheitsverlauf als MSA-C (Giordano et al. 2017).

10.2 Spezifische Diagnostik

Schellong-Test

Restharnbestimmung mittels Ultraschall

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 Redaktionskomitee

Georg Auburger, Neurologische Universitätsklinik Frankfurt

Eugen Boltshauser, Zürich, Schweiz (Gesellschaft für Neuropädiatrie)

Jean-Marc Burgunder, Neurozentrum Siloah, Gümligen, Schweiz

Heike Jacobi, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Tanja Schmitz-Hübsch, Klinik für Neurologie, Charité Berlin

Ludger Schöls, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen

Marina Stüber, Malborn (Deutsche Heredoataxie-Gesellschaft)

Matthis Synofzik, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen

Dagmar Timmann-Braun, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen

Für die schweizerische Fachgesellschaft:

Hüseyin Duyar, Neuroliestal, Liestal, Schweiz

Für die österreichische Fachgesellschaft:

Sylvia Bösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich

Federführend:

Prof. Dr. T. Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Tel.: +49 228 28715736
E-Mail: klockgether@uni-bonn.de

12 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 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 an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht werden. Eine Selbsteinschätzung fand nicht mehr statt.

Alle Interessenerklärungen wurden geprüft und durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

Bewertungskriterien

Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen **vorliegenden thematischen Bezug**, die **absolute Höhe der Bezüge** sowie die **Art und die Intensität der Beziehung** geprüft:

- [Gutachter/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- [Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- [Vorträge
- [Autoren- oder Koautorenschaft
- [Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien
- [Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- [Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher u. klinischer Tätigkeiten)

Interessenkonflikte können nach AWMF-Regularien als *keine, gering, moderat, hoch* eingeschätzt werden.

50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Bewertungen der dargelegten Interessen

Bei allen Mitgliedern des Redaktionskomitees liegen keine Interessenkonflikte oder nur geringfügige Interessen vor, die keine Regulierungsmaßnahmen erfordern.

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 sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe Anhang) aufgeführt.

13 Finanzierung der Leitlinie

Für eine Finanzierung der Leitlinie standen keine Mittel zur Verfügung.

14 Methodik der Leitlinienentwicklung

14.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe setzte sich aus folgenden Vertretern der deutschen Neurologie zusammen: Georg Auburger, Neurologische Universitätsklinik Frankfurt; Heike Jacobi, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg; Thomas Klockgether, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen; Tanja Schmitz-Hübsch, Klinik für Neurologie, Charité Berlin; Ludger Schöls, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen; Matthis Synofzik, Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen; Dagmar Timmann-Braun, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen.

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

Als Vertreter der österreichischen und Schweizer Neurologie waren Sylvia Bösch, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck, Österreich; Hüseyin Duyar, Neurolietal, Liestal, Schweiz, und Jean-Marc Burgunder, Neurozentrum Siloah, Gümligen, Schweiz, beteiligt. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie benannte Eugen Boltshauser, Zürich, Schweiz, als Vertreter. Als Vertreter der Deutschen Heredoataxie-Gesellschaft, die die Interessen der Patienten vertritt, wirkte Marina Stüber, Malborn, mit.

14.2 Verfahren zur Konsensfindung

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

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

15 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 γ
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 7
SYNE1	Synaptic nuclear envelope protein 1
WE	Wernicke-Enzephalopathie

16 Literatur

- [Abele M, Burk K, Schols L et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 2002; 125: 961-968.
- [Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia (SAOA): A clinical, electrophysiological and imaging study. 2006.
- [Anheim M, Tranchant C, Koenig M. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 2012; 366: 636-646.
- [Arino H, Gresa-Arribas N, Blanco Y et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1009-1016.
- [Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M. Cerebellar disease associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: review. *J Neural Transm (Vienna)* 2017.
- [Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupre N. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. *Cerebellum Ataxias* 2017; 4: 3.
- [Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord* 2007; 22: 2018-30.
- [Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010; 9: 885-894.
- [Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-257.
- [Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001; 8: 477-481.
- [Gibberd FB, Billimoria JD, Goldman JM et al. Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 1-17.
- [Giordano I, Harmuth F, Jacobi H et al. Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. *Neurology* 2017; 89:1043-1049.
- [Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 212-230.
- [Griggs RC, Moxley RT, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978; 28: 1259-1264.
- [Hall DA, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Rice CD, Leehey MA. Symptomatic treatment in the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 1741-1744.
- [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.
- [Ilg W, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2239-2246.
- [Ilg W, Schatton C, Schicks J, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* 2012; 79: 2056-2060.

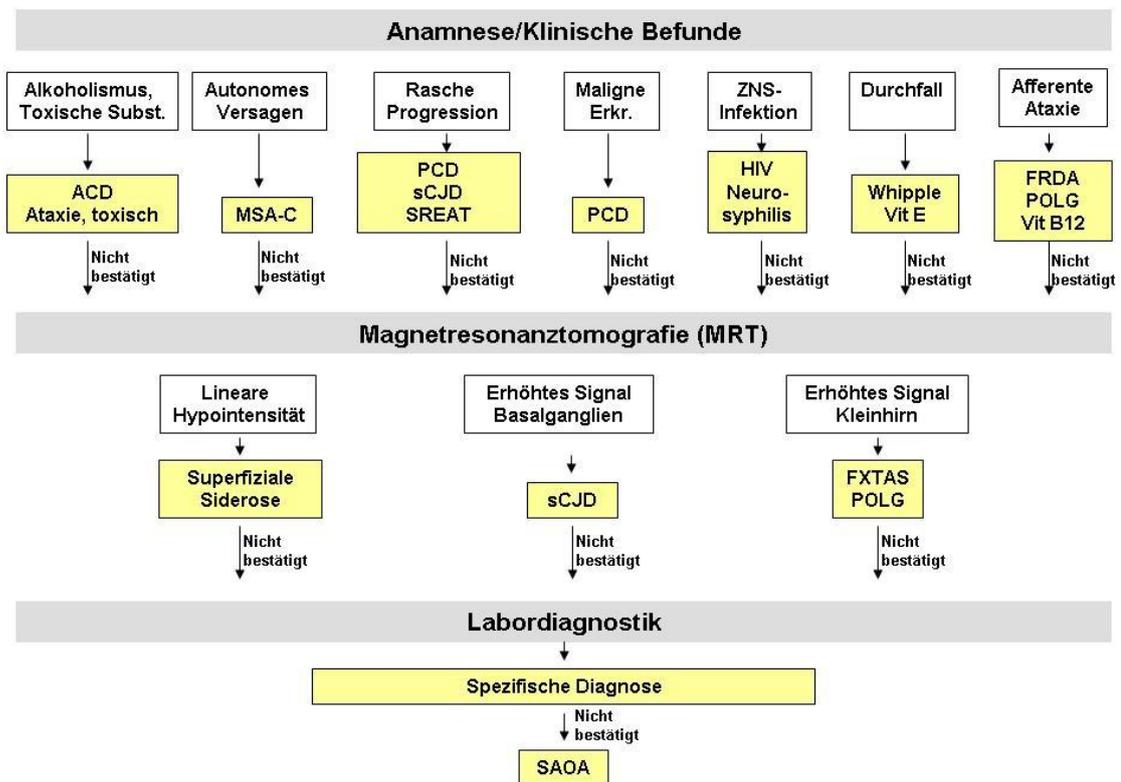
- [Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009; 73: 1823-1830.
- [Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1101-1108.
- [Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869-878.
- [Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94-104.
- [Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci* 1994; 125: 22-28.
- [Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 333-339.
- [Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010; 67: 941-947.
- [Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 201-213.
- [Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 179.
- [Patterson MC, Mengel E, Vanier MT et al. 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. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 65.
- [Pelz JO, Fricke C, Saur D, Classen J. Failure to confirm benefit of acetyl-DL-leucine in degenerative cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2015; 262: 1373-1375.
- [Revuelta GJ, Wilmot GR. Therapeutic interventions in the primary hereditary ataxias. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 257-273.
- [Ristori G, Romano S, Visconti A et al. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2010; 74: 839-845.
- [Romano S, Coarelli G, Marcotulli C et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 985-991.
- [Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-183.
- [Schatton C, Synofzik M, Fleszar Z, Giese MA, Schols L, Ilg W. Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: A rater-blinded, intra-individually controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 39: 80-84.
- [Schöls L, Szymanski S, Peters S et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; 107: 132-137.
- [Strupp M, Kalla R, Claassen J et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology* 2011; 77: 269-275.

- [Strupp M, Teufel J, Habs M et al. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol* 2013; 260: 2556-2561.
- [Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxias in Japan – a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197.
- [Wardle M, Majounie E, Muzaimi MB, Williams NM, Morris HR, Robertson NP. The genetic aetiology of late-onset chronic progressive cerebellar ataxia. A population-based study. *J Neurol* 2009; 256: 343-348.
- [Weiss D, Mielke C, Wachter T et al. Long-term outcome of deep brain stimulation in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 310-3.

17 Anhang

17.1 Abbildung und Tabellen

Abbildung Diagnostisches Vorgehen bei erworbenen Ataxien und sporadisch degenerativen Ataxien (Klockgether 2010)



Abkürzungen: ACD – Alkoholische Kleinhirndegeneration, FRDA – Friedreich-Ataxie, MRT – Magnetresonanztomographie, FXTAS – Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom, HIV – Humanes Immundefizienzvirus, MSA-C – Multisystematrophie vom zerebellären Typ, PCD – Paraneoplastische Kleinhirndegeneration, POLG – Ataxie mit Polymerase- γ -Mutationen, SCA – Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie (sporadic adult onset ataxia of unknown aetiology), sCJD – sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, SREAT – Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis.

Labordiagnostik: siehe Tabelle 2

Bei der Diagnosestellung muss berücksichtigt werden, dass auch genetische Ataxien sporadisch und im Erwachsenenalter auftreten können. In unklaren Fällen sollten daher auch die empfohlenen Laboruntersuchungen für rezessive Ataxien und spinozerebelläre Ataxien (SCA) durchgeführt werden.

Tabelle 1

Klassifikation der Ataxien des Erwachsenenalters

Klassifikation der Ataxien des Erwachsenenalters
<p>Autosomal rezessive Ataxien</p> <p>Friedreich-Ataxie (FRDA) andere autosomal rezessive Ataxien</p>
<p>Autosomal dominante Ataxien</p> <p>Spinocerebelläre Ataxien (SCA) Episodische Ataxien (EA)</p>
<p>X-chromosomal vererbte Ataxien</p> <p>Fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)</p>
<p>Erworbene Ataxien</p> <p>Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD) Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PCD) GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie andere erworbene Ataxien</p>
<p>Sporadische degenerative Ataxien</p> <p>Multisystematrophie, zerebellärer Typ (MSA-C) Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unbekannter Ätiologie (SAOA)</p>

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

Laborwert	Veränderung	Krankheit
GAD-Antikörper	↑	GAD-Antikörper-assoziierte Ataxie
HIV-Serologie	↑	HIV
Laktat	↑	Mitochondriale Ataxieformen
Lues-Serologie	↑	Neurolues
Methylmalonsäure	↑	Vitamin-B12-Hypovitaminose
Phytansäure	↑	Refsum-Krankheit
Onkoneurale Antikörper	↑	PCD
Oxysterole	↑	NPC
Schilddrüsen-Autoantikörper	↑	SREAT
Schilddrüsenwerte	↓	Hypothyreose
Vitamin B1	↓	ACD, WE
Vitamin B12	↓	Vitamin-B12-Hypovitaminose
Vitamin E	↓	ABL, AVED

Abkürzungen: ABL – Abetalipoproteinämie, ACD – Alkoholische Kleinhirndegeneration, AOA – Ataxie mit okulomotorischer Apraxie, AT – Ataxie-Teleangiektasie, CTX – Zerebrotendinöse Xanthomatose, NPC – Niemann-Pick-Typ-C-Krankheit, PCD – Paraneoplastische Kleinhirndegeneration, SREAT – Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyroiditis, WE – Wernicke-Enzephalopathie

Tabelle 3

Autosomal rezessive Ataxien (Fogel & Perlman 2007; Anheim et al. 2012)

Krankheit	Gen	Labortest	MRT	Beginn der Ataxie	Neurologische Symptome	Nicht neurologische Symptome
Abetalipoproteinämie	MTP	Vitamin E ↓↓ Cholesterin ↓↓ Akanthozyten Molekulargenetik	Keine höhergradige zerebelläre Atrophie	< 10. LJ	Afferente Ataxie	Diarrhoe Retinitis pigmentosa
Ataxie-Teleangiectasie (AT)	ATM	α-Fetoprotein ↑↑ Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie	< 10. LJ	Zerebelläre Ataxie Chorea Polyneuropathie Okulomotorische Apraxie	Kleinwuchs Infektanfälligkeit Malignome, bes. Lymphome und Leukämien Erhöhte Radiosensitivität Okuläre Teleangiectasien
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 (AOA1)	APX	Albumin ↓ Cholesterin ↑ Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie	meist < 10. LJ	Zerebelläre Ataxie Okulomotorische Apraxie Polyneuropathie	

Krankheit	Gen	Labortest	MRT	Beginn der Ataxie	Neurologische Symptome	Nicht neurologische Symptome
					Chorea Myokymie	
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 2 (AOA2)	STX	α -Fetoprotein \uparrow Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie	Meist 10.–20. LJ	Zerebelläre Ataxie Okulomotorische Apraxie Strabismus Polyneuropathie	
Ataxie mit primärem Vitamin-E-Mangel (AVED)	TTPA	Vitamin E $\downarrow\downarrow$ Molekulargenetik	keine höhergradige zerebelläre Atrophie	2.–50. LJ	Afferente Ataxie Polyneuropathie	Retinitis pigmentosa
Autosomal rezessive spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	SACS	Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie und Signalabsenkung zentral im Pons (T2)	< 20. LJ	Spastische Ataxie Polyneuropathie	
Friedreich-Ataxie (FRDA)	FXN	Molekulargenetik	Atrophie des zervikalen Rückenmarks, keine ausgeprägte zerebelläre Atrophie	5. –25. LJ, 20 % später	Afferente Ataxie mit sensibler, axonaler Neuropathie Pyramidenbahnstörung	Kardiomyopathie Diabetes mellitus Skoliose, Hohlfuß

Krankheit	Gen	Labortest	MRT	Beginn der Ataxie	Neurologische Symptome	Nicht neurologische Symptome
Hereditäre spastische Paraplegie 7 (SPG7)	SPG7	Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie	10. –50. LJ	Spastische Ataxie	Blasenfunktionsstörung
Niemann-Pick-Typ-C-Krankheit (NPC)	NPC	Oxysterole ↑ Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie	breites Spektrum vom Neugeborenen- bis Erwachsenenalter	Ataxie Dystonie Vertikale Blickparese	Neonataler Ikterus Hepatosplenomegalie
Polymerase γ (POLG)-assoziierte Ataxie	POLG1	Laktat ↑ Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie mit Signalanhebungen	Oft erst 30.–50. LJ	Zerebelläre + afferente Ataxie Sensible Neuropathie Ophthalmoplegie Epilepsie	Diabetes mellitus Schwerhörigkeit Hepatopathie
Refsum-Krankheit	PHYH PEX7	Phytansäure ↑↑ Molekulargenetik	Keine höhergradige zerebelläre Atrophie	10.–50. LJ	Zerebelläre + afferente Ataxie Demyelinisierende Neuropathie	Retinadegeneration Schwerhörigkeit Anosmie
Synaptic nuclear envelope protein 1 (SYNE1)	SYNE1	Molekulargenetik		6.–40. LJ	Rein zerebelläre Ataxie nur bei 20 %	

Krankheit	Gen	Labortest	MRT	Beginn der Ataxie	Neurologische Symptome	Nicht neurologische Symptome
					meist komplexer Phänotyp, oft mit Vorderhorndegeneration	
Zerebrotendinöse Xanthomatose (CTX)	CYP27A1	Cholestanol ↑↑ Molekulargenetik	Zerebelläre Atrophie, Gliose der Nuclei dentati, hyperintense Signale lateral der Nuclei dentati	späte Formen bis 45. LJ	Zerebelläre Ataxie Demenz Spastik	Diarrhoe Xanthome (nicht obligat) Katarakt

17.2 Erklärung von Interessen: tabellarische Zusammenfassung

Die Originale der vollständig ausgefüllten Interessenerklärungen sind beim Leitlinienkoordinator/Editorial Office Leitlinien (EO) hinterlegt. Aus Transparenzgründen werden alle potenziellen Interessen, auch wenn sie keinen thematischen Bezug zur Leitlinie besitzen, dargelegt. Liegt ein Bezug zur Leitlinie vor, wird dies erwähnt. Das abschließende Ergebnis der Bewertungen durch einen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN und der Leitliniengruppe ist angegeben.

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Thomas Klockgether (Koordinator)	Biohaven (klinische Ataxieskala), Atheneum Partners GmbH (Friedreich-Ataxie)	Allianz chronischer seltener Erkrankungen (Wissenschaftlicher Beirat, ohne Zuwendungen)	Diverse Vorträge (Themen u.a. Ataxien, Alzheimer, Neurodegenerative Erkrankungen, Liquor/PET, Schwindel etc.)	Siehe PubMed	Else Kröner-Forschungskolleg, BMBF, EU-Joint-Programme, EU FP7, Robert-Bosch-Stiftung, BMG	nein	passive Mitgliedschaft in mehreren Verbänden; klinische Tätigkeiten: Neurologie Arbeitgeber: Universitätsklinikum Bonn (UKB), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)	Bei Biohaven und Atheneum Partners thematischer Bezug Bei Allianz chronischer seltener Erkrankungen thematischer Bezug Bei div. Vorträgen thematischer Bezug Bewertung: geringe Interessenkonflikte keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Georg Auburger (Autor)	Bayerisches Staatsministerium Forschung (Pluripotente Stammzellen)	nein	nein	nein	nein	nein	wissenschaftliche Tätigkeiten: Neurodegenerations-Krankheiten Arbeitgeber: Goethe Universität Frankfurt am Main (Klinik für Neurologie)	kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Sylvia Bösch (Autorin, A)	nein	Abbvie (Invasive Parkinsontherapie), Grünenthal (Invasive Parkinsontherapie)	nein	Verlags-Holding (Lehrbuch für Bewegungsstörungen)	EFACTS (Register), NICOFA (Nicotinamide)	nein	MDS, EAN, ÖGN, ÖPG, Sfn Wissenschaftliche Tätigkeiten: Ataxien, Kanalerkrankungen, Dystonien; Klinische Tätigkeiten: klinische Forschung seltener Bewegungsstörungen, klinische Neurogenetik Arbeitgeber: Tirol Kliniken, Medizin. Universität Innsbruck	Bei Verlags-Holding thematischer Bezug (Lehrbuch beschreibt Krankheitsbild) Bei EFACTS und NICOFA thematischer Bezug (Friedreich-Ataxie) Bewertung: geringe Interessenkonflikte keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Eugen Boltshauser (Autor)	nein	Advisory Board von Journals (ehrenamtlich)	nein	verschiedene Publikationen (kein Bezug zu Firmen/ Medikamenten, keine Zuwendung)	nein	nein	Wissenschaftliche Tätigkeiten: Papers zu zerebellären Malformationen Arbeitgeber: seit November 2011 emeritiert (zuvor: Universitäre Kinderklinik Zürich)	kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Jean-Marc Burgunder (Autor)	k.A.	ERN-RND (seltene neurologische Krankheiten), JGGF (Evaluation von Projekten)	Viele zu verschiedenen neurologischen Themen (ohne Zuwendung)	Viele zu verschiedenen neurologischen Themen (ohne Zuwendung)	Registry/Enroll-HD (Prospektive multizentrische Studie, Huntington)	nein	EAN, SNG, MDS-ES, EHDN Wissenschaftliche und klinische Tätigkeiten: Huntington, Neurogenetik Arbeitgeber: Siloah AG Gümligen; Neurologische Klinik, Inselspital Bern; EHDN Ulm	Bei ERN-RND und JGGF thematischer Bezug (gemeinnützige Organisation, ohne spezifische oder anderweitige therapeutische Interessen) Bewertung: keine Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Hüseyin Duyar (Autor, CH)	Novartis (Multiple Sklerose, Gilenya), Biogen (Multiple Sklerose), Sanofi Aventis (Multiple Sklerose)	Bayer (Multiple Sklerose/Betaferon), Biogen (Multiple Sklerose), Sanofi Aventis (Multiple Sklerose/Lemtrada), Roche (Multiple Sklerose/Ocrevus)	Biogen (Multiple Sklerose), Sanofi Aventis (Multiple Sklerose ECTRIMS)	nein	nein	nein	DGN, SNAG, AAN, SGKN, MDS Wissenschaftliche Tätigkeiten: Multiple Sklerose Klinische Tätigkeiten: Multiple Sklerose, Ataxien, Bewegungsstörungen Arbeitgeber: Praxis Neuroliestal, Liestal/Schweiz	kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Heike Jacobi (Autorin)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DGN, DEGUM, DAGfA Wissenschaftliche Tätigkeiten: Klinische Forschung im Bereich hereditärer Ataxien Klinische Tätigkeiten: Ambulanz für Bewegungsstörungen und	keine Interessen

	Berater- bzw. Gutachtentätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
							seltene neurologische Erkrankungen Sonstige Interessen: Deutscher Heredo-Ataxie-Preis der dt. Heredoataxie-Gesellschaft, Weitbrecht-Preis von der Bayer Vital GmbH Arbeitgeber: Universitätsklinikum Heidelberg (Klinik für Neurologie)	
Tanja Schmitz-Hübsch (Autorin)	k.A.	k.A.	Rölke Pharma (Vortrag zu Klinischer Diagnostik von Kleinhirnerkrankungen)	k.A.	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (Langzeitbewegungsanalyse bei M. Parkinson mit tragbarer Sensorik), Ipsen Pharma (Tremoranalyse mit Kinect), Sanofi Genzyme (Struktur-Funktions-	k.A.	International Parkinson and Movement Disorders Society Wissenschaftliche Tätigkeiten: Entwicklung und Validierung von motorischen Assessments bei neurologischen	Bei Rölke Pharma thematischer Bezug Bewertung: geringe Interessenkonflikte keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
					Beziehungen aus MRT und Bewegungs-messdaten bei Multipler Sklerose)		Erkrankungen, klinische Studien zu spinocerebellärer Ataxie Klinische Tätigkeiten: Hochschulambulanz Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, Hochschulambulanz/Studienambulanz für neuroimmunologische Erkrankungen, Neurovisuelle Sprechstunde Arbeitgeber: Universitätsmedizin Charité Berlin (NeuroCure Clinical Research Centre)	

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Ludger Schöls (Autor)	k.A.	k.A.	Desitin (Molekulare Grundlagen der Huntington-Erkrankung)	k.A.	k.A.	k.A.	Medizinischer Beirat der Deutschen Heredo-Ataxie Gesellschaft e.V. (DHAG) Arbeitgeber: Universität Tübingen	kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte
Marina Stüber (Vertreterin der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Vorsitzende der Deutschen Heredo-Ataxie Gesellschaft e.V.	Keine Interessen
Matthis Synofzik (Autor)	Actelion Pharmaceuticals (Screening-Verfahren bei Niemann Pick Typ C)	Actelion Pharmaceuticals (Screening-Verfahren bei Niemann Pick Typ C)	Actelion Pharmaceuticals (Screening-Verfahren bei Niemann Pick Typ C)	k.A.	Actelion Pharmaceuticals (Häufigkeit und Genetik von Niemann Pick Typ C)	nein	Medizinischer Beirat der DHAG; Wissensch. und klinische Tätigkeiten: Genetik und Therapie degenerativer Ataxien Arbeitgeber: Zentrum Neurologie/Hertie-Institut für kl. Hirnforschung Tübingen	kein thematischer Bezug der Angaben zur Leitlinie Bewertung: keine Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
Dagmar Timmann-Braun (Autorin)	Bayer (Nebenwirkungen von MRT-Kontrastmitteln/ Gadolinium, Anreicherung in den Kleinhirnkernen)	k.A.	Neurologische Fortbildungskolloquien (Diagnostik und Therapie zerebellärer Ataxien), Update Neuroreha (Neues in Diagnostik und Therapie von Ataxien), Symposium „20 Jahre Neurologie Teupitz“ (Update zu Diagnostik und Therapie von Ataxien), Neurologischer Qualitätszirkel im EK Unna (Neues zur Diagnostik und Therapie von Kleinhirnerkrankungen), Weitere diverse wissenschaftliche Vorträge ohne	k.A.	BMBF (Acetyl-DL-Leucin/Tanganil bei zerebellären Erkrankungen), MERCUR (Wirkweise der transkraniellen Gleichstromstimulation), DFG (MRT, Grundlagenuntersuchungen)	k.A.	DGKN, DGN, DHAG, SRCA, ASG Wissenschaftliche Tätigkeiten: Physiologie und Pathophysiologie des Kleinhirns, Ataxien Klinische Tätigkeiten: Ataxien, Leiterin der Ataxie-Ambulanz der Neurologischen Uniklinik Essen Arbeitgeber: Neurologische Universitätsklinik Essen	Bei Vortrags- und Schulungstätigkeiten thematischer Bezug Bei BMBF thematischer Bezug (Studie zu Tanganil wird vom Update der LL diskutiert) Bewertung: geringe Interessenkonflikte keine Einschränkung

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- und Schulungstätigkeiten	Autoren/Co-Autorentätigkeit	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	indirekte Interessen	Thematischer Bezug zur Leitlinie Bewertung von Interessenkonflikten und ggf. damit verbundene Regulierungsmaßnahme
			thematischen Bezug zur Leitlinie					
<p>Gesamtbewertung der Leitliniengruppe in Bezug auf die 50%-Regel der DGN: Die 50%-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden darf keine oder nur geringe themenbezogene, für die Leitlinie relevante Interessenkonflikte besitzen) wurde eingehalten.</p>								

Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25,
80538 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung: 04/2002

Überarbeitung von: 02/2018

Nächste Überprüfung geplant: 02/2023

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