

Aus der Neurologischen Klinik der LMU München und dem
Deutschen Zentrum für Schwindel und
Gleichgewichtsstörungen (DSGZ)

Direktorin Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Leiter: PD Dr. med. Andreas Zwergal

Was verbirgt sich hinter cerebellärem Schwindel?

Eine klinische Studie an 459 Patienten mit cerebellären Erkrankungen

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Alexander Schindler

Aus Leipzig

Jahr

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp, FANA, FEAN

Mitberichterstatter: PD Dr. Dieter F. Kutz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Katarzyna Feil

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2020

*Ich widme diese Arbeit meiner 2015 verstorbenen Mutter
Frau Dr. rer. nat. Ulrike Schindler,
welche mich immer ermutigt hat, über mich hinaus zu wachsen und meine Ziele
niemals aus den Augen zu verlieren.*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4 -
Abbildungsverzeichnis	6 -
Tabellenverzeichnis	7 -
Abkürzungsverzeichnis	8 -
1. Einleitung	9 -
1.1. Das Leitsymptom „Schwindel“	9 -
1.1. Diagnostik beim Leitsymptom „Schwindel“	10 -
1.1.1. Anamnese und klinische Untersuchungsmöglichkeiten	10 -
1.1.2. Diagnostisch apparative Untersuchungsmöglichkeiten	10 -
1.2. Die Anatomie des Kleinhirns	11 -
1.3. Cerebelläre Symptomkomplexe und Erkrankungen	12 -
1.3.1. Das „cerebelläre Syndrom“	12 -
1.3.2. Cerebelläre Okulomotorikstörungen	12 -
1.3.3. Ausgewählte cerebelläre Erkrankungen	14 -
2. Zielsetzung der Studie	17 -
3. Methodik	18 -
3.1. Art der Studie und Datenbank	18 -
3.2. Standardisierte neurootologische und –vestibuläre Anamnese	18 -
3.3. Standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung	19 -
3.4. Neuroorthoptische Untersuchung	19 -
3.5. Posturographie	19 -
3.6. Sonstige apparative Diagnostik	20 -
3.6.1. Untersuchung mit Hilfe von Videookulographie (VOG)	20 -
3.6.2. Bildgebende Diagnostik	20 -
3.6.3. Weitere Diagnostik	20 -
3.7. Statistik	21 -
4. Ergebnisse	22 -
4.1. Patientenkollektiv und Diagnosen	22 -
4.2. Symptomatik und Symptomkomplexe	24 -
4.3. Klinische Untersuchungsbefunde	28 -
4.3.1. Befunde der klinisch-neurologischen Untersuchung	28 -

4.3.2.	SARA	- 29 -
4.3.3.	Okulomotorische Befunde in der neuroorthoptischen Untersuchung	- 29 -
4.4.	Posturographie	- 36 -
4.5.	Befunde in der sonstigen apparativen Untersuchung	- 38 -
4.6.	Statistische Korrelationen ausgewählter okulomotorischer, klinischer und diagnostischer Befunde	- 39 -
4.6.1.	Korrelationen okulomotorischer Befunde mit cerebellären Erkrankungen ...	- 39 -
4.6.2.	Korrelation klinisch-neurologischer und apparativer Untersuchungsbefunde mit cerebellären Erkrankungen	- 41 -
4.7.	Symptome und Befunde der einzelnen Diagnosegruppen	- 42 -
4.7.1.	Degenerative Ataxien	- 42 -
4.7.2.	Hereditäre Ataxien	- 43 -
4.7.3.	Erworbene Ataxien	- 44 -
5.	Diskussion	- 45 -
6.	Zusammenfassung	- 51 -
7.	Literaturverzeichnis	- 53 -
8.	Anhang	- 58 -
8.1.	Scale for the assessment of rating of ataxia	- 58 -
8.2.	Veröffentlichungen	- 60 -
9.	Danksagung	- 61 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie des Kleinhirns nach (Grimaldi and Manto 2012).....	11 -
Abbildung 2 Verteilung der Diagnosen 2011-2015	23 -
Abbildung 3 Alter bei Symptommanifestation und bei Diagnose	24 -
Abbildung 4 Art des Schwindels bei permanenten Beschwerden	24 -
Abbildung 5 Triggerfaktoren bei permanentem Schwindel	25 -
Abbildung 6 Art des Schwindels bei Schwindelattacken.....	25 -
Abbildung 7 Attackendauer bei Schwindelattacken	26 -
Abbildung 8 okuläre Symptome	27 -
Abbildung 9 SARA Punktwerte	29 -
Abbildung 10 Übersicht Orthoptikbefunde	30 -
Abbildung 11 Störung der Fixationssuppression	35 -
Abbildung 12 Befunde der Posturographie	37 -
Abbildung 13 Befunde der apparativen Untersuchungen.....	38 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Attackenfrequenz bei Schwindelattacken.....	- 26 -
Tabelle 2 Triggerfaktoren bei Schwindelattacken	- 26 -
Tabelle 3 vegetative Symptome	- 27 -
Tabelle 4 Reflexstatus und Pallästhesie	- 28 -
Tabelle 5 Gangbild.....	- 29 -
Tabelle 6 zentraler Fixationsnystagmus	- 31 -
Tabelle 7 Blickrichtungsnystagmusformen.....	- 32 -
Tabelle 8 Provokationsnystagmen	- 32 -
Tabelle 9 Augenstellungspathologien	- 33 -
Tabelle 10 Augenmotilitätsstörungen.....	- 34 -
Tabelle 11 Störungen der vertikalen und horizontalen Sakkaden.....	- 34 -

Abkürzungsverzeichnis

3 Hz Sway	3 Hertz Schwanken (Posturographie)
4-AP	4-Aminopyridin
CT	Computertomographie
CANVAS	cerebellar ataxia with neuropathy and areflexia syndrome
DBN	Downbeat-Nystagmus
DSGZ	Deutsches Zentrum für Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FFV	Finger-Folge-Versuch
FNV	Finger-Nase-Versuch
KHV	Knie-Hacke-Versuch
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie cerebellärer Typ
MSA-P	Multisystematrophie parkinsondominanter Typ
OKN	Optokinetischer Nystagmus
OKR	Optokinetischer Reflex
SAOA	Sporadische Ataxie des Erwachsenenalters
SCA	Spinocerebelläre Ataxien
SLO	Scanning Laser ophthalmography
SVV	Subjektive visuelle Vertikale
VD	Vertical Deviation
VOG	Videookulographie
VOR	Vestibulookulärer Reflex
VVOR	Visually enhanced vestibuloocular Reflex

1. Einleitung

1.1. Das Leitsymptom „Schwindel“

„Schwindel“ ist im ambulanten neurologischen Setting das zweithäufigste Symptom nach Kopfschmerzen.⁸⁶ Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland an Schwindel zu erkranken, liegt bei etwa 30%⁶¹, wobei jährlich 15% bis über 20% aller Erwachsenen an Schwindelsymptomen leiden.^{59,96} Frauen sind häufiger betroffen als Männer.⁶⁰

Eine korrekte Diagnose zu stellen ist jedoch aus vielerlei Hinsicht schwierig, denn „Schwindel“ ist ein Symptom, welches verschiedenste Ätiologien und Pathomechanismen zum Ursprung hat.⁸¹ Das liegt zum einen an den unterschiedlichen fachärztlichen Zuordnungen von Schwindelerkrankungen: Während vestibuläre und zentrale Ursachen vor allem in den Bereich der Neurologie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde fallen, betreffen die nicht-vestibulären Ursachen alle Fachrichtungen.⁸¹ Zum anderen sind, gerade bei zentralen Ätiologien von Schwindel, die beteiligten Systeme sehr komplex in ihrem Zusammenspiel (siehe 1.2 Die Anatomie des Kleinhirns).

Das Leitsymptom „Schwindel“ kann teilweise erhebliche Folgen haben: Zum einen haben Patienten mit Schwindelerkrankungen aufgrund erhöhter Sturzneigung und Verletzungsfolgen eine signifikant höhere Mortalität und Morbidität.¹⁶ Zum anderen leiden Patienten mit Schwindelsyndromen häufiger unter psychiatrischen Komorbiditäten.⁴⁷

Zur Diagnosestellung beim Leitsymptom „Schwindel“ sind eine ausführliche Anamnese und vollständige klinisch-neurologische Untersuchung unerlässlich.⁸¹ Ergänzend hierzu liefern apparative Untersuchungen wichtige Hinweise zur Krankheitsentität. Nach Diagnosestellung kann eine zielgerichtete Therapie eingeleitet werden.⁹⁸

Schwindel als Symptom von Kleinhirnerkrankungen wurde bereits mehrfach in der medizinischen Fachliteratur beschrieben.^{6, 97} Allerdings ist die Diagnosestellung aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen (die Prävalenz an einem neurologischen Nystagmussyndrom zu erkranken, liegt beispielsweise bei ca. 6,8 pro 10.000 Einwohner⁷⁰) und der Symptomvariabilität der Erkrankungen besonders herausfordernd. Eine schwindelbezogene Übersicht über die Symptome von Kleinhirnerkrankungen ohne vollständige Symptomausprägung und deren Quantifizierung und Objektivierung mittels verschiedener Untersuchungsmethoden findet sich in der Literatur bis jetzt nicht. Zwar sind spezifische kleinhirnassoziierte Augenbewegungsstörungen bereits in der Literatur benannt worden⁸, eine Übersicht, inwieweit sich bei Kleinhirnerkrankungen diese Befunde im Zusammenhang mit der Anamnese, der klinisch-neurologischen Untersuchung, sowie ergänzenden Befunden weiterer apparativer Untersuchungen präsentieren, fehlt jedoch. Deshalb wurde mit der vorliegenden Arbeit untersucht, inwieweit sich für verschiedene kleinhirnspezifische Krankheitsbilder charakteristische

Leitsymptome in frühen Krankheitsstadien finden lassen. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit typische Untersuchungsbefunde mit klinischen Beobachtungen korrelieren und ob „Schwindel“ ein Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen sein kann.

1.1. Diagnostik beim Leitsymptom „Schwindel“

1.1.1. Anamnese und klinische Untersuchungsmöglichkeiten

Eine genaue Anamnese ist der wichtigste Baustein für die Diagnose von Schwindelerkrankungen. Entscheidend sind dabei neben der Art des Schwindels auch dessen Dauer, Ausprägung und mögliche Begleitsymptome. Der Symptombeginn, eine eventuelle tageszeitliche Dynamik und mögliche Triggerfaktoren der Symptome unterstützen die Anamnese.⁸¹

Die klinisch-neurologische Untersuchung sollte neben der Untersuchung der vestibulären und audiologischen Systeme auch eine Untersuchung der Okulomotorik mittels Frenzelbrille enthalten. Wichtig sind außerdem Lagerungsmanöver zur Beurteilung der Otholithenfunktion.⁶³ Als Komorbidität auftretende Polyneuropathien sollten ebenso im klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund berücksichtigt werden wie Koordinations-, Stand- und Gangprüfungen. Hierzu sollte auch die Durchführung der Zeigeversuche (Finger-Nase-Versuch FNV, Knie-Hacke-Versuch KHV und der Finger-Finger-Versuch FFV) gehören.⁶

1.1.2. Diagnostisch apparative Untersuchungsmöglichkeiten

Neben der bildgebenden Diagnostik steht eine Reihe deutlich sensitiverer Methoden für die neurologische Schwindeldiagnostik zur Verfügung:

- Neuroorthoptik: Es konnte bewiesen werden, dass die neuroorthoptische Untersuchung sensitiver als eine bildgebende Diagnostik bei der Diagnose von Kleinhirnerkrankungen ist. Insbesondere hilft sie bei der genauen Lokalisation von Läsionen.⁸²
- Posturographie: Durch Auftreten charakteristischer Befunde, welche anatomisch mit Pathologien im Bereich des Kleinhirnvorderlappens vergesellschaftet sind, erlaubt sie eine Diagnostik mit hoher Sensitivität (100%) und Spezifität (98%).⁴⁴ Pathognomonisch ist hier das charakteristische Schwanken mit einer Frequenz von 3 Hz (3 Hz sway).¹⁷
- Kalorische Testung: Mit Hilfe der kalorischen Testung als sensitiver Untersuchungsmethode der vestibulären Funktion⁷⁸ können wichtige Differentialdiagnosen, insbesondere Vestibulopathien diagnostiziert werden.⁸³ Dabei

hat die kalorische Testung eine höhere Sensitivität für die Diagnose der Vestibulopathie als der videoassistierte Kopfpulstest.⁵⁶

1.2. Die Anatomie des Kleinhirns

Das Kleinhirn ist „das wichtigste Integrationszentrum für das Erlernen, die Koordination und die Feinabstimmung von Bewegungen“.⁹³

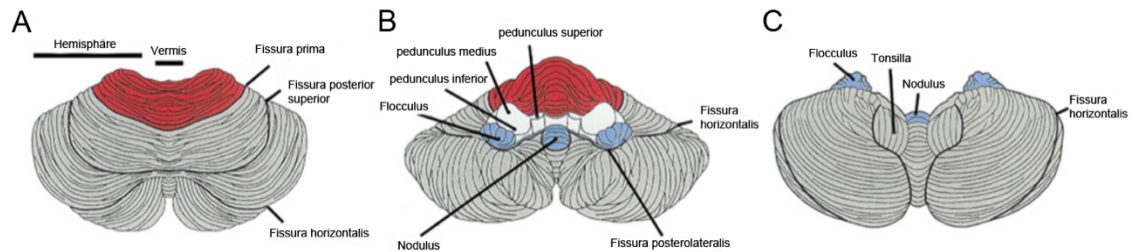


Abbildung 1 Anatomie des Kleinhirns nach (Grimaldi and Manto 2012) der lobus anterior ist rot gekennzeichnet A: Blick von superior B: Blick von anterior inferior. Die flocculonoduläre Region ist blau gekennzeichnet. C: Blick von inferior

Funktionell lässt sich das Kleinhirn in drei Teile unterteilen (siehe Abbildung 1):

1. Das Vestibulocerebellum, bestehend aus dem Lobus flocculonodularis, dient der Feinabstimmung aller Augenbewegungen. Er erhält seine Afferenzen aus den Vestibulariskernen, die Efferenzen ziehen zu den okulomotorischen Zentren, zur Formatio reticularis und zum Teil direkt zu den Augenmuskelkernen. Zudem nimmt es über die Formatio reticularis und die Vestibulariskerne Einfluss auf die Stützmotorik des Rumpfes. Es ist Sitz des vestibulookkulären Reflexes (VOR).^{25, 48} Dieser ist eine Komponente der Blickstabilisierung, welche aus Blickfolge, optokinetischem Nystagmus und VOR besteht (siehe unten).⁸
2. Der Vermis und die paravermale Region bilden das Spinocerebellum. Mit Afferenzen aus dem Rückenmark und Efferenzen zum Nucleus ruber und der Formatio reticularis koordiniert und korrigiert es den Muskeltonus und die Bewegung vorwiegend der proximalen Extremitätenmuskeln. Es ist damit zuständig für den „unwillkürlichen, reibungslosen Ablauf von Gang- und Standmotorik“.⁹³
3. Die Hemisphären bilden schließlich das Pontocerebellum, welches für „das Erlernen, die Feinabstimmung und den glatten Ablauf von willkürlichen Zielbewegungen“⁹³ zuständig ist. Es dient der Modulation und Feinabstimmung der Muskelkoordination.^{25, 93}

1.3. Cerebelläre Symptomkomplexe und Erkrankungen

1.3.1. Das „cerebelläre Syndrom“

Das „cerebelläre Syndrom“ beschreibt cerebelläre Symptomkomplexe, welche abhängig von der Lokalisation der Schädigung innerhalb des Kleinhirns sind. Bereits früh waren motorische kleinhirnassoziierte Symptome bekannt.⁶² Diese wurden ergänzt um Augenbewegungsstörungen, Störungen der Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen²⁵, Stand- und Gangstörungen, sowie die gerichteten Zielbewegungen, welche durch einen Intentionstremor und Dysmetrien (Bewegungen mit falschem Ausmaß) auffallen.^{27, 33} Durch die fehlende Koordination entsteht auch die typische Sprechstörung.

Eine kausale Therapie zur Behandlung von Kleinhirnerkrankungen existiert nicht.⁶⁹ Eine symptomatische Therapie ist sowohl über spezialisierte Physiotherapien^{36, 58} als auch medikamentös möglich, wenngleich sich derzeit noch mehrere Substanzen in der Erprobung befinden.^{4, 80, 85} Beispielsweise wird zur Therapie des Downbeat-Nystagmussyndroms (DBN-Syndrom) und zur symptomatischen Therapie der Gangstörung bei sporadischer ataxie des Erwachsenenalters unklarer Ätiologie (SAOA) 4-Aminopyridin in steigender Dosierung empfohlen.⁸⁴ Andere Substanzen, wie Acetazolamid und Carbamazepin bei episodischen Ataxien³⁸ sowie Busprion bei SCA stellen individuelle Heilversuche dar.²⁹

1.3.2. Cerebelläre Okulomotorikstörungen

Um eine korrekte Funktion und Synchronität von Augenbewegungen zu gewährleisten, sind komplexe Mechanismen zur Koordination nötig.⁸ Die vestibulocerebellären Regionen kontrollieren dabei die drei Komponenten der Blickstabilisierung:

- Die Blickfolge stellt die langsamen, gleichmäßigen Augenbewegungen dar, wenn sich ein Objekt von einer Seite zur anderen durch das Blickfeld bewegt.^{45, 64, 93}
- Bewegt sich das Objekt aus dem Blickfeld heraus (beispielsweise Bäume einer vorbeiziehenden Landschaft), so sorgt der optokinetische Reflex (OKR) mit einer Kombination von Blickfolge und Rückstellsakkaden für die Fixierung des Bildes (Optokinetischer Nystagmus OKN).
- Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) ist für eine gleichmäßige, langsame Augenbewegung zur Objektfixierung bei Drehung des Kopfes zuständig.⁷⁵ Der VOR kann durch die Fixationssuppression unterdrückt werden und dient zum Fixieren von Objekten bei sich bewegender Umwelt.⁸

Es liegt nahe, dass Störungen im Bereich des Vestibulocerebellums Schwindel verursachen können. Als Beispiel für Patienten mit Störungen des Vestibulocerebellums

seien hier Patienten mit Downbeat-Nystagmussyndrom (DBN Syndrom) genannt, die in 40 % der Fälle Schwankschwindel als Symptom angeben.⁹⁵

Typische cerebelläre Okulomotorikstörungen sind folgende⁶:

- DBN: Er wird weiter unten im Rahmen des gleichnamigen Syndroms genauer beschrieben (siehe Punkt 1.3.3.3).
- Blickrichtungsnystagmus und Reboundnystagmus: Es handelt sich hier um einen Drift der Augen nach zentral beim Seitblick mit konsekutiver Korrektursakkade nach peripher. Unter einem Reboundnystagmus versteht man das Springen der Augen zur Mitte bei Überprüfung der Blickrichtung.⁵⁰
- Periodischer alternierender Nystagmus: Er beschreibt ruckartige, horizontale Nystagmusbewegungen in Primärposition mit periodischer Änderung der Richtung.⁹⁴
- Zentraler Lagenystagmus: Er tritt bei Lageänderungen auf und muss genau vom erschöpflichen, benignen peripheren Lagerungsschwindel differenziert werden.⁵³
- Spontan- und Kopfschüttelnystagmus: Ein horizontaler Nystagmus, welcher am häufigsten zur ipsiläsionalen Seite eines cerebellären Infarktes auftritt.³⁵
- Square wave jerks (SWJ) und Oszillationen: Darunter versteht man konjugierte Augenbewegungen, bei denen sich die Augen von einem Zielpunkt weg und innerhalb von einigen Millisekunden wieder zurückbewegen. Square wave jerks lassen sich auch in sehr kleiner Ausprägung (micro square wave jerks) beim Gesunden finden.¹ In größerer Ausprägung finden sie sich sowohl bei Kleinhirnerkrankungen als auch beim Morbus Parkinson.⁶⁷

Weiterhin verursachen cerebelläre Störungen Pathologien der langsamen Augenbewegung. Es zeigen sich eine sakkadierte, also ruckartige Blickfolge⁷⁷, sowie ein Ausfall des VOR und dessen Fixationssuppression.¹² Zudem bedingen cerebelläre Erkrankungen Störungen der Sakkaden, also der schnellen Augenbewegungen: Neben der Dysmetrie, der überschießenden oder unzureichenden Bewegung beim schnellen Fixieren eines Objektes⁷⁶ ist hier vor allem die Lateropulsion während der Ausführung der Sakkaden zu nennen.³²

Zuletzt sind noch Fehlstellungen der Augen zu erwähnen: Die vertical deviation (VD) beschreibt ein vertikales Abweichen beider Augen zueinander in allen Blickrichtungen⁹. Unter Esotropie versteht man das horizontale Abweichen beider Augen in Primärposition.³⁴

1.3.3. Ausgewählte cerebelläre Erkrankungen

Grundsätzlich können cerebelläre Erkrankungen folgendermaßen unterteilt werden⁶⁶:

- Hereditäre Ataxien
- Nicht hereditäre, degenerative Ataxien
- Erworbene und fokale Ataxien

Im Folgenden soll auf einzelne, im Rahmen der Dissertation relevante, cerebelläre Diagnosen eingegangen werden.

1.3.3.1. Sporadische Ataxie des Erwachsenenalters unklarer Ätiologie (SAOA)

Die sporadische degenerative Ataxie des Erwachsenenalters (SAOA) beschreibt eine neurodegenerative Erkrankung unklarer Ätiologie, die sich als progredient verlaufende Ataxie manifestiert.⁴² Bildmorphologisch kann häufig eine olivopontocerebelläre Atrophie gefunden werden.³⁰ Nach aktuellen Studien könnte es sich um eine der häufigsten Ataxieformen handeln, wenngleich es eine Ausschlussdiagnose darstellt.³ Es lassen sich rein cerebelläre von extracerebellären Manifestationen unterscheiden: Zu letzteren gehören Basalganglienstörungen, Pyramidenbahnschädigungen und darüber hinaus auch die neurogene Blasenstörung. In der Differentialdiagnostik sollten vererbliche, entzündliche, paraneoplastische oder andere Ataxieätiologien ausgeschlossen werden, wobei die definitive Diagnose erst durch eine Obduktion sicher geklärt werden kann. Eine wichtige Differentialdiagnose kann eine Multisystematrophie Typ C (MSA-C) sein, von welcher sich die SAOA durch das Fehlen autonomer Symptome und ihre langsame Progredienz unterscheidet.⁴²

1.3.3.2. Multisystematrophien (MSA)

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine in zwei Ausprägungen vorkommende neurodegenerative, progrediente Erkrankung.²³ Es wird unterschieden zwischen der parkinsondominanten Form Multisystematrophie vom Parkinontyp (MSA-P) und der cerebellären Form Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C), bei der eine cerebelläre Ataxie im Vordergrund steht. Pathognomonisch sind neben dem cerebellären- oder Parkinsonsyndrom autonome Störungen wie Inkontinenz, erektile Dysfunktion oder orthostatische Dysregulation. Weitere Hinweise für die Erkrankungen sind das fehlende Ansprechen einer dopaminergen Therapie. Zudem ist der Progress meist deutlich schneller als bei anderen Ataxieformen, sodass die meisten Patienten innerhalb von fünf Jahren nur noch mittels Rollstuhl mobil sind. Bildmorphologisch gilt eine Atrophie des Putamens, des mittleren Kleinhirnstiels oder des Pons als wegweisend, weiterhin sind noch andere Zusatzsymptome wie z.B. Hyperreflexie und Stridor bekannt.^{18, 51}

1.3.3.3. Downbeat-Nystagmussyndrom

Ein cerebelläres Syndrom mit charakteristischen Okulomotorikstörungen ist das sogenannte Downbeat-Nystagmussyndrom (DBN Syndrom). Der DBN ist der häufigste zentrale Fixationsnystagmus und ist meist bedingt durch eine Störung der flocculären Kleinhirnregion.³⁹ In Primärposition zeigt sich ein nach unten schlagender Nystagmus, welcher sich durch Seitwärts- und Aufblick, sowie in Bauchlage verstärkt zeigt.⁴⁸ Klinisch manifestiert sich der DBN bei den meisten Patienten durch eine Stand- oder Gangunsicherheit (80%) und vertikale Oszillopsien (40%).^{65, 82}

Unterschieden werden primäre (idiopathische) von sekundären Erkrankungsformen, welche hauptsächlich durch ischämische Prozesse, Malformationen und Paraneoplasien hervorgerufen werden. Der sekundäre Downbeat-Nystagmus ist dabei häufiger (62%).⁹⁵ Allgemein ist das DBN Syndrom eine Erkrankung des Seniums mit einem Peak in der 7.-8. Lebensdekade, wobei es keine geschlechtliche Präferenz gibt.⁹⁵

Erschwert wird die Diagnose dadurch, dass das DBN Syndrom häufig mit anderen Komorbiditäten wie Vestibulopathien, Polyneuropathien sowie Gangstörungen vergesellschaftet ist.^{73, 95}

1.3.3.4. Cerebelläre Ataxie, Neuropathie und vestibuläres Areflexie-Syndrom (cerebellar ataxia wie neuropathy and areflexia syndrome, CANVAS)

CANVAS ist eine syndromale, degenerative Erkrankung mit einer Kombination aus cerebellärer Ataxie, Polyneuropathie und Vestibulopathie.^{41, 90} Als Leitsymptom wurde von Migliaccio et al. die Beeinträchtigung des VVOR (visually enhanced vestibular ocular reflex) beschrieben.⁵⁷ Sie umfasst eine Störung aller drei Komponenten der Blickstabilisierung, wie sie bereits weiter oben zusammengefasst wurden. Mit diesem Leitsymptom gelingt die Differentialdiagnose zu anderen Erkrankungen wie etwa der isolierten Vestibulopathie, bei der allein der vestibulookuläre Reflex gestört ist, oder den spinocerebellären Ataxien, bei denen nur die Blickfolge und der optokinetische Nystagmus gestört sind.

Es wird für das CANVAS über eine mögliche Vererbbarkeit im Sinne eines autosomal-rezessiven Erbgangs diskutiert.⁸⁹

1.3.3.5. Hereditäre Ataxien

Hereditäre Ataxien zeichnen sich im Vergleich zu den vorgenannten Ataxieformen durch ihr meist frühes Manifestationsalter aus.³⁷ Unterschieden werden Ataxien mit dominantem und rezessivem Erbgang.⁵ Die Prävalenz an einer hereditären Ataxie zu erkranken liegt regional variabel bei etwa 2,7:100000 für autosomal-dominante und bei 3,3:100000 für autosomal-rezessive Ataxien.⁶⁸

Zu den autosomal-dominant vererbten Ataxien gehören die episodischen Ataxien, die in zwei Typen unterteilt werden.¹⁵ Während es bei Typ 1 (episodische Ataxie Typ 1, EA1)

bereits im Kleinkindalter zu kurzen Ataxieattacken, ausgelöst durch körperliche Anstrengung oder Schreckmomente kommt, zeichnet sich Typ 2 (episodische Ataxie Typ 2, EA2) durch längere Episoden aus, die darüber hinaus auch mit Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen vergesellschaftet sind. Im Verlauf der Erkrankung bildet sich neben den Attacken ein progredientes cerebelläres Syndrom mit klassischen cerebellären Okulomotorikstörungen und einer Ataxie aus.³⁸

Eine molekulargenetische Sicherung von Ataxien gelingt heute am besten bei spinocerebellären Ataxien (SCA).⁷⁴ Insgesamt sind 26 Genloci beschrieben. Bei den SCA sind neben den klassischen, rein cerebellären Verläufen auch extracerebelläre Manifestationen möglich.⁷⁹ So kommt es gehäuft zu Störungen der Basalganglien, einer Optikusatrophie, einer supranukleären Blickparese, Demenz, Spastik, muskulären und sensiblen Störungen, retinalen Störungen (SCA7), Epilepsie (SCA10) und Neuropathien (SCA 4,8,10,25). Bei diesen extracerebellären Manifestationen kommt es zur Verkürzung der Lebenszeit.²

1.3.3.6. Erworbene Ataxien

Die Gruppe der erworbenen Ataxien umfasst ein breites Feld verschiedener Ursachen: So gibt es neben akut bzw. chronisch entzündlichen (z.B. durch Meningitiden, oder eine Encephalomyelitis disseminata bedingt) unter anderem tumoröse und paraneoplastische Ursachen für Ataxien. Ein häufiger Vertreter und wichtige Differentialdiagnose zu oben genannten Erkrankungen ist dabei auch die äthyltoxische Kleinhirnatrophie.²⁶

Weiterhin seien an dieser Stelle als akute Ursachen sekundärer Ataxien Kleinhirnblutungen, bzw. Infarkte erwähnt.

2. Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob sich „Schwindel“ als Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen einordnen lässt. Da die bei der Entstehung von Schwindelbeschwerden zusammenwirkenden Systeme in ihrer Interaktion komplex sind, bedarf es neben einer genauen Anamnese und klinischen Untersuchung die Ergänzung apparativer Methoden zur richtigen Diagnosestellung. Bisher wurde „Schwindel“ als Symptom cerebellärer Erkrankungen zwar beschrieben, jedoch gibt es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit keine strukturierte Darstellung, welche das Leitsymptom „Schwindel“ bei cerebellären Erkrankungen beleuchtet. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 459 Patienten hinsichtlich klinischer Anamnese, Untersuchung sowie apparativ-diagnostischer Untersuchungsbefunde ausgewertet. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Korrelationen zwischen Anamnese und objektivierbaren Untersuchungsbefunden gelegt und untersucht, inwieweit sich Leitsymptome definieren lassen.

Mit den auf diese Weise gesammelten Daten aus dem deutschen Zentrum für Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen am Klinikum der Universität München ist es so möglich, das häufig nur insuffizient diagnostizierte Leitsymptom „Schwindel“ aus einem anderen Blickwinkel zu beleuchten und im klinischen Alltag weitere Differentialdiagnosen zur optimalen Therapie zur Verfügung zu haben.

3. Methodik

3.1. Art der Studie und Datenbank

Die Studie war eine retrospektive Querschnittstudie.

Dazu wurden alle Patienten des DSGZ aus den Jahren 2011 bis 2015 mit einer cerebellären Erkrankung in einer Datenbank gesammelt. Die Daten wurden zuvor anonymisiert und in ihren Ausprägungen als nominalskalierte und intervallskalierte Variablen zahlenkodiert. Nach Sichtung aller Befunde wurden alle erhobenen Diagnosen durch einen erfahrenen Arzt des Schwindelzentrums reevaluiert und die Patienten anhand der erhobenen Anamnese sowie ihrer klinischen Befunde in eine der vorher festgelegten 14 Diagnosegruppen (siehe Ergebnisteil) eingeteilt. Die erhobenen Daten wurden hierbei aus vorliegenden Arztbriefen und Untersuchungsbefunden in einer Tabelle gesammelt, welche mit Microsoft Excel (Microsoft corp. 2010) erstellt wurde.

3.2. Standardisierte neurootologische und –vestibuläre Anamnese

Folgende demographische Parameter wurden erfasst:

- Alter bei Vorstellung im DSGZ
- Geschlecht
- Alter bei Symptombeginn
- Alter bei Diagnose
- Zeit bis zur Diagnose
- Familienanamnese

Die schwindelspezifische Anamnese umfasste folgende Informationen:

Differenzierung der Schwindelsymptome (Schwindelattacken, dauerhafter Schwindel) mit Dauer, Progression, Triggerfaktoren

- Art des Schwindels (Dreh-, Schwank- oder Benommenheitsschwindel)
- Dauer von Schwindelattacken und eventuelle Progression der Symptome
- Triggerfaktoren, welche die Symptome verstärken
- Komorbiditäten, wie z.B. vegetative Symptome
- Störungen des Sehens (Oszillopsien, Verschwommensehen, Doppelbilder)
- Störungen des Ganges, der Koordination und Feinmotorik
- Auftreten von Sturzereignissen

3.3. Standardisierte klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte ebenfalls standardisiert. Neben einer neurologischen Untersuchung erfolgte eine klinische Untersuchung im Hinblick auf das vestibulookuläre System.

Die Ataxieschwere wurde mittels eines klinischen Scores erfasst: SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) bestimmt.⁸⁷ (siehe Untersuchungsbogen im Anhang)

3.4. Neuroorthoptische Untersuchung

Die neuroorthoptische Untersuchung der Okulomotorik erfasste folgende Parameter:

- Visus
- Konvergenzfähigkeit
- Augenstellung bei Nah- und Fernblick
- Augenmotilität
- Augenfolgebewegung
- Sakkadenfunktion (Metrik, Sakkadengeschwindigkeit)

Nächstes Element der Untersuchung waren Prüfungen hinsichtlich verschiedener auftretender Nystagmusformen. Hierbei wurde das Auftreten folgender Befunde geprüft:

- Nystagmen in Primärposition (zentraler Fixationsnystagmus)
- Blickrichtungsnystagmen
- Provokationsnystagmen
- Reboundnystagmen

Der Prüfung der Nystagmen schloss sich die Untersuchung der Fixationssuppression des VOR und der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) zur Prüfung des Utriculus an.⁷

3.5. Posturographie

Die Posturographie untersucht Änderungen des Körperkraftschwerpunktes. Bei der Methode wird das Schwanken (sog. „sway“) von Patienten von einer sog. Kistlerplattform, einer speziellen, mit Drucksensoren bestückten Plattform, auf der die Patienten stehen, registriert.⁴⁴ Es erfolgen dabei insgesamt zehn Messungen über jeweils 30 Sekunden bei verschiedenen, in ihrer Schwierigkeit zunehmenden Bedingungen.

Die für die Diagnostik cerebellärer Erkrankungen wichtigen Untersuchungsbedingungen waren folgende:

- Stehen auf festem Untergrund mit geöffneten Augen
- Stehen auf festem Untergrund mit geschlossenen Augen

- Stehen auf Schaumstoff mit geöffneten Augen
- Stehen auf Schaumstoff mit geschlossenen Augen.

Anhand der ermittelten Sway-Werte kann mit Hilfe von sog. neuronalen Netzwerken, die viele tausend Patientendaten als Basis benutzen, eine hinweisende Diagnose gestellt werden.⁴⁴ Dabei wurden in den Auswertungen Sway Frequenzen zwischen 2,4 und 3,5 Hz, sowie zwischen 5 und 8 Hz berücksichtigt. Daneben wurden noch die Ausprägung des Schwankens (sway path values) und das quadratische Mittel des Schwankens (root mean square) protokolliert.

Zudem wurde erfasst, bei wie vielen Bedingungen die Probanden Hilfe brauchten und nach wie vielen Untersuchungen abgebrochen werden musste.

3.6. Sonstige apparative Diagnostik

3.6.1. Untersuchung mit Hilfe von Videookulographie (VOG)

Mit Hilfe der Videookulographie (VOG, EyeSeeCam®) wurden die kalorische Testung der vestibulären Funktion der Gleichgewichtsorgane und der videoassistierte Kopfpulstest durchgeführt (genauere Beschreibungen siehe^{11, 71}). Während der kalorischen Testung werden beide Ohren nacheinander abwechselnd mit warmem und kaltem Wasser gespült. Hierbei wurde eine Nystagmusgeschwindigkeit von $<6^\circ/\text{Sekunde}$ als vestibuläre Unterregbarkeit, eine Nystagmusgeschwindigkeit von $>70^\circ/\text{Sekunde}$ als vestibuläre Übererregbarkeit definiert.⁸³

3.6.2. Bildgebende Diagnostik

Zur Vervollständigung der Diagnostik dienten schließlich die Befunde der bildgebenden Verfahren wie Kernspintomographie (MRT), Computertomographie (CT) und auch Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), wenn vorhanden. Beurteilt wurde, ob eine cerebelläre Atrophie bestand.

3.6.3. Weitere Diagnostik

Die Diagnose von Polyneuropathien erfolgte durch die klinisch-neurologische Untersuchung (abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Pallypästhesie $<4/8$ an beiden Malleoli mediales) und durch entsprechende elektrophysiologische Messungen bei einigen Patienten, welche in den Auswertungen jedoch keine Rolle spielten.

In einigen Fällen wurde auch weitere Diagnostik, wie erweiterte Laboratoriums- und Liquordiagnostik durchgeführt, deren Befunde in der weiteren Auswertung jedoch ebenfalls keine Rolle spielten.

3.7. Statistik

Die statistische Analyse der Posturographiebefunde erfolgte mit Matlab (The MathWorks Inc. 1984). Die übrige statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel (Microsoft corp. 2010) und „R“ Version 3.3.⁹¹

Im deskriptiven Teil der Auswertung wurden die Häufigkeiten aller nominalskalierten Variablen der Datenbank bestimmt (Demographie, Anamnese, neurologische Untersuchung, Orthoptik, Posturographie, andere Diagnostik). Für alle intervallskalierten Variablen wurden die Standardabweichungen bestimmt.

In der statistischen Auswertung wurde noch einmal genauer auf bestimmte, häufig aufgetretene Befunde eingegangen, um zu prüfen, inwieweit sich korrelierende Untersuchungsbefunde finden ließen. Dabei wurden auch Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen auf ihre Signifikanz überprüft. Die Prüfung erfolgte bei normalverteilten Variablen mittels T-Testung, bei nicht normalverteilten Variablen wurde der χ^2 -Test angewandt. Um mögliche Korrelationen zu testen wurde der Spearman-R-Test angewandt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv und Diagnosen

Von 5400 Patienten, die sich zwischen 2011 und 2015 im DSGZ vorstellten, wurde bei insgesamt 459 Patienten eine cerebelläre Erkrankung diagnostiziert (Durchschnittsalter bei Vorstellung 65,8 +/- 15,6 SD, 53% Frauen).

Alle 14 im Gesamtkollektiv vorkommenden Diagnosen (siehe Abbildung 2) wurden basierend auf der Krankheitsätiologie in vier Übergruppen einteilt:

- Patienten mit degenerativen Ataxieformen: Diese umfassten folgende Erkrankungen: SAOA, DBN Syndrom, CANVAS, MSA-C, isolierte cerebelläre Okulomotorikstörungen und sonstige degenerative Erkrankungen (n=267, Alter bei Symptommanifestation 66,0 +/- 13,5 Jahre, 57% weiblich).
- Patienten mit hereditären Ataxieformen mit folgenden Erkrankungen: episodischen Ataxien und die verschiedenen SCA (n=50 Alter bei Symptommanifestation 40,1 +/- 20,7 Jahre, 36% weiblich).
- Patienten mit erworbenen, nicht degenerativen Ataxien und folgenden Erkrankungen: paraneoplastische, immunologische, autoimmune, äthyltoxische und andere toxische Ätiologien. Außerdem wurden hier Patienten mit Arnold-Chiari-Malformation berücksichtigt. (n=52, Alter bei Symptommanifestation 58,9 +/- 15,6 Jahre, 52% weiblich)
- Patienten mit erworbenen, läSIONalen cerebellären Störungen mit folgenden Erkrankungen: Infarkt-, tumor-, oder demyelinisierungsbedingten Ursachen (n=90 Alter bei Manifestation 57,4 +/- 17,4 50% weiblich). In den weiteren Auswertungen wurde diese Gruppe aufgrund der hohen Variabilität der Symptomätiologien nicht weiter berücksichtigt.

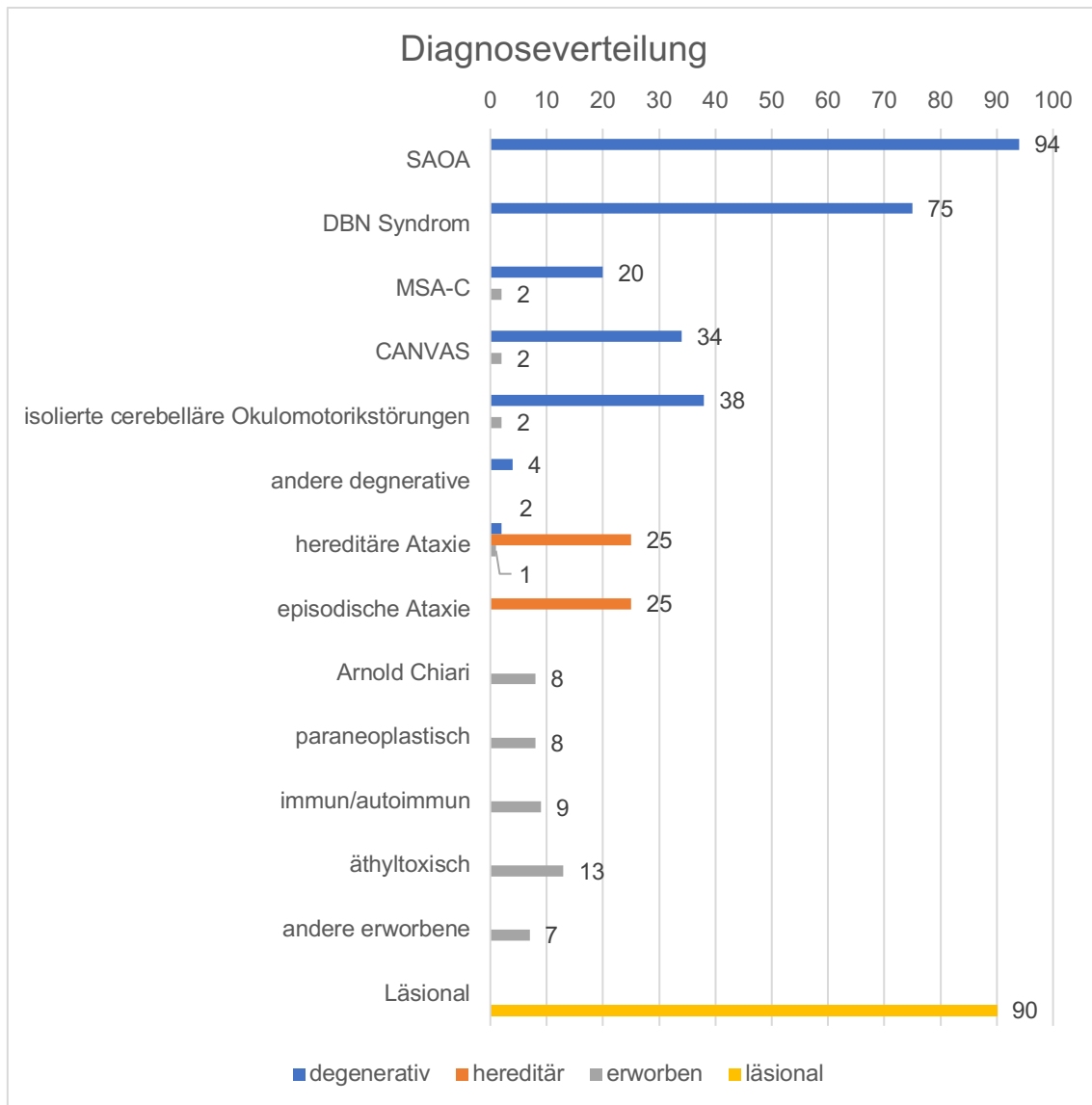


Abbildung 2 Verteilung der Diagnosen 2011-2015

Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Patientengruppen 1-3 (n=369 54% Frauen, Alter bei Symptombeginn 61,5 +/- 17,3 Jahre, Alter bei Diagnosestellung 67 +/- 15,1 Jahre) (siehe auch Abbildung 3). Häufigste Erkrankungen in dieser Gruppe waren die SAOA (n=94 25%, 55% weiblich, 66,3 +/- 14,2 Jahre bei Diagnose), das DBN Syndrom (n=75 20%, 59% weiblich, 73.5 +/- 10.7 Jahre bei Diagnose), isolierte cerebelläre Okulomotorikstörungen (n= 38 11%, 63% weiblich, 71.6 +/- 13.5 Jahre bei Diagnose) und das CANVAS (n=34 10%, 53% weiblich, 74.7 +/- 6.8 Jahre bei Diagnose).

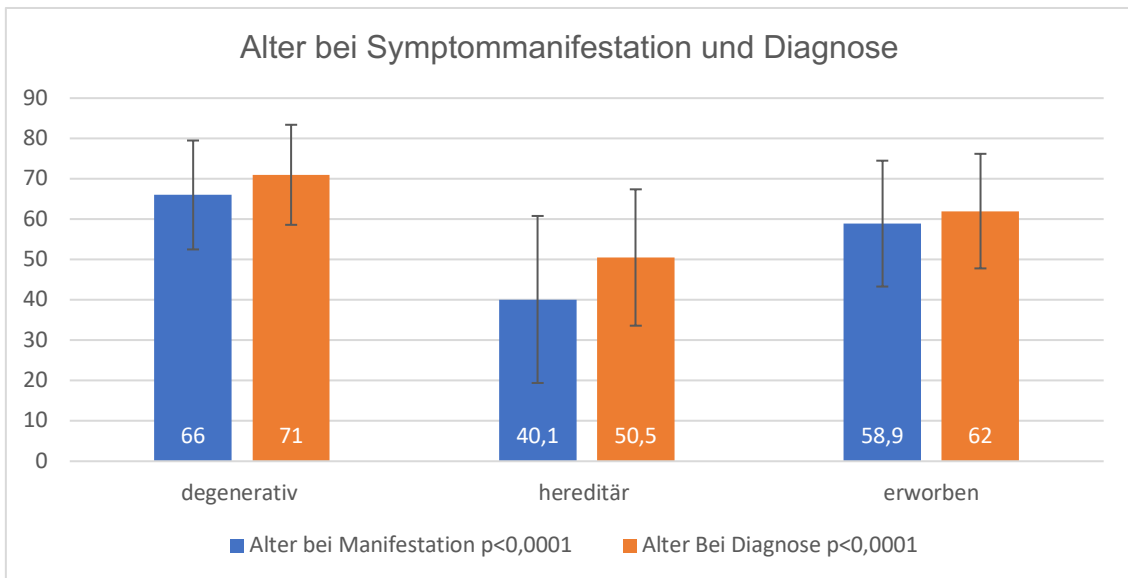


Abbildung 3 Alter bei Symptommanifestation und bei Diagnose

Insgesamt gaben 11% (n= 39) aller Patienten eine positive Familienanamnese an, bei Patienten mit hereditären Ataxien signifikant häufiger mit 52% (p<0,0001).

4.2. Symptomatik und Symptomkomplexe

90% (n=332) der Patienten mit cerebellären Erkrankungen klagten über Schwindelbeschwerden, davon 62% (n=227) permanente Symptome, 28% (n=104) Schwindelattacken und 18% (n=67) beides. Patienten mit permanentem Schwindel berichteten von Schwankschwindel in 80% (n=227), Drehschwindel in 2% (n=6) und Benommenheitsschwindel in 18% (n=50). Unterschiede zwischen den ätiologisch zugeordneten Gruppen ergaben sich keine (p=0,6571) (siehe Abbildungen 4).

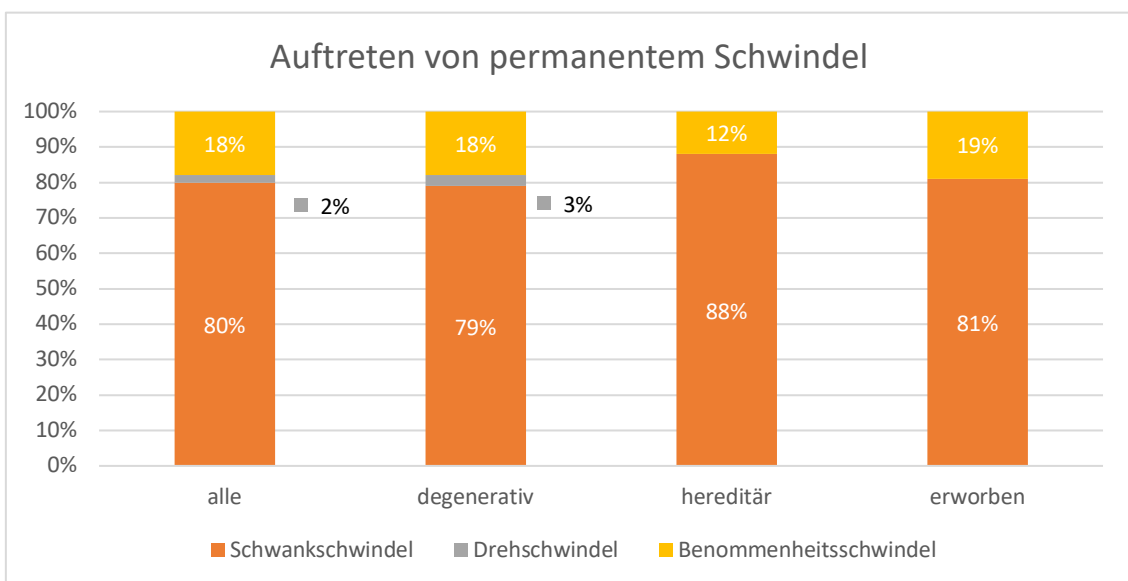


Abbildung 4 Art des Schwindels bei permanenten Beschwerden

Bei permanentem Schwindel waren die Symptome in 77% (n=227) bewegungsabhängig. Eine tageszeitliche Abhängigkeit beschrieben dagegen 24% (n=73) der Patienten mit dauerhaftem Schwindel. Verstärkt wurden die Symptome am häufigsten durch Dunkelheit (46% n=105) und unebenen Grund (37% n=84). Die übrigen Triggerfaktoren von dauerhaften Schwindelbeschwerden sind in Abbildung 5 ersichtlich.

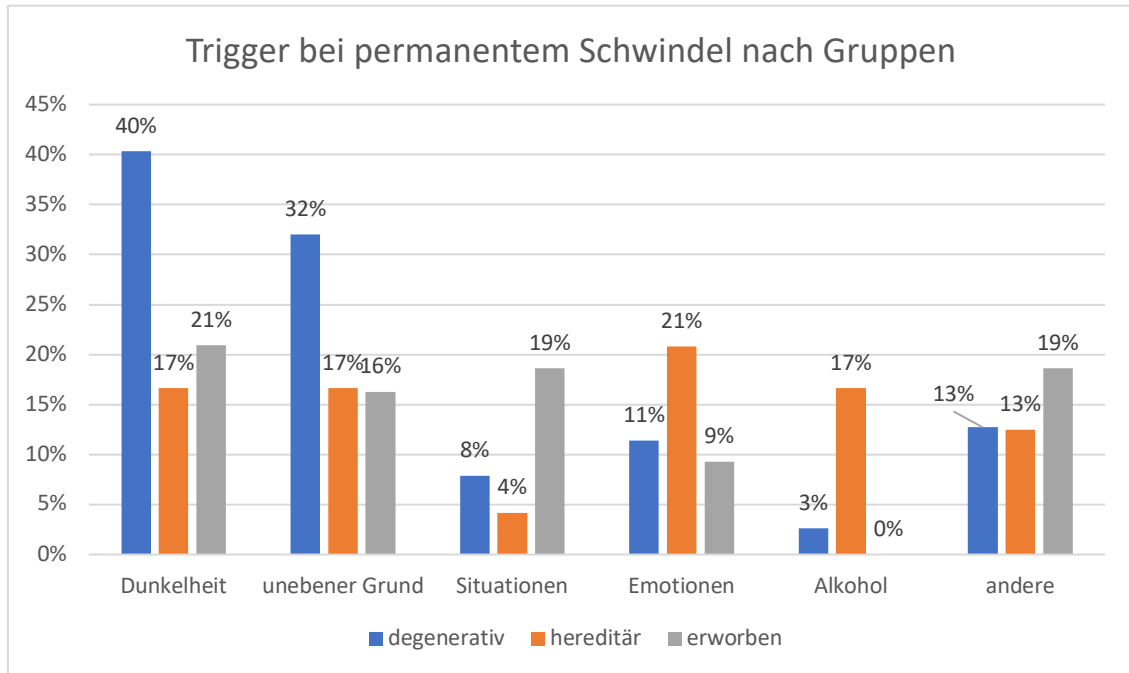


Abbildung 5 Triggerfaktoren bei permanentem Schwindel

Bei Schwindelattacken (n=104) wurde am häufigsten Drehschwindel bei 53% der Patienten beschrieben (siehe Abbildung 6).

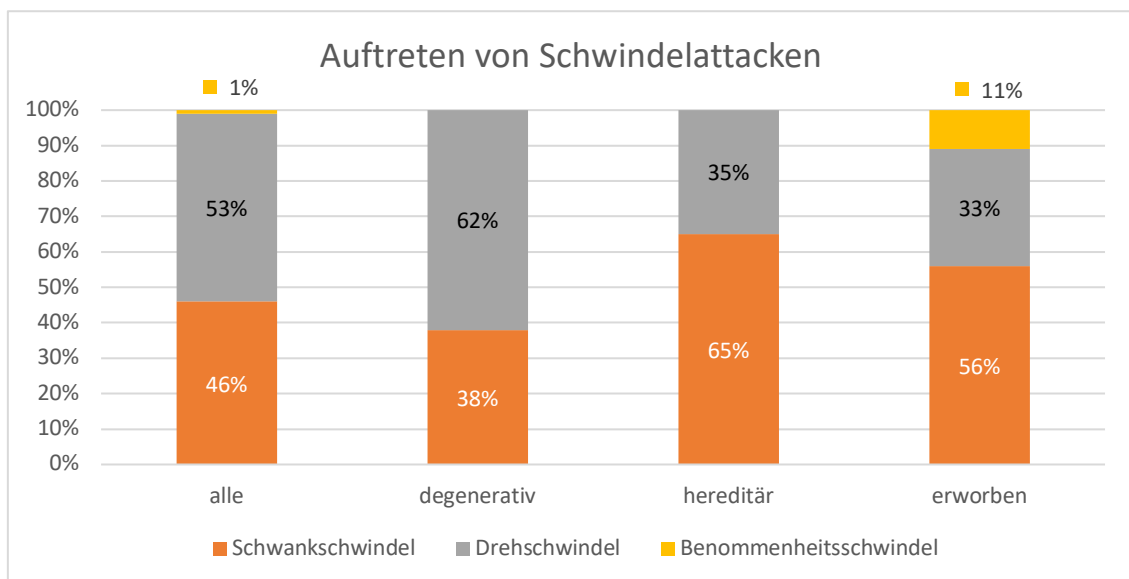


Abbildung 6 Art des Schwindels bei Schwindelattacken

Die Attackendauer reichte von Sekunden bis zu Attacken über viele Tage (siehe Abbildung 7); auch die Attackenfrequenz war unterschiedlich und ist in Tabelle 1

ersichtlich. Häufigster Auslöser der Schwindelattacken waren Positionsänderungen des Körpers (n=60 58%), einen Überblick über andere Auslöser zeigt Tabelle 2.

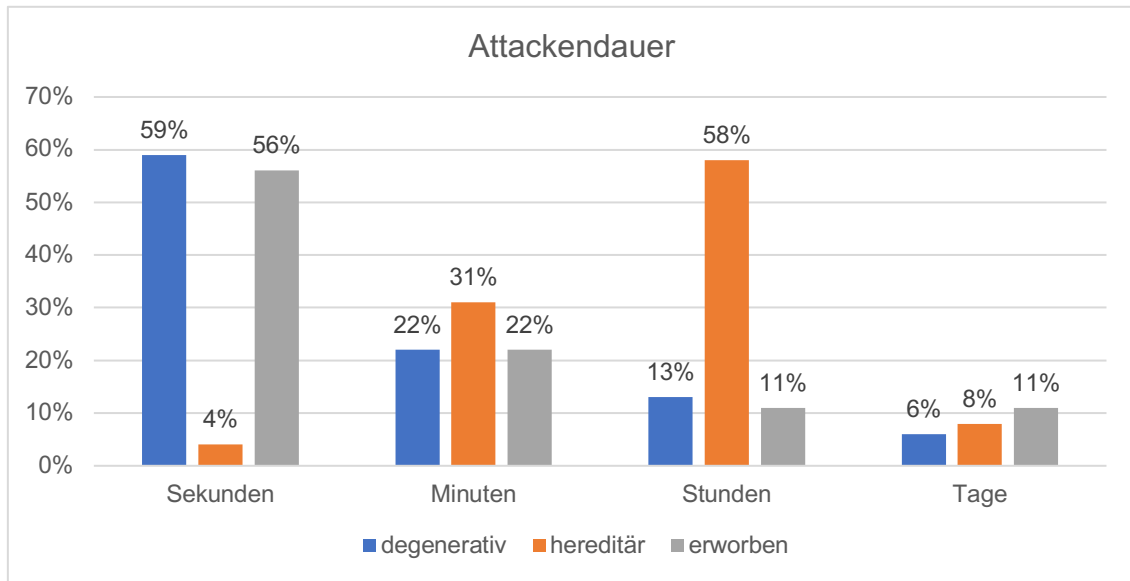


Abbildung 7 Attackendauer bei Schwindelattacken

	Alle	degenerativ	hereditär	erworben	P
mehrmals täglich	27 (26%)	19 (28%)	6 (23%)	2 (22%)	0,0045
Täglich	31 (30%)	26 (38%)	4 (15%)	1 (11%)	
Wöchentlich	15 (14%)	3 (4%)	10 (38%)	2 (22%)	
Monatlich	4 (4%)	2 (3%)	1 (4%)	1 (11%)	
andere & keine Angabe	27 (26%)	19 (28%)	5 (19%)	3 (33%)	

Tabelle 1 Attackenfrequenz bei Schwindelattacken

	Alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Schwindel in Attacken	104 (28%)	69 (26%)	26 (52%)	9 (17%)	
Dunkelheit	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,774
unebener Grund	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Situationen	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,774
Emotionen	16 (15%)	1 (1%)	15 (58%)	0 (0%)	
Alkohol	4 (4%)	0 (0%)	4 (15%)	0 (0%)	0,0019
Positionsänderung	60 (58%)	48 (70%)	6 (23%)	6 (67%)	<0,001
andere	3 (3%)	1 (1%)	2 (8%)	0 (0%)	0,2323

Tabelle 2 Triggerfaktoren bei Schwindelattacken

Als Begleitsymptome gaben 63 Patienten (17%) vegetative Symptome an (siehe Tabelle 3).

In Bezug auf „klassische“ cerebelläre Beschwerden klagten 73% (n=268 p=0,1104) aller Patienten über ein verändertes Gangbild. Zudem berichteten 44% (n=149 p=0,004) der Befragten über vermehrte Stürze, 19% (n=68 p<0,001) aller Patienten berichteten über Koordinationsstörungen. 22% der Patienten berichteten über eine Dysarthrie (n=83 p<0,001). Audiologische Symptome wie Tinnitus und Hypakusis traten bei 17% (n=51 p=0,4124) der Patienten auf, 15% (n=54 p=0,8796) der Patienten berichteten über Kopfschmerzen.

Einen Überblick über das Auftreten okulärer Symptome wie Doppelbilder, Verschwommensehen und Oszillopsien gibt Abbildung 8.

	Alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Übelkeit	33 (52%)	25 (52%)	6 (60%)	2 (40%)	0,7627
Erbrechen	16 (25%)	9 (19%)	6 (60%)	1 (20%)	0,0233
Inkontinenz	20 (32%)	17 (35%)	2 (20%)	1 (20%)	0,5343
Impotenz	3 (5%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,6113
Schwitzen	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,7242
Durchfälle	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,8532
Andere	7 (11%)	5 (10%)	1 (10%)	1 (20%)	0,8042

Tabelle 3 vegetative Symptome

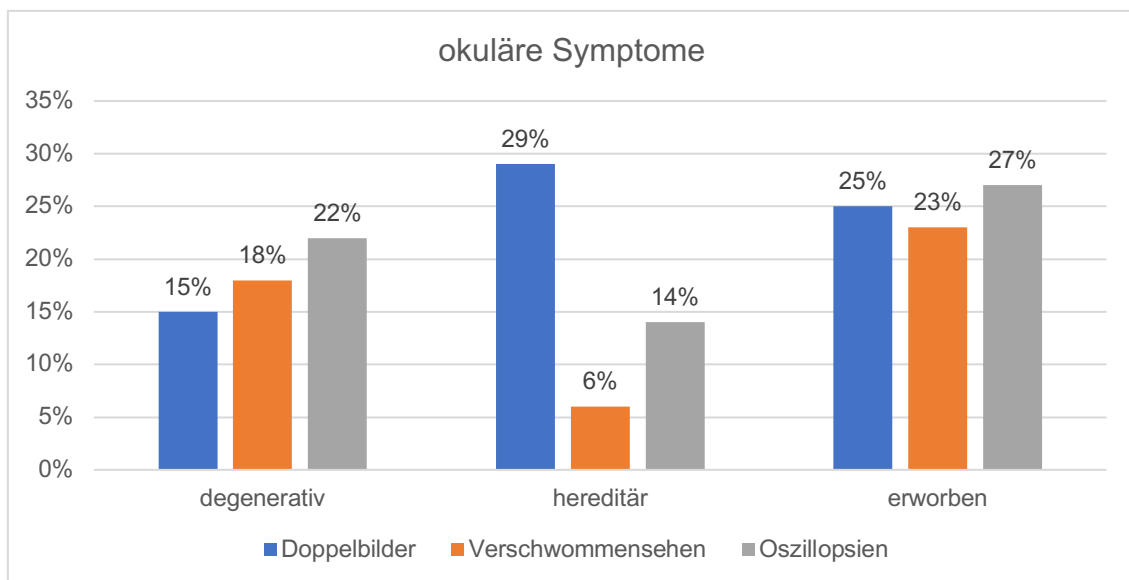


Abbildung 8 okuläre Symptome

4.3. Klinische Untersuchungsbefunde

4.3.1. Befunde der klinisch-neurologischen Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung zeigte folgende häufige Befunde:

- Die Untersuchung der Hirnnerven war in 88% (n=325 p=0,5151) der Fälle unauffällig, am häufigsten konnte eine Hypakusis (n=14, 4%) diagnostiziert werden.
- 20% (n=58) der Patienten hatten eine Dysarthrie.
- In den Lagerungsproben zeigten 15% einen zentralen Lagenystagmus (n=57), während ein peripherer Lagerungsnystagmus bei 4% (n=15) auftrat (p=0,0063).
- 6% der Patienten (n=22 p=0,033) hatten motorische Störungen (u.a. Lähmungen), wohingegen Störungen des Muskeltonus bei insgesamt 9% (n=33 p=0,5977) auftraten (Spastik 64% n=21, Rigor 36% n=12).
- Etwa ein Drittel aller untersuchten Patienten wies verminderte Reflexe der unteren Extremität auf (38% n=139). Zudem fiel bei 48% der Patienten (n=177) eine Pallhypästhesie auf (siehe auch Tabelle 4).
- In den Zeigeversuchen ließen sich bei etwa einem Drittel der Patienten dysmetrische, bzw. ataktische Befunde erheben: FNV 36% (n=134 p=0,3034), FFV 29% (n=108 p=0,3609), KHV 21% (n=77 p=0,1254).
- Bei 6% der Patienten (n=20 p=0,063) konnten positive Pyramidenbahnzeichen festgestellt werden.
- Ein Intentionstremor fand sich bei 12% (n=43 p=0,2545) der Patienten, 13% (n=41) präsentierten eine Dysdiadochokinese, 26% (n=84 p=0,6622) eine Bradydysdiadochokinese.

	Alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Reflexe obere Extremität					
unauffällig	339 (92%)	245 (92%)	47 (94%)	47 (90%)	0,7939
pathologisch	30 (8%)	22 (8%)	3 (6%)	5 (10%)	
Reflexe untere Extremität					
unauffällig	230 (62%)	162 (61%)	36 (72%)	32 (62%)	0,314
pathologisch	139 (38%)	105 (39%)	14 (28%)	20 (38%)	
Sensibilität					
unauffällig	192 (52%)	127 (48%)	37 (74%)	28 (54%)	0,0026
Pallhypästhesie	177 (48%)	140 (52%)	13 (26%)	24 (46%)	

Tabelle 4 Reflexstatus und Pallästhesie

- Zwischen den Diagnosegruppen zeigten sich deutliche Unterschiede bei der Untersuchung des Gangbildes (siehe Tabelle 5):

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
unsicher	145 (40%)	108 (41%)	14 (29%)	23 (45%)	0,1942
ataktisch	137 (37%)	99 (38%)	22 (44%)	16 (31%)	0,3854
breitbasig	91 (25%)	62 (23%)	13 (26%)	16 (31%)	0,5289
kleinschrittig	35 (10%)	30 (11%)	2 (4%)	3 (6%)	0,165
pathologisch bei Augenschluss	112 (31%)	92 (35%)	12 (24%)	8 (16%)	0,0114
erhöhte Fallneigung	104 (29%)	82 (31%)	10 (20%)	12 (24%)	0,2038

Tabelle 5 Gangbild

4.3.2. SARA

Die durchschnittliche Ataxieschwere im SARA lag bei allen Patienten bei 14,1 +/- 6,6 Punkten (Median 14 Interquartilsabstand 5,5). Es zeigten sich hier deutliche Unterschiede im Vergleich der ätiologisch zugeordneten Gruppen, wobei Patienten mit erworbenen Ataxien signifikant schwerer betroffen waren als Patienten aus den anderen Gruppen (durchschnittlich 28,8 +/- 4,6 p=0,0007).

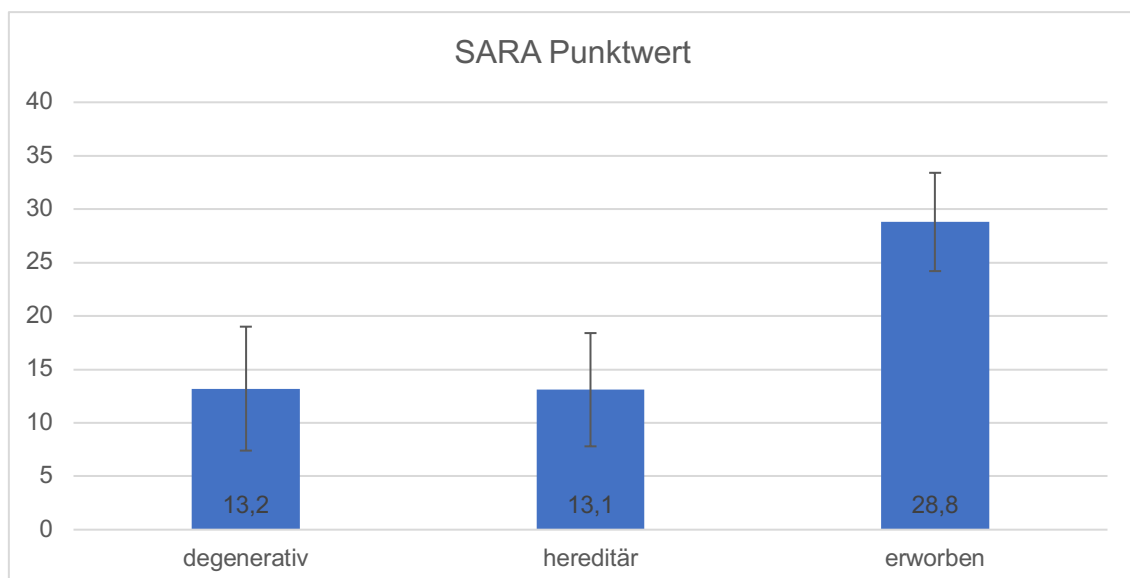


Abbildung 9 SARA Punktwerte (SARA: Scale for the assessment and Rating of Ataxia)

4.3.3. Okulomotorische Befunde in der neuroorthoptischen Untersuchung

Eine Übersicht über die orthoptischen Untersuchungsbefunde in den einzelnen Diagnosegruppen gibt Abbildung 10.

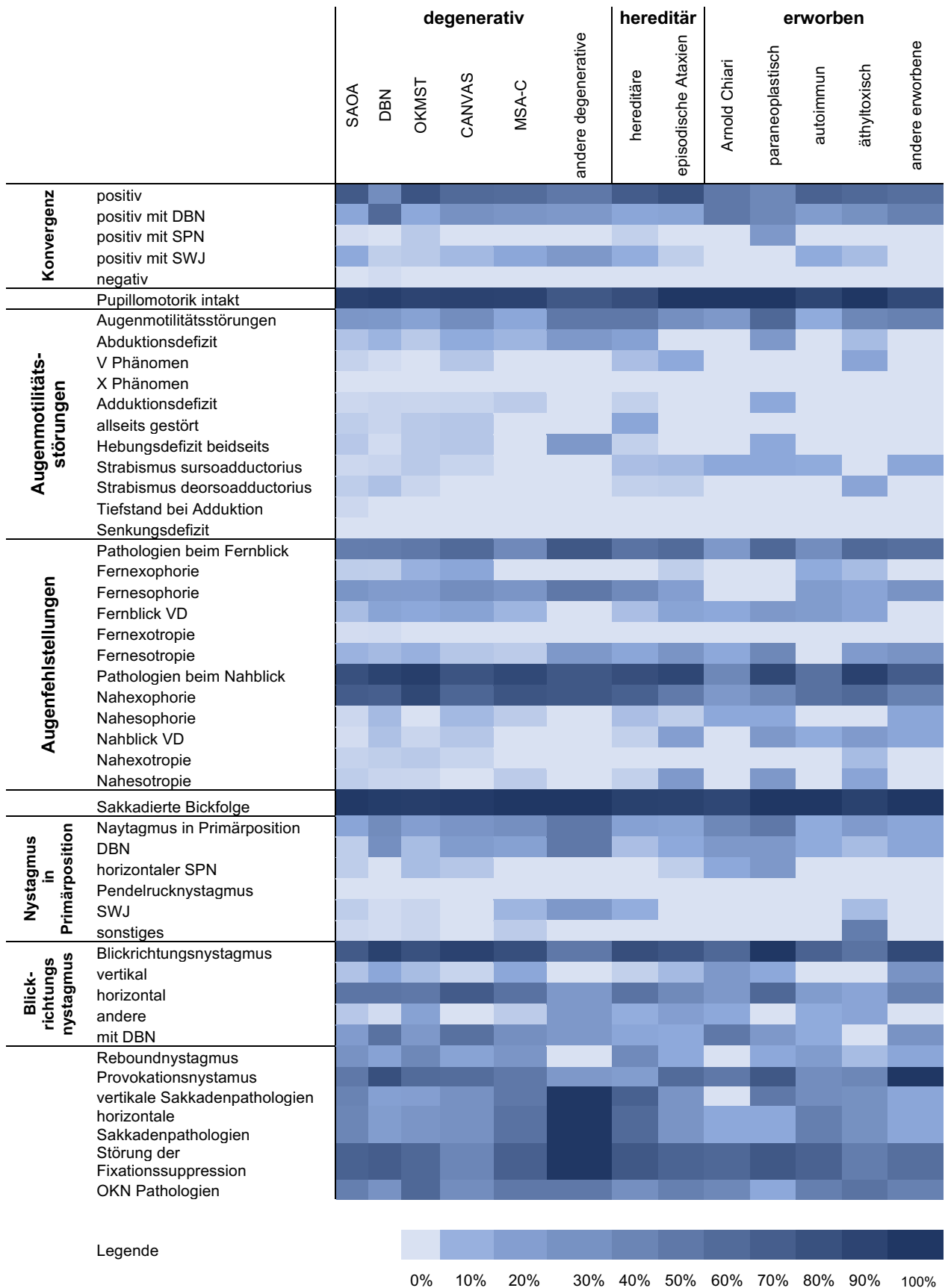


Abbildung 10 Übersicht Orthoptikbefunde nach Häufigkeit farbcodiert

4.3.3.1. Blickfolge

Mit 96% (n=353 p<0,01) hatten nahezu alle Patienten Störungen der Blickfolge: 85% der Patienten (n=312) hatten eine allseits sakkadierte Blickfolge, 7% (n=27) eine nur vertikal und 3% (n=12) eine nur horizontal sakkadierte Blickfolge.

4.3.3.2. Zentraler Fixationsnystagmus, Blickrichtungsnystagmus und Provokationsnystagmus.

Ein zentraler Fixationsnystagmus zeigte sich bei 24% der Patienten (n=88), am häufigsten hierbei ein Downbeat-Nystagmus (64%). Einen Überblick über die Befunde im Hinblick auf einen zentralen Fixationsnystagmus gibt Tabelle 6.

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
nicht vorhanden	281 (76%)	199 (75%)	42 (84%)	40 (77%)	0,3502
vorhanden	88 (24%)	68 (25%)	8 (16%)	12 (23%)	
DBN	56 (64%)	45 (66%)	4 (50%)	7 (58%)	
horizontaler SPN	13 (15%)	9 (13%)	1 (12%)	3 (25%)	
Pendelrucknystagmus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
SWJ	13 (15%)	9 (13%)	3 (38%)	1 (8%)	
sonstiges	6 (7%)	5 (7%)	0 (0%)	1 (8%)	

Tabelle 6 zentraler Fixationsnystagmus DBN= Downbeat-Nystagmus SPN= Spontan-nystagmus SWJ= square wave jerks

80% (n=297 p=0,061) aller Patienten zeigten einen Blickrichtungsnystagmus (BRN), am häufigsten einen horizontalen Blickrichtungsnystagmus. Unterschiede ergaben sich dabei in der Häufigkeit eines Blickrichtungsnystagmus mit zusätzlichem DBN, der signifikant häufiger bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen auftrat (p<0,001) (siehe Tabelle 7). 57% der Patienten (n=211) zeigten einen Provokationsnystagmus, wobei hier ein Provokationsnystagmus signifikant häufiger bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen auftrat (p=0,0306). War der Provokationsnystagmus in vertikaler Richtung nachweisbar, handelte es sich signifikant häufiger um einen DBN bei degenerativ erkrankten Patienten (p=0,0047)

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
BRN vorhanden	297 (80%)	222 (83%)	39 (78%)	36 (69%)	0,061
Rein horizontaler BRN	185 (50%)	147 (55%)	21 (42%)	17 (33%)	0,006
anderer BRN	27 (7%)	15 (6%)	8 (16%)	4 (8%)	0,035
BRN mit DBN	116 (31%)	99 (37%)	6 (12%)	11 (21%)	<0,001

Tabelle 7 Blickrichtungsnystagmusformen BRN= Blickrichtungsnystagmus DBN= Downbeat-Nystagmus

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Provokationsnystagmus vorhanden					
ja	211 (57%)	160 (60%)	20 (40%)	31 (60%)	0,0306
nein	158 (43%)	107 (40%)	30 (60%)	21 (40%)	
horizontaler Provokationsnystagmus					
ja	81 (22%)	59 (22%)	13 (26%)	9 (17%)	0,5666
nein	288 (78%)	208 (78%)	37 (74%)	43 (83%)	
vertikaler Provokationsnystagmus					
ja	143 (39%)	111 (42%)	12 (24%)	20 (38%)	0,0645
nein	226 (61%)	156 (58%)	38 (76%)	32 (62%)	
Richtung des vertikalen Nystagmus					
DBN	140 (98%)	111 (100%)	11 (92%)	18 (90%)	0,0047
UBN	3 (2%)	0 (0%)	1 (8%)	2 (10%)	

Tabelle 8 Provokationsnystagmen DBN= Downbeat-Nystagmus UBN= Upbeatnystagmus

4.3.3.1. Augenfehlstellungen

Augenfehlstellungen wurden sowohl beim Nahblick (84%, n=309) als auch beim Fernblick (50%, n=183) festgestellt. Einen Überblick über diese Augenfehlstellungen gibt Tabelle 9, wobei eine Fernesotropie und eine Nah VD signifikant häufiger bei Patienten mit erworbenen Ataxien ($p=0,0139$, $p<0,0001$) feststellbar waren. Eine Nahesotropie fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit hereditären Erkrankungen ($p=0,0023$).

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Stellungspathologien bei Fernblick					
Fernexophorie	19 (10%)	16 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	0,3559
Fernesophorie	93 (51%)	71 (55%)	14 (50%)	8 (32%)	0,1165
Fern VD	45 (25%)	32 (25%)	5 (18%)	8 (32%)	0,4905
Fernexotropie	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,6622
Fernesotropie	43 (23%)	23 (18%)	10 (36%)	10 (40%)	0,0139
Stellungspathologien beim Nahblick					
Nahexophorie	249 (81%)	194 (85%)	29 (69%)	26 (68%)	0,008
Nahesophorie	18 (6%)	12 (5%)	3 (7%)	3 (8%)	0,7511
Nah VD	22 (7%)	8 (3%)	5 (12%)	9 (24%)	<0,001
Nahexotropie	10 (3%)	9 (4%)	0 (0%)	1 (3%)	0,4063
Nahesotropie	19 (6%)	8 (3%)	7 (17%)	4 (11%)	0,0023

Tabelle 9 Augenstellungspathologien VD=vertikale Deviation

4.3.3.2. Störungen der Augenmotilität

29% der Patienten (n=106) hatten Störungen in Bezug auf die Augenmotilität, am häufigsten ein Defizit der Abduktion bei 28% der Patienten. Unterschiede zwischen den einzelnen ätiologisch zugeordneten Gruppen ergaben sich nicht (siehe Tabelle 10).

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Abduktionsdefizit	30 (28%)	22 (32%)	4 (20%)	4 (22%)	0,4591
V-Phänomen	13 (12%)	6 (9%)	5 (25%)	2 (11%)	0,1507
Adduktionsdefizit	9 (8%)	6 (9%)	1 (5%)	2 (11%)	0,7857
allseits gestört	14 (13%)	10 (15%)	4 (20%)	0 (0%)	0,159
Hebungsdefizit beidseits	13 (12%)	11 (16%)	1 (5%)	1 (6%)	0,2591
Strabismus sursoadductorius	15 (14%)	7 (10%)	4 (20%)	4 (22%)	0,3071
Strabismus deorsoadductorius	14 (13%)	10 (15%)	2 (10%)	2 (11%)	0,8263
Bei Adduktion niedriger	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,5658

Tabelle 10 Augenmotilitätsstörungen

4.3.3.3. Sakkadenstörungen

Sakkadenstörungen traten bei insgesamt 39% (n=144) der Patienten auf. Dabei litten jeweils 34% (n=125 und n=126) unter Störungen der vertikalen Sakkaden bzw. horizontalen Sakkaden. Beschriebene Störungen waren dabei sowohl eine Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit (bei insgesamt 38%) als auch eine Hypo- bzw. Hypermetrie (siehe Tabelle 11).

	alle	degenerativ	hereditär	erworben	p
Pathologien der vertikalen Sakkaden					
Verlangsamung	51 (40%)	36 (42%)	8 (32%)	7 (44%)	0,6247
Hypometrie	46 (37%)	34 (40%)	9 (36%)	3 (19%)	0,2546
Hypermetrie	45 (36%)	26 (31%)	11 (44%)	8 (50%)	0,2249
Pathologien der horizontalen Sakkaden					
Verlangsamung	46 (37%)	33 (38%)	8 (35%)	5 (31%)	0,8623
Hypometrie	40 (32%)	31 (36%)	6 (26%)	3 (19%)	0,334
Hypermetrie	52 (41%)	33 (38%)	10 (43%)	9 (56%)	0,3814

Tabelle 11 Störungen der vertikalen und horizontalen Sakkaden

4.3.3.4. Vestibulookulärer Reflex

Der VOR mittels Halmagyi Kopfpulstest war bei 56% aller Patienten pathologisch (n=207 p=0,021), wobei bei 49% aller Patienten (n=180) eine beidseitige Störung und bei 8% (n=27) eine einseitige Störung vorlag.

4.3.3.5. Fixationsuppression des VOR

Die Fixationssuppression des VOR war bei 51% (n=187) gestört, am häufigsten einseitig jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den ätiologisch zugeordneten Gruppen (p=0,621) (siehe Abbildung 11).

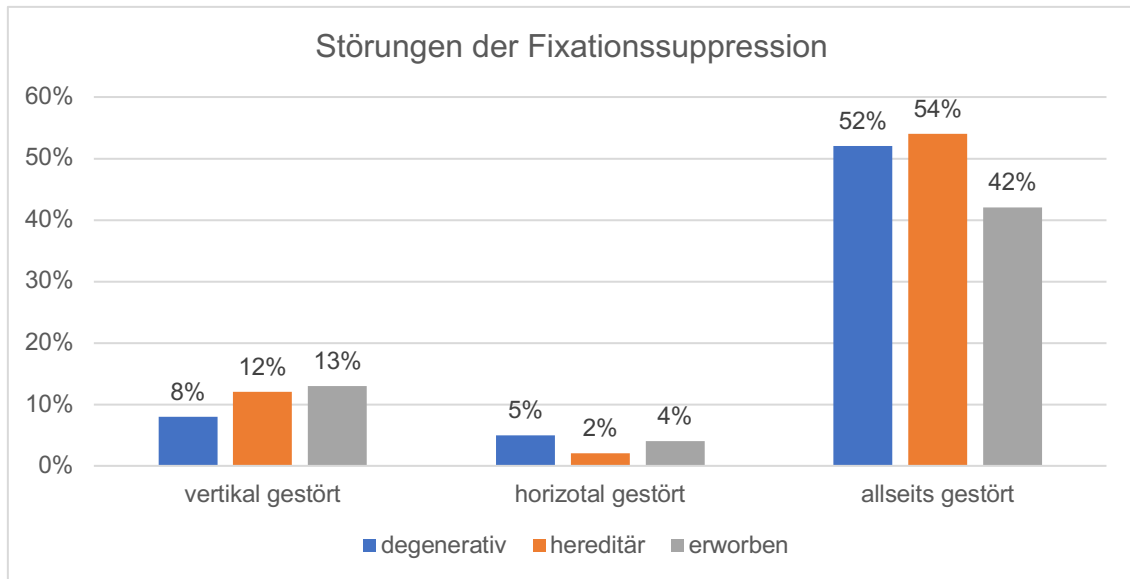


Abbildung 11 Störung der Fixationssuppression

4.3.3.6. Optokinetischer Nystagmus (OKN)

59% aller untersuchten Patienten (n=217 p=0,724) hatten Pathologien des OKN, am häufigsten eine rein vertikale Störung bei 53% (n=116), gefolgt von einer allseitigen Störung bei 45% (n=99), sowie einer rein horizontalen Störung bei 1% (n=2) der Patienten.

4.3.3.7. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)

Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) war in 36% (n=133) der Fälle gestört und zeigte ein Abweichen nach links in 71% (n=94) und nach rechts in 29% (n=39) der Fälle, jeweils ohne signifikante Unterschiede in den Diagnosegruppen (p=0,702).

4.4. Posturographie

238 Patienten erhielten eine Posturographie. Durchschnittlich konnten 8,4 +/-1,8 Bedingungen durch die Patienten absolviert werden.

95% (n=350) der untersuchten Patienten wiesen einen pathologischen Befund auf. Der dem cerebellären Lobus anterior zugeordnete 3 Hz Sway zeigte sich bei 16% der Patienten (n= 37). Eine cerebelläre Ataxie ohne 3 Hz Sway wurde bei 8% (n=32) der Patienten diagnostiziert, ein der flocculonodulären und vestibulären Region zugeordneter 1 Hz Sway (vestibuläres Defizit) fand sich bei 11% (n=43). Eine Übersicht über die erhobenen Befunde gibt Abbildung 12.

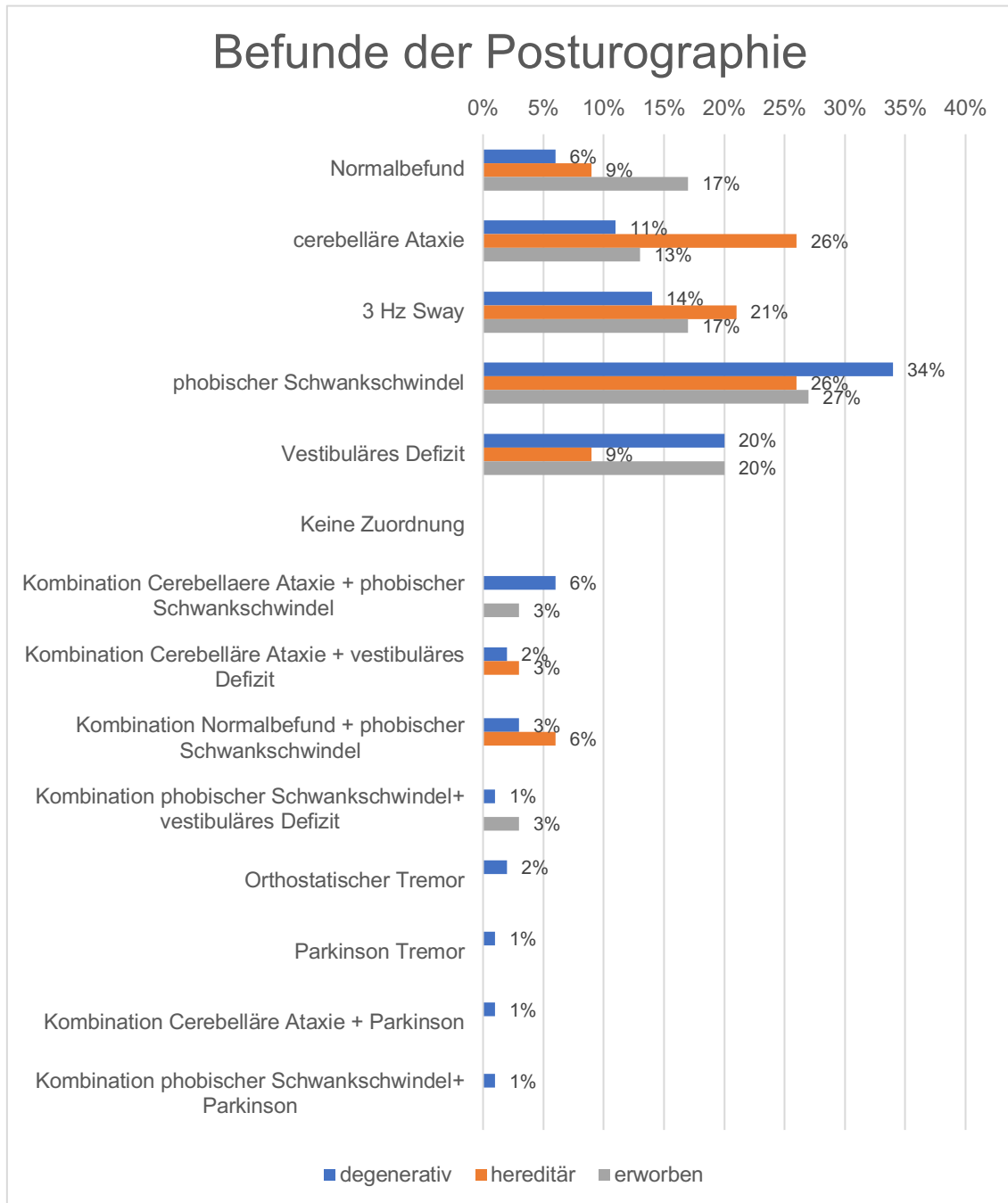


Abbildung 12 Befunde der Posturographie

4.5. Befunde in der sonstigen apparativen Untersuchung

- Alle Patienten erhielten eine kalorische Untersuchung der vestibulären Funktion. Hierbei zeigten 31% (n=115 p=0,5303) einen pathologischen Befund:
 - 16% (n=53) der Patienten zeigten eine bilaterale Vestibulopathie.
 - 8% (n=27) der Patienten zeigten eine unilaterale Vestibulopathie (links n=12 3%, rechts n=15 4%).
 - 3% (n=9) der Patienten zeigten eine beidseits regelrechte Erregbarkeit, jedoch mit pathologischer Seitendifferenz (links n=2 22%, rechts n=7 78%).
 - 8% (n=25) der Patienten zeigten eine kalorische Übererregbarkeit.
- Weiterhin konnte mittels Videookulographie während der kalorischen Testung in 9% (n=30 p=0,3342) ein Spontannystagmus festgestellt werden (48% SPN nach rechts, 52% nach links).
- 36% (n=103 p=0,4051) der Patienten zeigten in der VOG square wave jerks.
- Bildmorphologisch zeigte sich bei 27% der Patienten (n=78 p=0,0712) eine cerebelläre Atrophie.

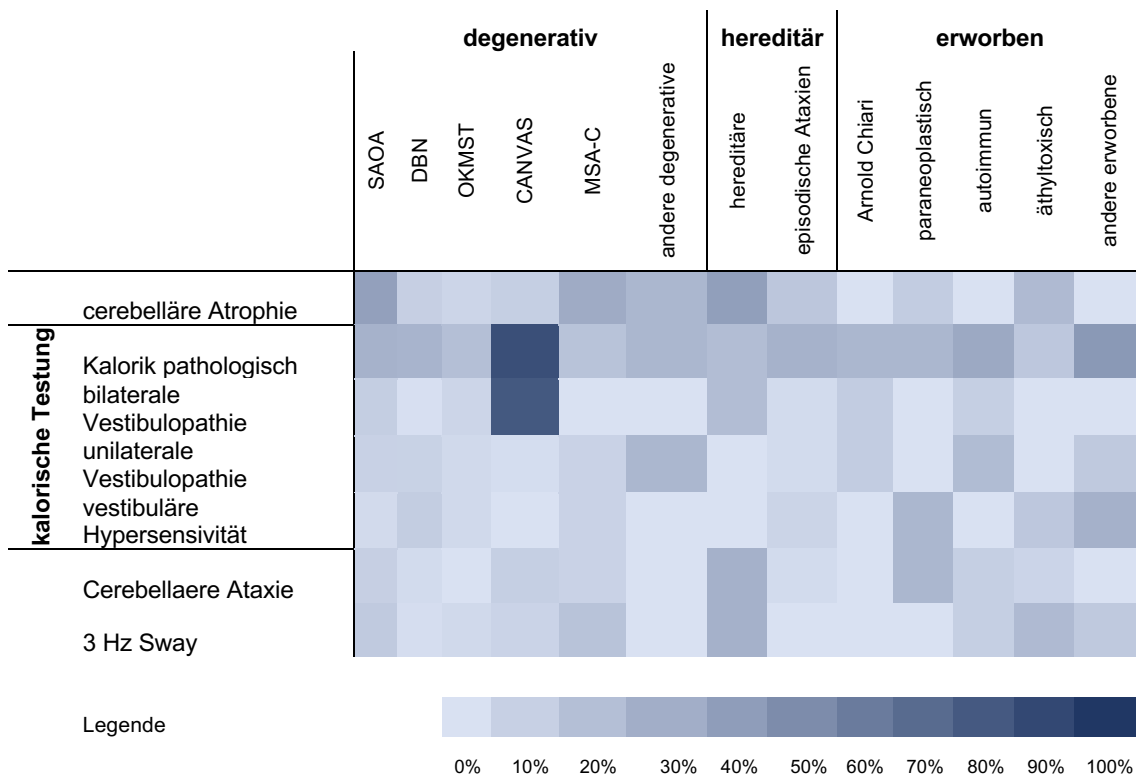


Abbildung 13 Befunde der apparativen Untersuchungen farbkodiert nach Häufigkeiten

4.6. Statistische Korrelationen ausgewählter okulomotorischer, klinischer und diagnostischer Befunde

4.6.1. Korrelationen okulomotorischer Befunde mit cerebellären Erkrankungen

4.6.1.1. „Eso-Pathologien“ im Nahblick

Insgesamt konnte bei 6% der Patienten des Gesamtkollektivs (n=18) eine Esophorie oder Esotropie diagnostiziert werden. Die Familienanamnese war signifikant häufiger negativ (n=14 78% p=0,0492). In Zusammenhang mit dem Befund einer „Eso-Pathologie“ fiel in der neuroorthoptischen Untersuchung signifikant häufiger ein Abduktionsdefizit (n=8 89% p=0,0001), ein Blickrichtungsnystagmus mit DBN (n=10 56% p=0,0455) sowie ein vertikaler Provokationsnystagmus auf (n=12 67% p=0,0248).

4.6.1.2. „Eso-Pathologien“ im Fernblick

37% aller untersuchten Patienten (n=136) zeigten eine Esophorie oder –tropie in der Ferne. Ähnlich wie bei „Eso-Pathologien“ in der Nähe war dieser Befund am häufigsten, jedoch nicht signifikant, bei Patienten mit degenerativen Ataxien (n=94 69% p=0,213), insbesondere bei SAOA (n=35 26%) und DBN Syndrom (n=23 17%) zu diagnostizieren. Signifikant häufiger war bei dieser Gruppe die Familienanamnese positiv (n=22 16% p=0,0218). Anamnestisch litten die Patienten signifikant häufiger an bewegungsabhängigem Schwindel (n=99 77% p=0,021) und Doppelbildern (n=44 32% p<0,0001). Klinisch-neurologisch waren Eso-Pathologien im Fernblick assoziiert mit einer Dysmetrie im FFV (n=52 57% p= 0,0082) und einem ataktischen Gangbild (n=62 46% p=0,0179). Okulomotorisch zeigte sich ein beidseits pathologischer VOR (n=80 59% p=0,033). Auch Störungen der Augenmotilität (n=56 41% p=0,0001), insbesondere der Abduktion (n=21 38% p=0,0446) waren verbunden mit Eso-Pathologien, ebenso wie das Auftreten eines Blickrichtungs- (n=118 87% p=0,0286) und Reboundnystagmus (n=41 30% p=0,0246). Weitere klinische Assoziationen waren darüber hinaus Pathologien der vertikalen Sakkaden (n=57 42% p=0,0174) und Störungen der Fixationssuppression (n=86 63% p=0,0012) und des OKN (n=90 66% p=0,0368). Passend zu den okulomotorischen Befunden zeigte sich bildmorphologisch signifikant häufiger eine cerebelläre Atrophie (n=40 37% p=0,0075).

4.6.1.3. „Exo-Pathologien“ im Nahblick

Eine Exophorie oder –tropie im Nahblick wurde bei 70% (n= 259) festgestellt, signifikant häufiger bei Patienten mit degenerativen Ataxien (n=203 78% p=0,0003). Eine Assoziation zeigte sich mit einer Stellungsstörung, wie einer Fernesophorie (n=63 58% p=0,0323) und einer Fernexophorie (n=17 16% p=0,0105). Assoziiert war sie zudem

häufig mit Augenmotilitätsstörungen (n=64 25% p=0,0128) und einer allseits sakkadierten Blickfolge (n=223 86% p=0,0413).

4.6.1.4. „Exo-Pathologien“ im Fernblick

Eine Exophorie oder-tropie im Fernblick zeigten 6% (n=21) der Patienten, am häufigsten Patienten mit degenerativen Ataxien (n=18 86% p=0,3416). Signifikant häufiger litten diese Patienten unter Gangstörungen (n=20 95% p=0,0323), weiterhin wiesen Patienten mit einer Exo-Pathologie bei Fernblick häufiger einen Strabismus sursoadductorius (n=4 50% p=0,0125) auf.

4.6.1.5. Vertikale Deviation

Eine vertikale Deviation (VD) wurde bei 12% aller Patienten im Fernblick (n= 45) und bei 6% aller Patienten im Nahblick (n=22) gefunden. Eine VD im Fernblick war assoziiert mit dem Auftreten eines Strabismus deorsoadductorius (n=11 31% p=0,0005), einer sakkadierten Blickfolge (n=43 96% p=0,0117), dem vermehrten Auftreten von Blickrichtungsnystagmen und hypometrischen vertikalen Sakkaden (n=11 61% p=0,0406). Bei Patienten mit VD im Nahblick war signifikant häufiger eine Nahesotropie zu erheben (n=4 18% p=0,048). Signifikant häufiger konnten Pathologien in der SLO Untersuchung erhoben werden (n=16 73% p=0,0105), wobei keine einzelne Pathologie signifikant häufiger auftrat.

4.6.1.6. Störung der Fixationssuppression

Eine Störung der Fixationssuppression wurde bei 64% (n=238) dokumentiert. Am häufigsten, aber nicht signifikant häufiger konnte eine Störung der Fixationssuppression bei Patienten mit degenerativen Ataxien (n=173 73% p=0,6638) gefunden werden. Insbesondere Patienten mit SAOA (n=63, 26%) und bei Patienten mit DBN Syndrom (n=53, 22%) wiesen eine gestörte Fixationssuppression auf.

27% dieser Patientengruppe (n=64 p=0,0094) berichteten über eine Dysarthrie.

Okulomotorisch war die Störung der Fixationssuppression assoziiert mit einer allseits sakkadierten Blickfolge (90% (n=214, p<0,0001).

Bei der Prüfung der Augenstellung wurden signifikant häufiger Pathologien bei Fernblick (n=136 57% p<0,0001) diagnostiziert, bei Nahblick zeigte sich signifikant häufiger eine Esotropie (n=17 8% p=0,0373).

Signifikant häufiger trat ein Blickrichtungsnystagmus (n=207 87% p<0,0001), ein Reboundnystagmus (n=69 29% p<0,0001) und ein Provokationsnystagmus (n=151 63% p=0,0015), insbesondere in horizontaler Ausprägung (n=63 26% p=0,007) auf.

In der Sakkadenprüfung waren die vertikalen Sakkaden seltener verlangsamt (n=27 31% p=0,0013), jedoch häufiger hypermetrisch (n=37 42% p=0,0491). Horizontale Sakkaden

waren ebenfalls seltener verlangsamt (n=25 28% p=0,0075), zudem waren häufiger Störungen des OKN (n=161 68% p<0,0001), vor allem allseits zu diagnostizieren (n=82 51% p=0,0162).

Patienten mit gestörter Fixationssuppression hatten häufiger eine cerebelläre Atrophie (n=61 31% p=0,037), die kalorische Testung war häufiger pathologisch (n=63 30% p=0,0114) und es fand sich seltener als in der Vergleichsgruppe eine bilaterale Vestibulopathie (n=24 11% p=0,0026).

4.6.1.7. Auftreten von SWJ

SWJ traten bei 28% des Gesamtkollektivs (n=103) während der Untersuchungen auf. Klinisch-neurologisch konnte in dieser Patientengruppe signifikant häufiger eine Störung der Feinmotorik (n=20 21% p=0,0414) nachgewiesen werden.

4.6.2. Korrelation klinisch-neurologischer und apparativer Untersuchungsbefunde mit cerebellären Erkrankungen

4.6.2.1. Zentraler Lagenystagmus

Insgesamt lag ein zentraler Lagenystagmus bei 15% (n=57) der Patienten vor, signifikant häufiger in der ätiologischen Gruppe von degenerativen Ataxien (n=50 88% p=0,0077). Anamnesetisch gaben Patienten mit diesem Befund signifikant häufiger Körperpositionswechsel als Attackentrigger an (n=20 77% p=0,0391). Außerdem berichteten sie häufiger als andere über Erbrechen als vegetatives Begleitsymptom (n=11 92% p=0,0068). Patienten mit einem nachweisbaren zentralen Lagenystagmus wiesen häufiger auch einen Blickrichtungsnystagmus (n=52 91% p=0,041) auf. Weiterhin bestand während der kalorischen Testung häufiger ein Spontannystagmus (n=10 18% p=0,0202).

4.6.2.2. 3 Hz Sway

Ein 3 Hz Sway konnte bei 10% aller Patienten (n=37) diagnostiziert werden, am häufigsten, aber nicht signifikant, bei Patienten mit degenerativen Ataxien (n=25, 68% p=0,6469) (hereditär n=7 19% erworben n=5 14%). Signifikant häufiger berichten Patienten mit diesem Befund über Gangstörungen (n=35 95% p=0,0027), Störungen der Feinmotorik (n=18 49% p=0,0001) und der Koordination (n=17 46% p=0,0012). In der klinisch-neurologischen Untersuchung waren der FNV und der KHV häufiger dysmetrisch/ ataktisch (FNV n=22 65% p=0,0213, KHV n=16 70% p=0,0104) und es bestand häufiger eine Bradydysdiadochokinese (n=15 47% p=0,0146). Der Rombergversuch war signifikant häufiger pathologisch (n=26 84% p=0,0454). In den

Gangprüfungen war das Gangbild häufiger ataktisch (n=23 62% p=0,0122), signifikant häufiger bestanden zudem eine erhöhte Fallneigung (n=17 46% p=0,0233) und Störungen der Feinmotorik.

(n=11 32% p=0,0215). Signifikant häufiger war eine Rumpfataxie diagnostizierbar (n=23 62% p<0,0001). Signifikant häufiger traten in der orthoptischen Untersuchung vertikale (n=22 59% p=0,0031) und auch horizontale (n=20 54% p=0,0189) Sakkadenpathologien auf. Weiterhin war der OKN in allen Richtungen häufiger pathologisch (n=14 70% p=0,0016).

4.7. Symptome und Befunde der einzelnen Diagnosegruppen

4.7.1. Degenerative Ataxien

Kollektiv und Alter

Die Diagnosegruppe der degenerativen Ataxien umfasste 267 Patienten (72% des Gesamtkollektivs). Die Patienten waren bei Symptombeginn und Diagnosestellung im Vergleich mit den anderen Diagnosegruppen signifikant älter (p<0,001). Durchschnittlich dauerte es 5,0 +/- 6,1 Jahre bis zur korrekten Diagnose, wobei diese Patienten auch signifikant häufiger über eine subjektive Progredienz berichteten (n=120 48% p=0,004).

Anamnese

Anamnestisch klagte die Mehrzahl über Schwankschwindel (n=228 85%), welcher am häufigsten bewegungsabhängig war (n=177 72% p=0,0006). Signifikant häufiger als in anderen Gruppen waren die Symptome durch Dunkelheit (p=0,0003) und unebenen Grund (p=0,0108) triggerbar. 26% der Patienten gaben Schwindelattacken an, deren Dauer am häufigsten einige Sekunden betrug (n= 40 59% p<0,0001). Am häufigsten war ihr Auftreten ebenfalls bewegungsabhängig (n=48 70% p=0,0002). Signifikant häufiger berichteten Patienten mit degenerativen Ataxien von einer erhöhten Fallneigung (n=120 48% p=0,004).

Klinisch-neurologische Untersuchung

In der klinisch-neurologischen Untersuchung fiel bei Patienten mit degenerativen Ataxien eine im Vergleich höhere Rate an Patienten mit einer Pallhypästhesie auf (n=140 52% p=0,0026). Signifikant häufiger war das Gangbild bei Augenschluss pathologisch (n=92 35% p=0,0114). Weiterhin war der Halmagyi Kopfpulstest signifikant häufiger beidseits pathologisch (n=144 54% p=0,0021).

Okulomotorische Befunde

In der neuroorthoptischen Untersuchung konnte häufiger als in anderen Gruppen der Befund einer Nahexophorie erhoben werden (n=194 85% p=0,008), die Blickfolge war signifikant häufiger allseits sakkadiert (n=234 88% p=0,0004). Weiterhin fand sich signifikant häufiger ein horizontaler Blickrichtungsnystagmus (n=147 55% p=0,006) und

ein DBN als Blickrichtungsnystagmus (n=99 37% p=0,0005). Auch ein Provokationsnystagmus (n=160 60% p=0,0306), insbesondere auch hier DBN (n=111 79% p=0,0047), konnte signifikant häufiger erhoben werden. In der SLO zeigte sich ebenfalls signifikant häufiger ein DBN (n=95 79% p=0,0001).

4.7.2. Hereditäre Ataxien

Kollektiv und Alter

Die übergeordnete Gruppe von Patienten mit hereditären Ataxien (n=50 14%) schloss Patienten mit spinocerebellären Ataxien (n=25 50%) und Patienten mit episodischen Ataxien (n=25 50%) ein. Dabei wurde bei der Auswertung aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht nach einzelnen Unterformen der Erkrankungen unterschieden.

Im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen fielen Patienten mit hereditären Ataxien durch ihr signifikant niedrigeres Erkrankungsalter (40,1 Jahre +/- 20,7 p<0,0001), sowie die signifikant häufiger positive Familienanamnese (n=26 52% p<0,0001) auf, wobei bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie der Anteil höher war als bei Patienten mit episodischer Ataxie (68%, n=19 versus 36%, n=9 p=0,012).

Die Zeit bis zur Diagnosestellung ist in dieser Gruppe signifikant am längsten (10,4 Jahre +/- 9,9 p<0,0001) und es sind mehr Männer als Frauen betroffen (n=32 64% p=0,0207).

Anamnese

Krankheitstypisch, zumindest für die episodischen Ataxien, war das attackenartige Auftreten von Symptomen (n=26 52% p=0,0001). Häufigste Schwindelform war während der Attacken Schwankschwindel (n=17 65% p=0,0017). Als signifikant häufigster Trigger sowohl für permanente als auch für attackenartige Symptome fiel in dieser Gruppe Alkohol auf (permanent n=4 17% p=0,0059, attackenartig n=4 15% p=0,0019). Außerdem waren Attacken häufig durch emotionalen Stress auslösbar (n=15 58% p<0,0001).

Häufiger als bei anderen Krankheitsätiologien berichteten Patienten mit hereditären Ataxien über Dysarthrie (n=27 54% p<0,0001), häufig wurde von Doppelbildern (n=14 29% p=0,0267) und Störungen der Koordination (n=23 48% p<0,0001) berichtet.

Klinisch-neurologische Untersuchung

In der klinisch-neurologischen Untersuchung konnte die subjektiv aufgefallene Dysarthrie häufig bestätigt werden (n=17 44% p=0,0003). Signifikant häufiger konnten Störungen der Feinmotorik gefunden werden (n=13 29% p=0,0209). Zudem konnte signifikant häufiger eine Rumpfataxie diagnostiziert werden (n=28 56% p<0,0001).

Okulomotorische Befunde

In der neuroorthoptischen Untersuchung ließen sich keine signifikant unterschiedlichen Befunde im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen finden.

Sonstige apparative Befunde

Patienten mit hereditären Ataxien schafften im Durchschnitt weniger Bedingungen in der Posturographie als Patienten aus anderen Diagnosegruppen (7,9 +/- 2,1 p=0,0401). Ansonsten fanden sich in den sonstigen apparativen Untersuchungen keine signifikant unterschiedlichen Befunde im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen.

4.7.3. Erworbene Ataxien

Kollektiv und Alter

In die Gruppe der Patienten mit erworbenen Ataxien (n=52 14%) wurden alle Patienten mit paraneoplastischen, immun/autoimmunen, ätyltoxischen Ataxieätiologien, sowie Patienten mit Arnold Chiari Malfomation zusammengefasst. Im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen kamen Patienten mit erworbenen Ataxien am schnellsten zu einer Diagnose (3,1 Jahre +/- 5,1 p<0,0001).

Anamnese

Anamnestisch war in dieser Gruppe die Symptomatik häufiger als in anderen Gruppen durch bestimmte Situationen auslösbar (n=8 30% p=0,0155).

Klinisch-neurologische Untersuchung

Klinisch-neurologisch waren häufiger motorische Defizite zu diagnostizieren (n=7 14% p=0,033), der Halmagyi Kopfpulstest war seltener pathologisch (n=28 55% p=0,0021). Patienten dieser Gruppe erreichten im SARA Score einen signifikant höheren Punktwert (28,8 +/-4,6 p=0,0007) als Patienten anderer Diagnosegruppen.

Okulomotorische Befunde

Neuroorthoptisch fand sich in dieser Gruppe häufiger eine Esotropie beim Blick in die Ferne (n=10 40% p=0,0139), die Blickfolge war im Vergleich zu anderen Diagnosegruppen seltener sakkadiert (n=39 75% p=0,0004).

Andere signifikante Unterschiede im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen fanden sich nicht.

5. Diskussion

1. Schwindel kann als ein Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen angesehen werden. Da cerebelläre Erkrankungen eher selten diagnostiziert werden (unter 10% aller Patienten mit Schwindel⁸¹), bot das große Patientenkollektiv des DSGZ eine gute Größe, um valide Aussagen hierüber machen zu können. Im untersuchten Kollektiv litten 90% aller Patienten mit cerebellären Erkrankungen unter Schwindel. Anamnestisch war ein bewegungsabhängiger (67%), permanent vorhandener (80%) Schwankschwindel (80%), welcher sich durch bestimmte Triggerfaktoren wie Dunkelheit (51%) oder Unebenheit (41%) verstärken ließ, am häufigsten. 28% der Patienten litten unter Schwindelattacken, welche bei den meisten Patienten durch Lagewechsel (58%) ausgelöst wurden. Dabei wurde häufig über Begleitsymptome wie Übelkeit (52%) und Erbrechen (25%) berichtet. In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit SCA typische Kleinhirnsymptome nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu Beginn aufgetreten waren.²⁴ Auch bei anderen cerebellären Erkrankungen waren Schwindel und Gangstörungen als wichtige Symptome benannt worden^{73, 95, 97}, was die Wichtigkeit einer umfassenden klinisch-neurologischen und orthoptischen Untersuchung von Patienten mit Schwindel unterstreicht. Eine leitsymptomorientierte Untersuchung von „Schwindel“ mit typischen cerebellären Untersuchungsbefunden existierte bis jetzt jedoch nicht.

Ein eindeutig definierbarer Symptombeginn konnte erwartungsgemäß nur bei Patienten mit akuten, läsional bedingten Symptomen erhoben werden. Bei allen anderen Patienten entwickelten sich die Symptome schleichend und ohne erkennbares Auslöseereignis.

Das gemeinsame Auftreten von permanentem Schwindel und Schwindelattacken kann bei einem Teil der Patienten durch einen komorbid auftretenden benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (4%) und bei 15% der Patienten durch einen zentralen Lagenystagmus erklärt werden. Dieser ist anatomisch im Bereich des Nodus und der Uvula und damit in anatomischer Nähe zu den Zentren lokalisiert, in welchen auch eine Schädigung bei Auftreten von DBN zu lokalisieren ist.⁸² Weiterhin ist das Auftreten von Attacken und permanenten Symptomen typisch für Patienten mit episodischen Ataxien³⁸, wobei die Attacken erwartungsgemäß länger andauerten als bei anderen Erkrankungen. Möglich sind auch das Auftreten von Schwindelattacken im Rahmen einer orthostatischen Dysregulation, welche eine häufige Schwindelerkrankung ist und die auch im Rahmen der vegetativen Dysregulation bei Patienten mit MSA auftreten kann.^{13, 55}

2. Okuläre Symptome, wie Verschwommensehen (17%), Oszillopsien (22%) und Doppelbilder (18%) wurden ebenso wie andere „typische“ Kleinhirnsymptome (Stand-

und Gangataxie, Feinmotorik- und Koordinationsstörungen) nur von einem eher kleinen Teil der Patienten im untersuchten Kollektiv berichtet, obwohl zum Teil deutliche cerebelläre Okulomotorikstörungen zu erheben waren. In einer früheren Arbeit wurden bei Patienten mit spinocerebellären Ataxien okuläre Symptome noch deutlich seltener als Frühsymptome (Doppelbilder 4%, Verschwommensehen 2%) berichtet, ähnlich ist es auch mit andern Symptomen.²⁴ Möglicherweise spielen hier zentrale Kompensationsmechanismen eine Rolle im vergleichsweise gering ausgeprägten Symptomempfinden. Diese könnten auch im Hinblick auf andere Symptome mit der Verarbeitung multisensorischer Einflüsse zu tun haben. Bei Patienten mit DBN Syndrom konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Stand- und Gangstörungen nicht nur mit okulären Symptomen wie Oszillopsien zusammenhängen.³¹

Weiterhin berichteten Patienten häufig über Gangstörungen (73%) und eine erhöhte Sturzneigung (44%). Das koinzidente Auftreten von Stürzen bei cerebellären Erkrankungen wurde bereits beschrieben und untersucht¹⁶. Auch bei hereditären Ataxien spielen Gangstörungen als Frühsymptom eine wichtige Rolle.²⁴ Die erhöhte Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Schwindel und Stürzen wurde bereits untersucht.¹⁶

In der oben zitierten Arbeit wurde die erhöhte Sturzneigung durch Veränderungen der Gangvariabilität und der Schrittfolge bedingt durch die cerebellären Pathologien erklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Parameter nicht untersucht. Zu diskutieren ist, ob die erhöhte Sturzneigung nur im Rahmen der cerebellären Erkrankung, oder auch im Rahmen von auftretenden Komorbiditäten (s.u.) auftritt.

3. Klinisch-neurologisch zeigte sich am häufigsten eine Ataxie in den Zeigeversuchen (36% FNV 28 % FFV 21 % KHV).

Knapp ein Drittel (27%) des Patientenkollektivs hatte Hinweise auf eine komorbid auftretende Polyneuropathie. Diese waren überraschenderweise über alle Erkrankungsgruppen verteilt, also auch bei den deutlich jüngeren Patienten mit hereditären Ataxien. Frühere Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass beispielsweise bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie periphere Neuropathien eine wichtige Komorbidität darstellen können.^{52, 21, 88} Zu Patienten mit episodischen Ataxien liegen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit keine Daten vor. Eine elektrophysiologische Einordnung der Polyneuropathie erfolgte im Rahmen der klinischen Untersuchungen, die Ergebnisse wurden aber in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Es ist zu diskutieren, ob die erhobenen Befunde insgesamt Teil der degenerativen Symptomkomplexe sein können. Dass Neuropathien bei CANVAS zu den Leitbefunden gehören⁵⁷ und bei SAOA ebenfalls als Komorbidität beschrieben wurden³⁰, spricht dafür.

Die Untersuchung der Hirnnerven war nur sehr selten auffällig. In der Stand- und Gangprüfung konnte häufig eine Unsicherheit (40%) mit vermehrter Sturzneigung (29%) und Verschlechterung bei Augenschluss (31%) festgestellt werden. Ob diese Befunde durch die cerebellären Störungen, oder bei einem Teil der Patienten durch komorbid bestehende Polyneuropathien oder eine bilaterale Vestibulopathie ausgelöst werden, kann nicht differenziert werden.²⁸ Der erhobene durchschnittliche Ataxie Score SARA mit einem Punktwert von 14 Punkten sagt indes nur wenig über eine wirkliche Gefährdung der Patienten im Hinblick auf Stürze aus. Es konnte gezeigt werden, dass er nicht mit der Sturzfrequenz cerebellär erkrankter Patienten korreliert.⁷² Eine apparative Ganganalyse, wie in der erwähnten Arbeit mittels eines speziellen Sensorikteppichs und Videoaufzeichnung, wurde im untersuchten Kollektiv bei keinem Patienten durchgeführt, daher konnten keine Aussagen zur zukünftigen Sturzgefährdung gemacht werden.

4. Die wichtigsten Befunde lieferte die Untersuchung der Okulomotorik mittels Neuroorthoptik. Die neuroorthoptischen Untersuchungsbefunde dienten als Datengrundlage der Studie. Alle Patienten hatten eine cerebelläre Okulomotorikstörung. Ein Nystagmus trat bei 89% auf. Häufigste Nystagmusformen waren dabei ein Blickrichtungsnystagmus (80%), ein zentraler Fixationsnystagmus (24%), ein Reboundnystagmus (23%), ein Provokationsnystagmus (57%) sowie eine gestörte Fixationssuppression (64%). Die häufigste Unterform von Fixations- und Blickrichtungsnystagmen stellte dabei der DBN (Fixationsnystagmus n=56, BRN mit DBN n=116) dar.

Topographisch konnte in bildmorphologischen Studien der DBN bereits der flocculonodulären Region zugeordnet werden.²⁵ Ein DBN trat ebenfalls häufig nach Provokationsmanövern im Sinne eines untypischen Provokationsnystagmus auf, welcher bisher entweder als falsche Verschaltung der Afferenzen oder als Pathologie des „vestibulären Gedächtnisses“ gedeutet wurde.^{10, 48} Als direkter Ausdruck einer wahrscheinlichen Schädigung des Nodus ist die Überprüfung der Fixationssuppression ein gutes diagnostisches Mittel.⁴⁰ Da mit dieser Störung im untersuchten Kollektiv Stand- und Gangataxien, andere Augenbewegungsstörungen wie Blickrichtungs-, Rebound- und Provokationsnystagmen, sowie hypermetrische Sakkaden vergesellschaftet waren, ist die gestörte Fixationssuppression möglicherweise eine der Hauptursachen für das Schwindelerleben der Patienten. Außerdem spricht die Assoziation mit einer cerebellären Atrophie und einer bilateralen Vestibulopathie dafür, dass eine gestörte Fixationssuppression ein Leitbefund cerebellärer Erkrankungen ist.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Bedeutung des Befundes von Augenstellungspathologien aus früheren Veröffentlichungen bestätigt werden.³⁴ Das

signifikant häufigere Auftreten von „Eso“-Pathologien bei cerebellären Erkrankungen und der Befund der Nahexophorie (81%) ohne signifikante Zusammenhänge zu anderen Befunden konnten dabei bestätigt werden. Es lässt sich schlussfolgern, dass bei Patienten mit Stellungspathologien, insbesondere wenn von Doppelbildern berichtet wird, an eine cerebelläre Erkrankung gedacht werden muss.

Weitere häufige cerebelläre Okulomotorikstörungen waren:

- Eine allseits sakkadierte Blickfolge (85%), wobei dieser Befund nicht zwangsläufig typisch für eine cerebelläre Pathologie ist.⁸²
 - Sakkadenpathologien in horizontaler (34%) und vertikaler (34%) Richtung mit auftretenden Dysmetrien.
 - Square wave jerks (SWJ), welche bei 28% aller Patienten zu erheben waren. Bisher war das Auftreten auch beim Gesunden bekannt, eine Assoziation zu Parkinson war ebenfalls bereits beschrieben worden.⁶⁷ In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass SWJ auch Ausdruck cerebellärer Erkrankungen sein können. Das signifikant häufigere Auftreten von SWJ mit DBN, einer gestörten Fixationssuppression und eine sakkadierte Blickfolge sprechen für einen Ursprung im Bereich der flocculonodulären Region. Möglicherweise könnten SWJ eine Art Frühsymptom cerebellärer, bzw. neurodegenerativer Erkrankungen sein.
5. In den ergänzenden diagnostisch-apparativen Untersuchungen zeigte sich bildmorphologisch bei 27% der Patienten eine cerebelläre Atrophie. Bildgebende Verfahren spielen in der Diagnostik cerebellärer Erkrankungen eine wichtige Rolle⁵⁴, scheinen aber in der Frühphase der Erkrankungen nur teilweise für die Diagnostik nützlich zu sein. Für neurodegenerative Erkrankungen konnte die Wichtigkeit der bildgebenden Verfahren aus differentialdiagnostischer Sicht bereits bewiesen werden.²² Am häufigsten fand sich der Befund bei Patienten mit hereditären Ataxien, (32%), was am insgesamt schon in jungen Jahren progredienten Verlauf der Erkrankungen liegen könnte⁵.
6. In der Posturographie trat der für den cerebellären Vorderlappen typische 3 Hz Sway¹⁷ mit 16% seltener auf als erwartet. Gleichzeitig war der Nachweis eines 3 Hz Sways signifikant häufiger assoziiert mit klinischen Stand- und Gangstörungen sowie Koordinationsstörungen. Dies könnte hinweisend für eine anatomische Beteiligung des Vermis und der fastigialen okulomotorischen Region sein.^{25, 48} Orthoptisch fand sich eine Assoziation zu Sakkadenpathologien (horizontal 54%, vertikal 59%) und einem häufiger gestörten OKN (70%).

In früheren Arbeiten konnte für Patienten mit MSA gezeigt werden, dass die Posturographie bei der Unterscheidung zwischen MSA-C und MSA-P entscheidende Hinweise liefern kann.⁴⁹ Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit MSA-C boten lediglich 2 (9%) Patienten den typischen Befund.

Als zweite Hauptdiagnose ergab sich in der Posturographie ein vestibuläres Defizit mit Sway-Werten um 1 Hz und damit Hinweise auf Pathologien im Bereich zwischen flocculonodulärer Region und Vestibularorgan.²⁵ Hier passt das Auftreten der posturographischen Befunde anatomisch zu den orthoptisch gefundenen und weiter oben als Auslöser der Symptome diskutierten Pathologien. Die Befunde der Posturographie waren allerdings für keine der untersuchten Erkrankungen spezifisch und eignen sich somit nur bedingt für differentialdiagnostische Überlegungen. Mögliche Verfälschungen der Ergebnisse könnten durch phobische Komponenten der Erkrankungen (phobischer Schwindel in 32% diagnostizierbar) und polyneuropathische Veränderungen hervorgerufen worden sein.

7. In der kalorischen Testung konnte bei 35% der Patienten ein pathologischer Befund diagnostiziert werden, am häufigsten dabei eine bilaterale Vestibulopathie. Kontrastierend hierzu war in der klinisch-neurologischen Untersuchung der Halmagyi Kopfpulstest häufiger pathologisch (49%). In früheren Arbeiten wurde das mögliche falsch positive Auftreten bereits beschrieben⁴⁶, in einer Studie zum CANVAS konnte dieser diskrepante Befund ebenfalls erhoben werden.⁴¹ War nur eine einseitige Vestibulopathie zu erheben (8%), so waren diese Befunde mit denen der Überprüfung des Kopfpulstests kongruent (8%).

Bei 8% der Patienten zeigte sich eine vestibuläre Übererregbarkeit, welche in früheren Arbeiten als Ausdruck einer olivopontocerebellären Dysfunktion⁹², in einer neueren Arbeit als Ausdruck diffuser cerebellärer Pathologien¹⁴ diskutiert wurde. In der vorliegenden Untersuchung trat der Befund vor allem bei Patienten mit DBN Syndrom auf, vergesellschaftet war er mit dem häufigeren Auftreten von vertikalen Divergenzen. Da deren Auftreten in früheren Arbeiten als Ausdruck einer Otholithendysfunktion mit falscher cerebellärer Verschaltung diskutiert wurde³⁴, ist dies möglicherweise Ursache für die vestibuläre Übererregbarkeit.

Es zeigen sich folgende Einschränkungen der Studie:

Ein Problem ist die Vorselektion der Patienten (Selection bias). Dies liegt zum einen in der Natur einer universitären Spezialambulanz: Patienten werden dabei häufig aus kleineren Ambulanzen oder anderen Kliniken zur differentialdiagnostischen Einordnung überwiesen. Hierbei handelt es sich vermutlich überproportional häufig um Patienten, bei denen eine diagnostische Einordnung durch einen „Nicht-Spezialisten“ nicht möglich erscheint. Darüber hinaus stellen sich primär Patienten mit Schwindelsymptomen in der gleichnamigen Spezialambulanz vor. Es kann daher der Eindruck entstehen, dass insbesondere Patienten mit cerebellären Erkrankungen immer auch unter Schwindel als Leitsymptom leiden, was jedoch nicht der Fall sein muss, ist doch in der Literatur eine Vielzahl weiterer möglicher Leitsymptome benannt worden (siehe 1 Einleitung).

Es erfolgte in den meisten Fällen aufgrund der einmaligen Vorstellung kein „follow up“, sodass letztendlich die endgültigen Diagnosen nicht immer sicher geklärt werden konnten. Als Beispiel sei hier eine frühere Arbeit über Patienten mit SCA 6 genannt, bei der gezeigt wurde, dass in diesem Kollektiv cerebelläre Okulomotorikstörungen häufig vor den ataktischen Symptomen auftraten⁹⁷. Bei einmaligen Vorstellungen konnten nicht alle Untersuchungen zu differentialdiagnostischen Überlegungen, insbesondere genetische Testungen, durchgeführt werden. Darüber hinaus ergibt sich zudem das Problem der letztlichen neuropathologischen Diagnosesicherung bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen. So konnte in einer früheren Obduktionsstudie gezeigt werden, dass die klinische Diagnose MSA nur in etwa zwei Drittel der Fälle korrekt ist.⁴³ Es könnten also durchaus deutlich weniger klare Grenzen zwischen den einzelnen Krankheitsethritäten, insbesondere aufgrund der nur subtil zu erhebenden cerebellären Befunde, bestehen.

Weitere Unschärfen ergaben sich innerhalb der diagnostisch-apparativen Aufarbeitung der Patienten: Da es keinen fest vorgeschriebenen Fragebogen bezüglich der Anamnese gab, blieben einige Informationen, beispielsweise zur Familienanamnese, manchmal lückenhaft. Weiterhin fanden sich in der Ausführung der als Informationsquelle dienenden Arztbriefe zum Teil große Unterschiede in der Ausführlichkeit. Es konnte zum Beispiel nicht immer erfasst werden, welche Stand- und Gangproben genau überprüft wurden und manchmal fehlten auch einzelne Befunde.

Zusammenfassend kann „Schwindel“ als ein Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen angesehen werden, vor allem bei sonst subtil ausgeprägten Befunden. Die vermehrte Sturzneigung in allen Diagnosegruppen unterstreicht die Wichtigkeit der hier vorgestellten Daten.

Neuroorthoptisch konnten einige typische cerebelläre Befunde, welche bereits in der Vergangenheit vorbeschrieben wurden, bestätigt werden. Die häufigste Schädigung der in dieser Studie untersuchten Patienten lag topographisch im Bereich des Vestibulocerebellums, welches entscheidend für die Interaktion zwischen Kleinhirn und Vestibularorgan ist.^{8, 25}

Die Befunde der Posturographie führten nicht wegweisend zur richtigen Diagnose, trat jedoch ein typischer cerebellärer Befund in der Untersuchung auf, so war dieser mit klassischen cerebellären Symptomen vergesellschaftet.

Es konnte bewiesen werden, dass eine genaue Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung mit Ergänzung neuroorthoptischer Elemente in vielen Fällen zu einer richtigen Diagnose leiten kann.

Da gezeigt werden konnte, dass bestimmte Formen von Schwindel auch bei sonst eher subtilen Symptomen Ausdruck cerebellärer Erkrankungen sein können, sind folgende Fragestellungen für zukünftige Untersuchungen denkbar:

1. Sind möglicherweise deutlich mehr Patienten von cerebellären Erkrankungen betroffen, als bisher angenommen? In neurologischen Abteilungen, bei denen Zusatzuntersuchungen wie die Neuroorthoptik, die kalorische Testung und die Posturographie nicht verfügbar sind, könnten viele Patienten bisher nicht richtig diagnostiziert worden sein.
2. Können mit einer erweiterten klinisch-neurologischen Untersuchung, welche zumindest einige Elemente der Orthoptik umfasst, mehr Schwindelerkrankungen ätiologisch korrekt kategorisiert werden? Hierbei wäre eine prospektive Erhebung in verschiedenen, auch kleineren neurologischen Ambulanzen interessant. Sie könnte helfen, genauere Aussagen über die Epidemiologie von Schwindelerkrankungen cerebellären Ursprungs machen zu können. Eine Möglichkeit wäre zum Beispiel eine multizentrische Studie mit einem definierten Anamnese- und Untersuchungsbogen bei Schwindelpatienten in der neurologischen ambulanten Betreuung. Auch niedergelassene Neurologen könnten an einer solchen Studie teilnehmen.
3. Wie ist das „follow up“ der untersuchten Patienten? Dies könnte hilfreich sein, um weitere Aussagen hinsichtlich Krankheitsprogredienz und eventueller Therapieerfolge machen zu können. Interessant wäre dies, weil sich durch bessere Diagnostik gezieltere Therapiemöglichkeiten ergeben. Dass bestimmte Substanzen, wie 4-Aminopyridin und Acetyl-DL-Leucin, bei cerebellären Erkrankungen wirksam sind, konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden (s.o.). Dabei ist als Erfolg nicht nur die objektivierbare Reduktion cerebellärer Okulomotorikstörungen und anderer Untersuchungsbefunde, sondern auch die subjektive Verbesserung der Krankheitssituation für die Patienten zu nennen. Einige der untersuchten Patienten waren zum Abschluss der Datenerhebung bereits in Medikamentenstudien integriert, sodass hier in der kommenden Zeit weitere Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit zu erwarten sind.

6. Zusammenfassung

„Schwindel“ ist nach Kopfschmerzen das zweithäufigste Symptom in der neurologischen Praxis⁸⁶. Zugleich ist es eines der herausforderndsten, denn die Ätiologien von Schwindel sind vielfältig und die an „Schwindel“ beteiligten Systeme sind in ihrem Zusammenspiel komplex⁸¹. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob „Schwindel“ ein Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen, insbesondere bei sonst eher subtil ausgeprägten cerebellären Symptomen sein kann. Hierzu wurde eine retrospektive Querschnittsstudie aller Patienten, welche sich in den Jahren 2011 bis 2015 im deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) vorstellten und als „cerebellär erkrankt“ eingestuft wurden, durchgeführt. Als Datenbasis dienten die Untersuchungsbefunde der Neuroorthoptik, welche in früheren Publikationen als

sensitive Untersuchungsmethode für cerebelläre Erkrankungen beschrieben wurde⁸². Ergänzt wurden diese um Arztbriefe. Dabei flossen Informationen zur Anamnese, klinisch neurologischer Untersuchung, sowie weiterer apparativer, diagnostischer Untersuchungen ein. Es wurden insgesamt 459 Patienten erfasst. 90 Patienten wurden aufgrund bildmorphologisch nachweisbarer, läsionaler Erkrankungen in der Auswertung nicht berücksichtigt, sodass insgesamt Daten von 369 Patienten ausgewertet wurden. Das wesentliche Ergebnis der Studie war, dass „Schwindel“ tatsächlich ein Leitsymptom cerebellärer Erkrankungen ist, denn 90 % aller Patienten berichteten über Schwindel. Am häufigsten wurde ein permanenter, bewegungsabhängiger Schwankschwindel angegeben, welcher sich in Dunkelheit und auf unebenem Grund verstärkte. Darüber hinaus berichtete circa ein Drittel des Kollektivs über attackenartiges Auftreten der Symptome, wobei Dauer und Trigger der Attacken von der Art der cerebellären Erkrankung abhingen. 73% der Patienten berichteten über Gangstörungen und Stürze, was sich in der klinisch neurologischen Untersuchung durch Unsicherheit (40%), vermehrte Sturzneigung (29%) und eine Verschlechterung der Standregulation bei Augenschluss (31%) manifestierte. Nur circa 20% der Patienten berichteten über okuläre Symptome, wie Verschwommensehen, Doppelbilder oder Oszillopsien, obwohl bei allen Patienten eine cerebelläre Okulomotorikstörung zu erheben war. Klinisch neurologisch fanden sich überdies bei circa einem Drittel der Patienten klinische Zeichen einer Polyneuropathie.

Alle Patienten hatten cerebelläre Okulomotorikstörungen, am häufigsten traten dabei eine sakkadierte Blickfolge, Blickrichtungs- oder Reboundnystagmen, ein Kopfschüttelnystagmus, sowie eine gestörte Fixationssuppression auf. Letztere ging oft einher mit weiteren cerebellären Okulomotorikstörungen, wie Blickrichtungs-, Rebound- und Provokationsnystagmen, hypermetrischen Sakkaden, einer cerebellären Atrophie und einer bilateralen Vestibulopathie.

Posturographisch zeigte sich nur bei 16% der Patienten der cerebellär charakteristische 3Hz sway, trat er jedoch auf, war er mit signifikant häufigerem Auftreten von ataktischen Symptomen vergesellschaftet. Häufiger war ein 1Hz sway als Zeichen einer vestibulären Störung und damit anatomisch eher in der Nähe der vorbeschriebenen Okulomotorikstörungen, sowie eine phobische Komponente zu diagnostizieren. 35 % aller Patienten hatten einen pathologischen Befund in der kalorischen Testung des Vestibularorgans, am häufigsten war eine bilaterale Vestibulopathie, insbesondere bei Patienten mit CANVAS. Bildgebend fand sich nur bei einem Viertel aller Patienten eine cerebelläre Atrophie, was zu dem Schluss führt, dass sich bildgebende Verfahren vor allem zu differentialdiagnostischen Überlegungen, nicht aber zur genaueren Differenzierung cerebellärer Erkrankungen eignen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abadi RV, Gowen E. Characteristics of saccadic intrusions. *Vision Res.* 2004;44:2675-2690
2. Alonso V, Villaverde-Hueso A, Hens MJ, Morales-Piga A, Abaitua I, Posada de la Paz M. Epidemiology of hereditary ataxias in Spain: Hospital discharge registry and population-based mortality study. *Neuroepidemiology.* 2013;41:13-19
3. Barsottini OG, Albuquerque MV, Braga-Neto P, Pedroso JL. Adult onset sporadic ataxias: A diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72:232-240
4. Berisavac, II, Pavlovic AM, Trajkovic JJ, Sternic NM, Bumbasirevic LG. Drug treatment of vertigo in neurological disorders. *Neurology India.* 2015;63:933-939
5. Bird TD. Hereditary ataxia overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., eds. *GeneReviews((r))*. Seattle (WA); 1993.
6. Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus paper: Revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome. *Cerebellum (London, England).* 2016;15:369-391
7. Bohmer A. The subjective visual vertical as a clinical parameter for acute and chronic vestibular (otolith) disorders. *Acta Otolaryngol.* 1999;119:126-127
8. Brandt T, Büchele W. Augenbewegungsstörungen. 1983
9. Brandt T, Dieterich M. Skew deviation with ocular torsion: A vestibular brainstem sign of topographic diagnostic value. *Ann Neurol.* 1993;33:528-534
10. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness common complaints. 2013
11. Bremova-Ertl T, Schiffmann R, Patterson MC, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Bardins S, et al. Oculomotor and vestibular findings in Gaucher disease type 3 and their correlation with neurological findings. *Front Neurol.* 2017;8:711
12. Bronstein AM, Hood JD. Cervical nystagmus due to loss of cerebellar inhibition on the cervico-ocular reflex: A case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:128-131
13. Choi JH, Seo JD, Kim MJ, Choi BY, Choi YR, Cho BM, et al. Vertigo and nystagmus in orthostatic hypotension. *Eur J Neurol.* 2015;22:648-655
14. Choi JY, Kim HJ, Kim JS. Recent advances in head impulse test findings in central vestibular disorders. *Neurology.* 2018;90:602-612
15. Choi KD, Choi JH. Episodic ataxias: Clinical and genetic features. *J Mov Disord.* 2016;9:129-135
16. Corrales CE, Bhattacharyya N. Dizziness and death: An imbalance in mortality. *Laryngoscope.* 2016;126:2134-2136
17. Diener H.C., Dichgans J., Bacher M., B. G. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology.* 1984:134-142
18. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2015;372:1375-1376
19. Feil K, Schindler A, Krafczyk S, Schoeberl F, Zwergal A, Strupp M. What's behind cerebellar dizziness? (p6.049). *Neurology.* 2017;88
20. Feil K, Strobl R, Schindler A, Krafczyk S, Goldschagg N, Frenzel C, et al. What is behind cerebellar vertigo and dizziness? *Cerebellum (London, England).* 2018
21. Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (sca4): Clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet.* 1996;59:392-399
22. Gellersen HM, Guo CC, O'Callaghan C, Tan RH, Sami S, Hornberger M. Cerebellar atrophy in neurodegeneration-a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:780-788
23. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71:670-676

24. Globas C, du Montcel ST, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord*. 2008;23:2232-2238
25. Grimaldi G, Manto M. Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum (London, England)*. 2012;11:336-351
26. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grunewald RA, Sarrigiannis PG, Beauchamp N, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: Prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:301-309
27. Haines DE, Manto MU. Clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. *Cerebellum (London, England)*. 2007;6:360-374
28. Hanewinkel R, Drenthen J, Verlinden VJA, Darweesh SKL, van der Geest JN, Hofman A, et al. Polyneuropathy relates to impairment in daily activities, worse gait, and fall-related injuries. *Neurology*. 2017;89:76-83
29. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of "the drew family of walworth". *Brain*. 1982;1-28
30. Harding AE. 'Idiopathic' late onset cerebellar ataxia a clinical and genetic study of 36 cases. *Journal of the neurological sciences*. 1981;51:259-271
31. Helmchen C, Kirchhoff JB, Gottlich M, Sprenger A. Postural ataxia in cerebellar downbeat nystagmus: Its relation to visual, proprioceptive and vestibular signals and cerebellar atrophy. *PLoS one*. 2017;12:e0168808
32. Helmchen C, Straube A, Buttner U. Saccadic lateropulsion in wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus. *Journal of neurology*. 1994;241:421-426
33. Holmes G. The croonian lectures on the clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. Lecture i. 1922. *Cerebellum (London, England)*. 2007;6:142-147; discussion 141
34. Hufner K, Frenzel C, Kremmyda O, Adrion C, Bardins S, Glasauer S, et al. Esophoria or esotropia in adulthood: A sign of cerebellar dysfunction? *Journal of neurology*. 2015;262:585-592
35. Huh YE, Kim JS. Patterns of spontaneous and head-shaking nystagmus in cerebellar infarction: Imaging correlations. *Brain*. 2011;134:3662-3671
36. 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
37. Jayadev S, Bird TD. Hereditary ataxias: Overview. *Genet Med*. 2013;15:673-683
38. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW, et al. Primary episodic ataxias: Diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain*. 2007;130:2484-2493
39. Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, Stephan T, Jahn K, Glasauer S, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fmri. *Neurology*. 2006;66:281-283
40. Kim HA, Yi HA, Lee H. Failure of fixation suppression of spontaneous nystagmus in cerebellar infarction: Frequency, pattern, and a possible structure. *Cerebellum (London, England)*. 2016;15:182-189
41. Kirchner H, Kremmyda O, Hufner K, Stephan T, Zingler V, Brandt T, et al. Clinical, electrophysiological, and mri findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1233:127-138
42. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: Classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2010;9:94-104
43. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When dlb, pd, and psp masquerade as msa: An autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015;85:404-412
44. Krafczyk S, Tietze S, Swoboda W, Valkovic P, Brandt T. Artificial neural network: A new diagnostic posturographic tool for disorders of stance. *Clinical*

- neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117:1692-1698
45. Krauzlis RJ, Goffart L, Hafed ZM. Neuronal control of fixation and fixational eye movements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372
 46. Kremmyda O, Kirchner H, Glasauer S, Brandt T, Jahn K, Strupp M. False-positive head-impulse test in cerebellar ataxia. *Frontiers in neurology*. 2012;3:162
 47. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, Strupp M, Jahn K, Dieterich M, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:302-308
 48. Leigh RJ ZD. *The neurology of eye movements 3rd edition*. 1999.
 49. Li X, Wang Y, Wang Z, Xu Y, Zheng W. 3-hz postural tremor in multiple system atrophy cerebellar type (msa-c)-a static posturography study. *Neurol Sci*. 2018;39:71-77
 50. Lin CY, Young YH. Clinical significance of rebound nystagmus. *Laryngoscope*. 1999;109:1803-1805
 51. Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD. Multiple system atrophy of the cerebellar type: Clinical state of the art. *Mov Disord*. 2014;29:294-304
 52. Linnemann C, Tezenas du Montcel S, Rakowicz M, Schmitz-Hubsch T, Szymanski S, Berciano J, et al. Peripheral neuropathy in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum (London, England)*. 2016;15:165-173
 53. Macdonald NK, Kaski D, Saman Y, Al-Shaikh Sulaiman A, Anwer A, Bamiou DE. Central positional nystagmus: A systematic literature review. *Front Neurol*. 2017;8:141
 54. Manto M, Habas C. Cerebellar disorders: Clinical/radiologic findings and modern imaging tools. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:479-491
 55. Mendoza-Velasquez JJ, Flores-Vazquez JF, Barron-Velazquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BW, Siepmann T. Autonomic dysfunction in alpha-synucleinopathies. *Front Neurol*. 2019;10:363
 56. Mezzalana R, Bittar RSM, do Carmo Bilecki-Stipsky MM, Brugnera C, Grasel SS. Sensitivity of caloric test and video head impulse as screening test for chronic vestibular complaints. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72:469-473
 57. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, Cremer PD. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: Description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain*. 2004;127:280-293
 58. Morton SM, Bastian AJ. Can rehabilitation help ataxia? *Neurology*. 2009;73:1818-1819
 59. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82
 60. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: Epidemiologic aspects. *Seminars in neurology*. 2009;29:473-481
 61. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65:898-904
 62. Nothnagel. Topische diagnostik der gehirnkrankeiten : Eine klinische studie. 1879:15-80
 63. Nuti D, Masini M, Mandala M. Benign paroxysmal positional vertigo and its variants. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:241-256
 64. Pierrot-Deseilligny C. Effect of gravity on vertical eye position. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1164:155-165
 65. Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: Clinical facts and hypotheses. *Brain*. 2005;128:1237-1246
 66. Poek K, Hacke W. *Neurologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
 67. Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M. Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:599-602

68. 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
69. Salman MS. Epidemiology of cerebellar diseases and therapeutic approaches. *Cerebellum (London, England)*. 2018;17:4-11
70. Sarvananthan N, Surendran M, Roberts EO, Jain S, Thomas S, Shah N, et al. The prevalence of nystagmus: The leicestershire nystagmus survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5201-5206
71. Schneider E, Villgrattner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, et al. Eyesecam: An eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1164:461-467
72. Schniepp R, Schlick C, Pradhan C, Dieterich M, Brandt T, Jahn K, et al. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *Journal of neurology*. 2016;263:1409-1417
73. Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Schlick C, Brandt T, et al. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome. *PloS one*. 2014;9:e105463
74. Schöls L, Riess O, Schmidt T. Autosomal dominant vererbte spinocerebellare ataxien: Klinik, genetik und pathogenese. *deutsches Ärzteblatt*. 2001;98:1546-
75. Schweigart G, Mergner T, Evdokimidis I, Morand S, Becker W. Gaze stabilization by optokinetic reflex (okr) and vestibulo-ocular reflex (vor) during active head rotation in man. *Vision Res*. 1997;37:1643-1652
76. Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF. Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain*. 1976;99:497-508
77. Sharpe JA. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: Lesion studies. *Brain Cogn*. 2008;68:241-254
78. Shepard NT, Jacobson GP. The caloric irrigation test. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:119-131
79. Soong BW, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:143-174
80. Sprenger A, Zils E, Rambold H, Sander T, Helmchen C. Effect of 3,4-diaminopyridine on the postural control in patients with downbeat nystagmus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1039:395-403
81. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2008;105:173-180
82. Strupp M, Hufner K, Sandmann R, Zwergal A, Dieterich M, Jahn K, et al. Central oculomotor disturbances and nystagmus: A window into the brainstem and cerebellum. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2011;108:197-204
83. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the barany society. *J Vestib Res*. 2017;27:177-189
84. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Buttner U, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: A placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61:165-170
85. Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, et al. Effects of acetyl-dl-leucine in patients with cerebellar ataxia: A case series. *Journal of neurology*. 2013;260:2556-2561
86. Strupp PDM. S1 leitlinie der dgn zur diagnose von schwindelerkrankungen. 2012
87. Subramony SH. Sara--a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:136-137
88. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: An update. *Journal of neurology*. 2019;266:533-544
89. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (canvas). *Neurol Clin Pract*. 2016;6:61-68

90. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (canvas): A review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1233:139-147
91. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2016
92. Thurston SE, Leigh RJ, Abel LA, Dell'Osso LF. Hyperactive vestibulo-ocular reflex in cerebellar degeneration: Pathogenesis and treatment. *Neurology*. 1987;37:53-57
93. Trepel M. *Neuroanatomie*. 2011.
94. Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science*. 1985;228:199-202
95. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: Aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:672-677
96. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 1998;48:1131-1135
97. Yu-Wai-Man P, Gorman G, Bateman DE, Leigh RJ, Chinnery PF. Vertigo and vestibular abnormalities in spinocerebellar ataxia type 6. *Journal of neurology*. 2009;256:78-82
98. Zwergal A, Mohwald K, Dieterich M. [vertigo and dizziness in the emergency room]. *Nervenarzt*. 2017;88:587-596

8. Anhang

8.1. Scale for the assessment and rating of ataxia

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported 	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
Score	Score
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support 	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria
Score	Score

Rater: _____ date: _____ patient: _____

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

8.2. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden 2018 als Artikel in der Fachzeitschrift „The Cerebellum“ unter dem Titel „What is behind cerebellar vertigo and dizziness?“ veröffentlicht²⁰.

Weiterhin wurden Ausschnitte als Kongressbeitrag der „American Academy of Neurology“ im April 2017 veröffentlicht.¹⁹

9. Danksagung

Zunächst möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp für die Überlassung des für den klinischen Alltag so wichtigen Themas danken.

Weiterhin danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Katharina Feil, ohne deren Hilfe die Datenbank niemals in dieser Ausführlichkeit zustande gekommen wäre und die mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt auch Dr. Ralf Strobl, der die detaillierte Auswertung der erhobenen Daten durchgeführt hat.

Danken möchte ich auch dem Team des Deutschen Zentrums für Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen, allen voran Frau Rutt-Winzeck, sowie Frau Claudia Frenzel und dem Team der Neuroorthoptik für die großzügige Überlassung ihrer Aktenordner, sowie die unkomplizierte Hilfe bei organisatorischen Fragen.

Ein Dank gilt auch meinem Chef der neurologischen Klinik am Klinikum Fulda Prof. Dr. Tobias Neumann-Haefelin für die Hilfe bei der Strukturierung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich meiner Ehefrau Anke Schindler und meiner Schwägerin Regine Henkel danken, welche in dieser Arbeit Kommas an der richtigen Stelle und verständliche Formulierungen zu verantworten haben.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Dr. med. Hans-Rolf Schindler und meiner Mutter Frau Dr. rer. nat. Ulrike Schindler danken, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schindler, Alexander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Was verbirgt sich hinter cerebellärem Schwindel?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Fulda 10.12.2020

Ort, Datum

Alexander Schindler

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand