Hereditäre Ataxien

Neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie

Hereditäre Ataxien umfassen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine progressive zerebelläre Dysfunktion gekennzeichnet sind. In den letzten Jahren haben insbesondere moderne Sequenzierungstechnologien bei der Genomanalyse zu einer besseren Abgrenzbarkeit bislang ungeklärter Ataxiesyndrome geführt. Parallel dazu sind erstmals krankheitsmodifizierende Therapien verfügbar. Besonders die Charakterisierung der spinozerebellären Ataxie 27B als eine der häufigsten Ursachen spät beginnender Ataxien sowie die Zulassung von Omaveloxolon bei Friedreich-Ataxie markieren wichtige Fortschritte für Diagnostik und Behandlung. Gleichzeitig bleibt die symptomatische Therapie – insbesondere intensivierte Physiotherapie und eine frühzeitige Hilfsmittelversorgung – eine zentrale Säule der Behandlung.

von Simone Penker [1], Heiko M. Rust [2], Regina Schläger [1, 3]

Hereditäre Ataxien

Hereditäre Ataxien sind seltene, überwiegend progrediente Erkrankungen des Kleinhirns und seiner Verbindungen. Klinisch stehen eine Extremitäten-, Rumpf- und Gangataxie, Dysarthrie und Okulomotorikstörung im Vordergrund. Je nach genetischer Ursache können zusätzlich vestibuläre, pyramidale, extrapyramidale, autonome oder periphere neurologische Symptome auftreten. Neben den klassischen autosomal-dominanten spinozerebellären Ataxien (SCA) zählen hierzu auch autosomal-rezessive Formen wie die Friedreich-Ataxie (FA), die Ataxiatelangiectatica (AT) oder seltenere mitochondriale, X-chromosomal vererbte und metabolische Ataxiesyndrome (Abbildung 2). Die Charakteristika einer Auswahl der häufigsten hereditären Ataxien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



Simone Penker
(Foto: zVg)

Die diagnostische Abklärung hereditärer Ataxien umfasst nach Ausschluss von vaskulären, infektiösen, toxischen, degenerativen und immunologischen Ätiologien insbesondere bildgebende und molekulargenetische Diagnostik.

Die Friedreich-Ataxie ist in der MR-Bildgebung typischerweise mit einer Atrophie des zervikalen Rückenmarks assoziiert (9). Beim CANVAS-Syndrom (zerebelläre Ataxie, Neuropathie und vestibuläres Areflexiesyndrom) sowie bei der spinozerebellären Ataxie Typ 27B (SCA27B) finden sich hingegen charakteristische atrophische Veränderungen des Vermis und der lateralen Kleinhirnhemisphären (10–12). Beim Fragilen-X-assoziierten Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) zeigt sich häufig eine symmetrische T2-Hyperintensität der mittleren Kleinhirnstiele, während bei Morbus Wilson eine T2-Hyperintensität im Putamen nachweisbar ist (13,14). Das etablierte Hot-Cross-Bun-Zeichen kann sowohl bei multipler Systematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C) als auch bei SCA auftreten. Darüber hinaus wurde kürzlich eine FLAIR-Hyperintensität der in-

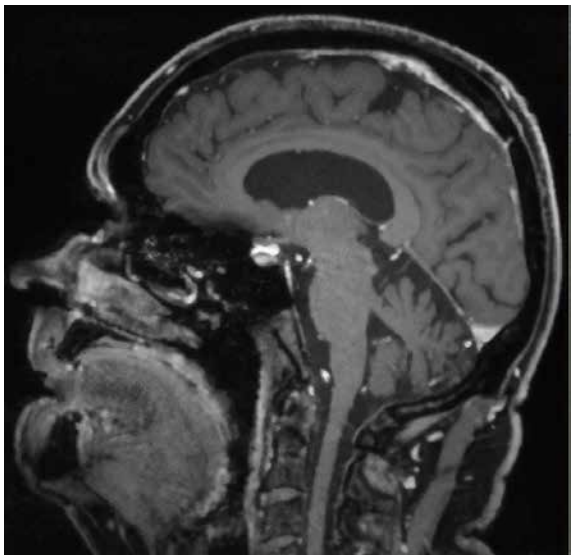


Abbildung 1: MR-morphologischer Nachweis einer Vermisatrophie: T1 MPRAGE (Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo), sagittal mit Vermisatrophie und superior betonter zerebellärer Atrophie bei einem 78-jährigen Patienten mit spinozerebellärer Ataxie 27B.

[1] Neuromuskuläres Kompetenzzentrum, Universitätsspital Basel
[2] Universitäres Zentrum für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Universitätsspital Basel
[3] Unit Neurodegeneration, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Basel



Heiko M. Rust
(Foto: zVg)



Regina Schläger
(Foto: zVg)

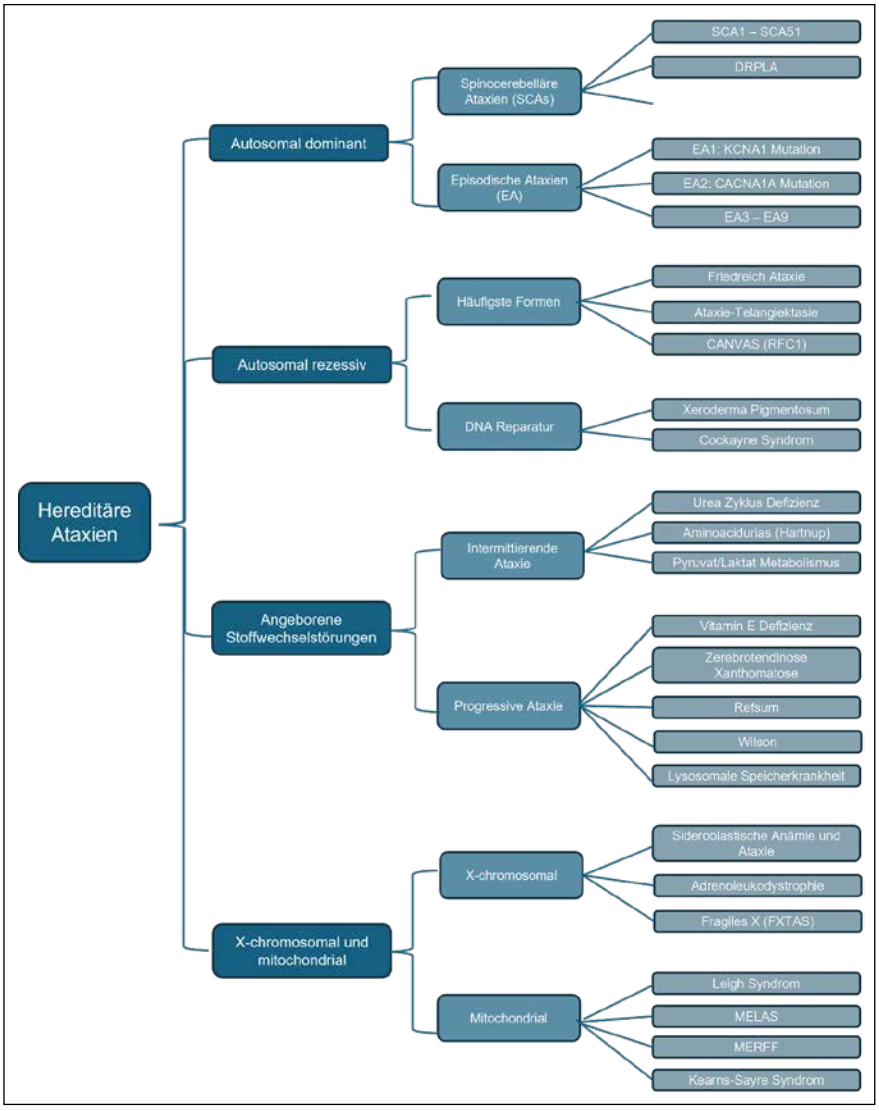


Abbildung 1: Vereinfachte Klassifikation der hereditären Ataxien. Modifiziert von uptodate.com/overview-of-hereditary-ataxias, Literaturrecherche bis April 2026 (eigenes Bild).
Abkürzungen: DRPLA = dentatorubral-pallidoluysian atrophy; CANVAS = cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome; MELAS = mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes; MERRF = myoclonic epilepsy with ragged red fibers.

ferioren Kleinhirnstiele beschrieben, die als zusätzlicher MR-Marker zur Differenzierung zwischen MSA-C und SCA hilfreich sein kann (15). Abbildung 1 zeigt die charakteristische Atrophie des Vermis bei einem 78-jährigen Patienten mit einer late-onset zerebellären Ataxie und Downbeat-Nystagmus.

Genetische Tests werden eingesetzt, um das spezifische Ataxiesyndrom zu identifizieren, das Risiko einer Weitergabe an Nachkommen zu beurteilen und gezielte Beratung zu ermöglichen. Die Auswahl eines geeigneten genetischen Tests ist hierfür entscheidend. Mindeststandard für die molekulargenetische Diagnostik ist die Durchführung eines umfassenden Ataxie-spezifischen Next-Generation-Sequencing (NGS)-Panels (16), wobei zunehmend die Whole-Exome-Sequenzierung oder auch die Whole-Genome-Sequenzierung in den Vordergrund rückt, mit deren Hilfe auch intronische Mutationen detektiert werden können. Klinisch relevant ist, dass hereditäre Ataxien auch ohne positive Familienanamnese vorliegen können. Gründe hierfür sind Denovo-Mutationen, eine reduzierte Penetranz, variable Expressivität oder – wie bei SCA27B – die Instabilität des Repeat-Locus.

Genetische Durchbrüche: SCA27B

Die spinozerebellären Ataxien sind eine Gruppe seltener, fortschreitender, autosomal-dominant vererbter Erkrankungen, die typischerweise im mittleren Erwachsenenalter auftreten und meist mit CAG-Trinukleotid-Repeat-Expansionen assoziiert sind (17).

Die Abgrenzung der spinozerebellären Ataxie Typ 27B (SCA27B) im Jahr 2023 markiert einen Meilenstein in der Ataxiediagnostik. Diese durch eine intronische GAA Repeat-Expansion im Fibroblast-Growth-Factor-14(FGF14)-Gen verursachte Erkrankung hat sich als eine der häufigsten Ursachen der Late-Onset Cerebellar Ataxia (LOCA) erwiesen und erklärt je nach untersuchter Population 10–60% der zuvor ungeklärten Fälle in ethnisch diversen Kohorten (1).

SCA27B manifestiert sich typischerweise zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit einem langsam progredienten panzerebellären Syndrom, welches bei bis zu 72% der Betroffenen episodisch auftreten (18) und so zu Fehldiagnosen führen kann. Charakteristisch sind eine Gangstörung und eine zerebelläre Okulomotorikstörung, ein

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der häufigsten hereditären Ataxien

Erkrankung	Typisches Erkrankungsalter	Leitsymptome	Wichtige Zusatzbefunde	Genetik	Besonderheiten
SCA3 (Machado-Joseph-Krankheit)	30.–50. Lebensjahr	zerebelläre Ataxie	pyramidale/extrapyramidale Symptome, Polyneuropathie, Ophthalmoplegie	CAG-Expansion in ATXN3	weltweit häufigste autosomal-dominante SCA
Friedreich-Ataxie	Jugendalter bis frühes Erwachsenenalter	Gang- und Standataxie, Areflexie	hypertrophe Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Skoliose, sensible Neuropathie	GAA-Expansion in FXN	häufigste autosomal-rezessive Ataxie
CANVAS	50.–60. Lebensjahr	sensible Neuronopathie	zerebelläre Ataxie, vestibuläre Störung, trockener Husten, Dysautonomie	AAGGG-Expansion in RFC1	häufigste autosomal-rezessive Ataxie bei Erwachsenen, zerebelläre Atrophie
SCA27B	50.–70. Lebensjahr	panzerebelläre Ataxie	Downbeat-Nystagmus, vestibuläre Symptome, episodische Symptome	GAA-Repeat-Expansion in FGF14	häufig negative Familienanamnese; häufige Ursache der LOCA
SCA6	>45 Jahre	reine zerebelläre Ataxie	Nystagmus, Dysarthrie	CAG-Expansion in CACNA1A	langsam progredient
Ataxia telangiectasia	Kindheit	okulomotorische Apraxie	Immundefizienz, Teleangiektasien, Bewegungsstörungen	Mutation in ATM	erhöhtes Malignomrisiko

Abkürzungen: CANVAS = zerebelläre Ataxie, Neuropathie und vestibuläres Areflexiesyndrom; LOCA = late-onset cerebellar ataxia; SCA = spinozerebelläre Ataxie (1–8).

Downbeat-Nystagmus sowie eine vestibuläre Dysfunktion, autonome Störungen und pyramidale Zeichen (1). Postmortal konnte ein Verlust von Purkinje-Zellen, vor allem im vorderen Vermis, dargestellt werden. Entsprechend zeigte sich in einer grossen amerikanischen Kohorte MR-tomografisch bei > 90% der Patienten eine überwiegend den Vermis cerebelli betreffende Kleinhirnatrophie, 30% wiesen eine Mittelhirnatrophie auf (12). Klinisch und bildgebend besteht somit ein gewisser Overlap zur MSA-C, sodass insbesondere bei langsam progredienten Verläufen von Patienten mit «möglicher MSA-C» eine pathologische FGF14-GAA-Repeat-Expansion ausgeschlossen werden sollte (19). Praxisrelevant zeigen aufgrund der hohen Instabilität des FGF14-Repeat-Locus bis zu ein Drittel der Fälle keine positive Familienanamnese (1). Die intronische Lokalisation der pathogenen Variante stellt eine diagnostische Herausforderung dar, da sie in Exom-Sequenzierungen und Standard-Ataxie-Panels häufig nicht erfasst wird. Bei klinischem Verdacht sind daher gezielte FGF14-Trinukleotid-Repeat-Analysen oder eine Whole-Genome-Sequenzierung erforderlich (20).

Neben SCA27B wurden weitere Repeat-Expansionen identifiziert. Hierzu gehören unter anderem SCA4 (GGC-Expansion in ZFHX3) und SCA51 (CAG-Expansion in THAP11), die jedoch ausserhalb Nordeuropas bzw. insgesamt seltener sind (21).

CANVAS (zerebelläre Ataxie, Neuropathie und vestibuläres Areflexiesyndrom)

Das Akronym CANVAS steht für eine hereditäre, rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die charakterisiert ist durch das Vorliegen einer zerebellären Ataxie, einer vorwiegend sensiblen Neuronopathie und einer bilateralen Vestibulopathie (22,23). Neben den namensgebenden Ausfallerscheinungen kann auch ein chronischer Husten bestehen, welcher der klinischen Manifestation um Jahrzehnte vorausgehen kann, sowie weitere autonome Dysfunktionen (anhaltende Obstipation, erektile Dysfunktion, orthostatische Dysregulation etc.) (24). Die variable Ausprägung der einzelnen Pathologien und der späte, langsam progrediente Verlauf des Syndroms sind wahrscheinlich ursächlich dafür, dass es erst seit 1995 in verschiedenen Kohorten beschrieben wurde (22,25–27). Szmulewicz et al. prägten 2011 das Akronym CANVAS. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Konkrete Daten zur Prävalenz liegen nicht vor.
Der Beginn der Erkrankung liegt typischerweise zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei die berichtete Altersspanne hinsichtlich des Auftretens der Erkrankung von 19–82 Jahren reicht (28). In einer retrospektiven Studie

mit 100 Patienten zeigten nach einer Erkrankungsdauer von zehn Jahren zwei Drittel klinische Zeichen von CANVAS. 16 hatten eine komplexe sensorische Ataxie mit zerebellärer oder vestibulärer Beteiligung, wohingegen 15 lediglich eine sensorische Neuropathie als die einzige klinisch feststellbare Manifestation aufwiesen (29).

Im Jahr 2019 gelang erstmals die Identifikation einer biallelischen intronischen AAGGG-Repeat-Expansion im Gen für die Untereinheit 1 des Replikationsfaktors C (RFC1) als ursächlich für die meisten CANVAS-Fälle (29–31).

In einer neulich publizierten Fallserie hatten sowohl 4-Aminopyridin als auch Acetyl-DL-Leucin nur selten zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik von CANVAS-Patienten geführt (32).

Friedreich-Ataxie: Beginn der krankheitsmodifizierenden Therapieära

Die Friedreich-Ataxie (FA) ist mit einer Prävalenz von 1:20 000 bis 1:50 000 die häufigste autosomal-rezessive hereditäre Ataxie (33). Ursache ist in 96% der Fälle eine homozygote GAA-Repeat-Expansion im ersten Intron des Frataxin-Gens auf Chromosom 9 mit konsekutivem Frataxinmangel (34). Als Multisystemerkrankung treten neben einer progredienten Ataxie häufig Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Skoliose und eine sensible Neuropathie auf. Lange Zeit beschränkte sich die Behandlung auf supportive und symptomatische Massnahmen. Omaveloxolone (Skyclarys™) stellt jedoch als Aktivator des nukleären Faktors «erythroid 2-related factor 2» (Nrf2) die erste von der FDA (U.S. Food and Drug Administration), der EMA (European Medicines Agency) und seit September 2024 auch von Swissmedic zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie für FA dar (35–37). Der Wirkmechanismus beruht auf der Aktivierung antioxidativer zytoprotektiver Mechanismen, der Reduktion oxidativen Stresses sowie der Verbesserung mitochondrialer Funktion und Energiehomöostase (38). Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, plazebokontrollierten Phase-II-Studie (MOXIe), in der Omaveloxolon bei Patienten mit Friedreich-Ataxie über 48 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung neurologischer Funktionen führte. Gemessen anhand der modifizierten Friedreich-Ataxie-Bewertungsskala (mFARS) zeigte sich im Vergleich zu Plazebo eine klinisch relevante Verlangsamung der Krankheitsprogression (–2,40 ± 0,96, p = 0,014) (39). Langzeitdaten der offenen Extensionsphase deuten zudem auf einen anhaltenden therapeutischen Effekt über einen Zeitraum von drei Jahren mit verlangsamter Progression hin (40). Klinisch relevante Nebenwirkungen umfassen insbesondere Transaminasenerhöhungen, Gewichtsverlust, gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen, sodass regelmässige Laborkontrollen erforderlich sind.

Neben Omaveloxolon befinden sich mehrere krankheitsmodifizierende Therapieansätze für FA in klinischer Entwicklung. Die Adeno-assoziierte-Virus(AAV)-basierte Gentherapie LX2006 zeigte in Phase-I-Studien eine verbesserte Frataxin-Expression sowie relevante Verbesserungen kardialer Parameter. Nomlabofusp als Protein-Replacement-Therapie sowie die Frataxin-gerichteten Chimären DT-216/DT-216P2 führten in Phase-I-Studien zu dosisabhängigen Erhöhungen der Frataxin-Expression (34,41).

Ataxia telangiectasia: neue Behandlungsoptionen

Auch bei der Ataxia telangiectatica (AT) werden zunehmend krankheitsmodifizierende Therapien untersucht. AT gehört zu den komplexen multisystemischen Ataxiesyndromen mit neurodegenerativen, dermatologischen, immunologischen und onkologischen Manifestationen. Die ATTeST-Phase-III-Studie untersuchte intraerythrozytäres Dexamethason-Natriumphosphat bei 75 Kindern (ab 6 Jahren) mit AT (42). Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung der modifizierten ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) nach sechs Monaten, insbesondere bei jüngeren Kindern bei insgesamt günstigem Sicherheitsprofil. Weitere therapeutische Ansätze beinhalten Nicotinamid-Ribosid sowie Antisense-Oligonukleotide (43). Eine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie für AT existiert bislang jedoch nicht.

Symptomatische Therapieansätze bei SCA27B

Für die spinozerebellären Ataxien existieren bislang keine zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen. Riluzol zeigte widersprüchliche Ergebnisse (44) und eine Phase-III-Studie mit Troriluzol ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu Plazebo (45). Für SCA27B zeigt 3,4-Diaminopyridin vielversprechende Ergebnisse, möglicherweise aufgrund der klinischen und pathophysiologischen Überschneidung mit episodischen Ataxien. In einer britischen Kohorte berichteten 70% (n = 23) der mit 3,4-Diaminopyridin behandelten Patienten über eine subjektive klinische Verbesserung (46). In einer deutschen Kohorte zeigten 86% (n = 7) der mit 4-Aminopyridin behandelten Patienten eine alltagsrelevante Symptomverbesserung. Diese Beobachtung wurde durch prospektive Behandlungsversuche bei drei Patienten bestätigt, die einen klaren ON/OFF-Zusammenhang zwischen der 4-Aminopyridin-Einnahme und einer Verbesserung der Ataxiesymptomatik zeigten (11). Zusätzlich zeigten MR-spektroskopische Untersuchungen Hinweise auf eine Stabilisierung bzw. Verbesserung zerebellärer N-Acetylaspartat-zu-Kreatin-Verhältnisse (46). Die bisherigen Daten beruhen allerdings überwiegend auf Beobachtungsstudien und kleinen Kohorten. In der klinischen Praxis kann ein individueller Therapieversuch insbesondere bei episodischen Symptomen, Downbeat-Nystagmus oder vestibulären Beschwerden erwogen werden.

Stellenwert der Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung

Trotz neuer molekularer Therapien bleibt die symptomatische Behandlung ein wesentlicher Bestandteil der Versor-

gung hereditärer Ataxien. Mehrere Studien belegen inzwischen die Wirksamkeit intensivierter Physiotherapie bei hereditären Ataxien.

Während eine multizentrische australische Studie zeigen konnte, dass ein 30-wöchiges, zielgerichtetes Rehabilitationsprogramm mit sechs Stunden pro Woche zu signifikanten Verbesserungen der motorischen Funktionen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei hereditären Ataxien führt (47), konnte ein Effekt von intensivierter Physiotherapie bereits zuvor spezifisch bei SCA2 und SCA7 nachgewiesen werden (48,49). Auch ein selbstständig in der häuslichen Umgebung durchgeführtes aerobes Training konnte zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen auf der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) führen, die über zwölf Monate anhielten (50).

Basierend auf der Evidenz sollten Patienten mit hereditären Ataxien regelmässige Physiotherapie erhalten, sofern dies organisatorisch und körperlich umsetzbar ist (2). Konventionelle Physio- und Ergotherapie, Virtual-Reality-basiertes Training und adaptierte körperliche Aktivität zeigen vergleichbare Wirksamkeit (51). Zusätzlich sollten Dysarthrie, Dysphagie, Schmerzen, Schlafstörungen, Depressionen sowie autonome Symptome gezielt behandelt werden, da diese wesentlich zur Einschränkung der Lebensqualität beitragen.

Hilfsmittelversorgung und multidisziplinäre Betreuung

Die frühzeitige Hilfsmittelversorgung ist für Mobilität, Selbstständigkeit und Sturzprävention zentral. Je nach Krankheitsstadium kommen Gehstöcke oder Rollatoren, orthopädische Hilfsmittel, Rollstühle, Kommunikationshilfen sowie adaptive Ess- und Schreibhilfen zum Einsatz. Auch Anpassungen der häuslichen Umgebung zur Sturzprävention sind häufig sinnvoll. Entscheidend ist eine regelmässige Reevaluation, wenn sich die funktionellen Einschränkungen im Krankheitsverlauf verändern.

Die Betreuung hereditärer Ataxien sollte möglichst multidisziplinär erfolgen und Neurologie, Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Sozialberatung sowie gegebenenfalls Kardiologie, Orthopädie, Endokrinologie oder Palliativmedizin einschliessen. Insbesondere bei multisystemischen Ataxiesyndromen ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit entscheidend.

Zusammenfassung und Ausblick

Die letzten Jahre brachten bedeutende Fortschritte in Diagnostik und Therapie hereditärer Ataxien. SCA27B hat sich als häufigste Ursache der LOCA etabliert und erfordert eine gezielte genetische Testung. Bei FA steht mit Omaveloxolon erstmals eine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung, während gentherapeutische Ansätze vielversprechende Ergebnisse zeigen. Für Ataxia telangiectasia bietet intraerythrozytäres Dexamethason eine neue Behandlungsoption, besonders bei jüngeren Patienten. Trotz dieser Fortschritte bleibt die symptomatische Therapie – insbesondere eine intensive, zielgerichtete Physiotherapie – essenziell und stellt eine evidenzbasierte Säule der Behandlung dar, die frühzeitig und konsequent eingesetzt werden sollte. Die Kombination aus präziser genetischer Diagnostik, krankheitsmodifizierenden Therapien und intensivierter multidisziplinärer Rehabilitation eröffnet neue Perspektiven für Patienten mit hereditären Ataxien. □

Merkpunkte

- SCA27B ist eine der häufigsten genetischen Ursachen spät beginnender zerebellärer Ataxien.
- Standard-Exomsequenzierungen erfassen die FGF14-GAA-Expansion der SCA27B nicht.
- Omaveloxolon ist die erste zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie der Friedreich-Ataxie.
- Intensive zielgerichtete Physiotherapie kann motorische Funktionen und Lebensqualität verbessern.
- Eine frühzeitige multidisziplinäre Betreuung inklusive Hilfsmittelversorgung ist zentral für die Langzeitversorgung.

Lesetipps

- Vegezzi E et al.: Neurological disorders caused by novel non-coding repeat expansions: clinical features and differential diagnosis. The Lancet Neurology. 2024;23(7):725-739. doi:10.1016/S1474-4422(24)00167-4 (1)
- Chapman LR et al.: Recent developments in Friedreich's ataxia: a state-of-the-art review. Brain Commun. 2026;8(3):fcag143. doi:10.1093/braincomms/fcag143 (52)
- Lynch DR et al.: Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2021;89(2):212-225. doi:10.1002/ana.25934 (39)
- Milne SC et al.: Goal-Directed Rehabilitation Versus Standard Care for Individuals with Hereditary Cerebellar Ataxia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Controlled Superiority Trial. Ann Neurol. 2025;97(3):409-424. doi:10.1002/ana.27130 (47)

Korrespondenzadresse:
Simone Penker
Neuromuskuläres Kompetenzzentrum
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel
E-Mail: simone.penker@usb.ch

Interessenlage: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte anzugeben.

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.psychatrie-neurologie.ch