

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative
Erkrankungen

**Detektion motorischer Veränderungen mittels
quantitativer Bewegungsanalyse bei spinocerebellärer
Ataxie im prä- und ataktischen Stadium**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kaufhold, Kristina

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 02.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Spinozerebelläre Ataxien 1,2,3 und 6: Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptomatik	11
1.2 Genetische Grundlagen	13
1.3 Diagnostik.....	15
1.4 Monitoring des Krankheitsverlaufs	16
1.4.1 Klinische Skalen	16
1.4.2 Entwicklung von molekularen Biomarkern.....	17
1.4.3 Biomarker der Okkulomotorik und der Neurobildgebung.....	19
1.4.4 Quantitative Bewegungsanalyse als performance outcome	19
1.5 Möglichkeiten für Therapieansätze.....	22
1.5.1 Grundlagen therapeutischer Ansätze	22
1.5.2 Pharmakologische Therapieansätze	22
1.5.3 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren.....	24
1.5.4 Möglichkeiten der Bewegungstherapie.....	25
1.6 Ziel der Arbeit.....	26
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Studiendesign und Ethik.....	27
2.2 Rekrutierung und Einteilung der Proband:innen.....	27
2.3 Genetische Befunde	28
2.4 Neurologische Skalen	29
2.4.1 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)	29
2.4.2 Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)	30
2.4.3 SCA Functional Index (SCAFI).....	30
2.5 Bewegungsanalyse mit dem 3D Motion Capture System.....	32
2.5.1 Protokoll der Bewegungsanalyse	32
2.5.2 Durchführung der Bewegungsanalyse	34
2.5.3 Auswertungsparameter der Bewegungsanalyse	36
2.6 Übersicht über die Auswertungsparameter der statistischen Analyse ...	40

2.7	Statistische Analyse	40
2.7.1	Charakteristika der Studienpopulation und Gruppenvergleiche zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung	41
2.7.2	Analyse der longitudinalen Progression der Gruppen	42
2.7.3	Analyse der intraindividuellen longitudinalen Progression.....	43
2.7.4	Statistische Vorhersage des Erkrankungsalters	43
2.7.5	Erfassung der Korrelationen.....	45
2.7.6	Berechnung der Effektstärke	46
2.7.7	Korrektur für multiple Vergleiche	47
2.7.8	Objektivität der Studie und Umgang mit fehlenden Daten.....	47
3	Ergebnisse.....	48
3.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	48
3.2	Gruppenvergleiche der neurologischen Skalen sowie der Gang- und Standparameter bei der 1. Untersuchung mit dem Kruskal-Wallis-Test	49
3.2.1	Kruskal-Wallis-Test der neurologischen Skalen	49
3.2.2	Kruskal-Wallis-Test der Romberg-Versuche	51
3.2.3	Kruskal-Wallis-Test der Seiltänzerang-Versuche	56
3.3	Darstellung der longitudinalen Progression der Gruppen der neurologischen Skalen sowie der Gang- und Standparameter anhand der linearen Regression	58
3.3.1	Lineare Regressionen der neurologischen Skalen	59
3.3.2	Lineare Regressionen der Romberg-Versuche	64
3.3.3	Lineare Regressionen der Seiltänzerang-Versuche	70
3.4	Darstellung der intraindividuellen longitudinalen Progression anhand des Friedman-Tests	77
3.4.1	Friedman-Test der neurologischen Skalen.....	77
3.4.2	Friedman-Test der Romberg-Versuche.....	79
3.4.3	Friedman-Test der Seiltänzerang-Versuche.....	83
3.5	Darstellung der intraindividuellen longitudinalen Progression anhand des Wilcoxon-Tests nach Anwendung des Friedman-Tests.....	87
3.5.1	Wilcoxon-Test der neurologischen Skalen	87
3.5.2	Wilcoxon-Test der Romberg-Versuche.....	88
3.5.3	Wilcoxon-Test der Seiltänzerang-Versuche	89
3.5.4	Übersicht der signifikanten Resultate des Friedman-Tests und des Wilcoxon-Tests.....	90
3.6	Übersicht der Mediane der signifikanten linearen Regressionen und der signifikanten Resultate des Wilcoxon-Tests	93
3.7	Korrelationen zwischen den Gang- und Standparametern und den Jahren bis zum EDO	96

4	Diskussion.....	98
4.1	Diskussion der Ergebnisse	98
4.1.1	Diskussion der neurologischen Skalen.....	98
4.1.2	Diskussion der Romberg-Versuche.....	103
4.1.3	Diskussion der Seiltänzerang-Versuche.....	107
4.1.4	Diskussion der Korrelationen.....	111
4.2	Limitationen und Stärken der Studie	112
4.3	Ausblick.....	113
5	Zusammenfassung	115
6	Literaturverzeichnis.....	119
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	130

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation zwischen der Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und dem Erkrankungsalter	14
Abbildung 2: Anordnung der reflektierenden Marker (Vorderansicht).....	34
Abbildung 3: Anordnung der reflektierenden Marker (Rückansicht)	35
Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der dreidimensionalen Bewegungsanalyse eines gehenden Menschen mit dem 3D Motion Capture System von VICON	36
Abbildung 5: Darstellung einer gesunden Probandin mit reflektierenden Markern auf einer 3 cm hohen Weichbodenmatte bei der Bewegungsanalyse	37
Abbildung 6: Darstellung der Elemente der spatiotemporalen Ganganalyse .	38
Abbildung 7: Darstellung des ataktischen Gangbildes im Vergleich	39
Abbildung 8: Prognose des erwarteten Erkrankungsalters	45
Abbildung 9: SARA Score bei U1	50
Abbildung 10: INAS Count bei U1	51
Abbildung 11: RB bei U1	52
Abbildung 12: RBC bei U1	53
Abbildung 13: RBM bei U1	54
Abbildung 14: RBCM bei U1	55
Abbildung 15: Gruppenvergleich der Romberg- Versuche bei U1	56
Abbildung 16: TDSTT.CV bei U1	57
Abbildung 17: TDMSTT.CV bei U1	58
Abbildung 18: Lineare Regression des SARA Scores der KG.....	59
Abbildung 19: Lineare Regression des SARA Scores der PG.....	60
Abbildung 20: Lineare Regression des SARA Scores der AG.....	61
Abbildung 21: Lineare Regression des INAS Counts der KG	62
Abbildung 22: Lineare Regression des INAS Counts der PG	63
Abbildung 23: Lineare Regression des INAS Counts der AG	64
Abbildung 24: Lineare Regression des RB-Versuchs der PG	65
Abbildung 25: Lineare Regression des RB-Versuchs der AG	66
Abbildung 26: Lineare Regression des RBC-Versuchs der AG	67
Abbildung 27: Lineare Regression des RBM-Versuchs der AG	68
Abbildung 28: Lineare Regression des RBCM-Versuchs der PG	69
Abbildung 29: Lineare Regression des RBCM-Versuchs der AG	70

Abbildung 30: Lineare Regression des TDSTT.CV der KG	71
Abbildung 31: Lineare Regression des TDSTT.CV der PG	72
Abbildung 32: Lineare Regression des TDMSTT.CV der KG	73
Abbildung 33: Lineare Regression des TDMSTT.CV der PG	74
Abbildung 34: Lineare Regression des TDMSTL.CV der PG	75
Abbildung 35: Lineare Regression des TDSway der PG	76
Abbildung 36: Lineare Regression des TDMSway der PG	77
Abbildung 37: SARA Score der Individuen der KG	78
Abbildung 38: SARA Score der Individuen der PG	79
Abbildung 39: Körperschwankung bei RB der Individuen der PG	80
Abbildung 40: Körperschwankung bei RBC der Individuen der KG	81
Abbildung 41: Körperschwankung bei RBCM der Individuen der KG	82
Abbildung 42: Körperschwankung bei RBCM der Individuen der PG	83
Abbildung 43: TDMSTT.CV der Individuen der PG	84
Abbildung 44: TDSTL.CV der Individuen der PG	85
Abbildung 45: TDMSTL.CV der Individuen der PG	86
Abbildung 46: Körperschwankung bei TDM der Individuen der PG.....	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Protokoll der Bewegungsanalyse	33
Tabelle 2: Übersicht der Auswertungsparameter der statistischen Analyse ...	40
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation	49
Tabelle 4: Resultate des Friedman-Tests	91
Tabelle 5: Resultate des Wilcoxon-Tests	92
Tabelle 6: Übersicht der Mediane der linearen Regressionen und der Resultate des Wilcoxon-Tests	93
Tabelle 7: Darstellung der Korrelationen zwischen dem SARA Score sowie den Romberg-Versuchen und den Jahren bis zum EDO.....	96
Tabelle 8: Darstellung der Korrelationen zwischen den Seiltänzer- Versuchen und den Jahren bis zum EDO	97

Abkürzungsverzeichnis

8MW	Timed walking test: 8m walk
9HPT	Timed dexterity test: 9-hole peg test
AG	Ataktische Gruppe
ASOs	Antisense Oligonucleotides
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
COA	Clinical Outcome Assessments
CoU	Context of Use
CRISPR-Cas	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
EDO	Erwartetes Erkrankungsalter
f	Effektstärke nach Cohen
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G	Gruppe
INAS	Inventory of Non-Ataxia Signs
IQR	Interquartilsabstand
J	Jahre
KG	Kontrollgruppe
M	Männlich
miRNAs	Micro RNAs
MRT	Magnetresonanztomographie
MR	Magnetresonanz
MSK1	Mitogen and stress-activated protein kinase1
N	Stichprobengröße
NfL	Neurofilament Leichtkette
p	P-Wert
PerfO	Performance outcomes
PG	Präataktische Gruppe
polyQ ATXN3	Polyglutamine expanded-ATXN-3
PRA	Proband:in

r	Korrelationskoeffizient von Pearson
RB	Romberg-Versuch
RBC	Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen
RBCM	Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte
RBM	Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
SCAFI	SCA Functional Index
shRNAs	Short hairpin RNAs
TDMSTL.CV	Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte
TDMSTT.CV	Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte
TDMSway	Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte
TDSTL.CV	Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs
TDSTT.CV	Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs
TDSway	Körperschwankung bei der Durchführung des Seiltänzergangs
TDW	Seiltänzergang
TDWM	Seiltänzergang auf einer Weichbodenmatte
TN	Teilnehmende
U	Untersuchung
W	Weiblich
Z	Z-Wert

1 Einleitung

1.1 Spinozerebelläre Ataxien 1,2,3 und 6: Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptomatik

Etymologisch stammt *Ataxie* von dem griechischen Begriff *Ataxia*, der *Unordnung* oder *Diskoordination* bedeutet und die ataktische Symptomatik beschreibt (Ilg and Timmann, 2013a). Mit einer Inzidenz von 1-3/100.000 Menschen gelten spinozerebelläre Ataxien (SCA) als seltene progressiv-degenerative Erkrankungen (Dürr, 2010). Bestehend aus fast 50 verschiedenen, autosomal-dominant vererbten Subtypen (Klockgether et al., 2022), bilden sie eine pathophysiologisch und klinisch sehr heterogene Gruppe (Mundwiler and Shakkottai, 2018). Zu den allgemein häufigsten SCAs zählen die SCAs 1, 2, 3 und 6 (Jacobi et al., 2012). Allerdings dominieren in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedliche Subtypen der SCA. Eine besonders hohe Prävalenz weist die SCA 1 in Südafrika und Italien auf, die SCA 2 neben Italien auch in Indien. Die SCA 3 findet sich gehäuft in Portugal, Brasilien, Deutschland und China, während die SCA 6 in Deutschland und Japan eine besonders hohe Prävalenz zeigt. Allgemein scheint die SCA 3 der häufigste Subtyp weltweit zu sein (Schöls et al., 2004).

Klinisch lassen sich bei diesen Subtypen prägnante Gemeinsamkeiten feststellen: die Erkrankung manifestiert sich durchschnittlich zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Dürr, 2010), wobei Patient:innen mit SCA 6 meist erst nach dem 50. Lebensjahr Symptome aufweisen (Mundwiler and Shakkottai, 2018). Zu den allgemeinen klinischen Manifestationen gehören Gangstörungen, Dysarthrie und Sehstörungen (Sullivan et al., 2019). Die SCAs 1, 2 und 3 sind mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert (Dürr, 2010).

Das typische ataktische Gangbild zeichnet sich durch ein breitbasiges Auftreten mit einer signifikant reduzierten Gehgeschwindigkeit, Schrittlänge und Trittfrequenz aus sowie durch eine verlängerte Schrittdauer mit durchschnittlich längeren Standphasen und kürzeren Schwungphasen. Außerdem zeigt sich eine erhöhte Variabilität der Schrittlänge und Schrittdauer (Buckley et al., 2018). Neben der zerebellären Symptomatik, die einen Großteil der SCAs auszeichnet,

weisen die SCAs 1, 2, 3 und 6 auch spezifische, vor allem nicht-zerebelläre klinische Manifestationen auf (Jacobi et al., 2012).

Pathophysiologisch basiert die SCA 1 auf einer Hirnstammatrophie, besonders des Nucleus olivaris inferior und der pontinen Kerne sowie des Kleinhirnkortex. Klinisch korreliert die Hirnstammatrophie mit Haltungs- und Gangveränderungen (Jacobi et al., 2012). Bei den Patient:innen lassen sich häufig Amyotrophien (Mundwiler and Shakkottai, 2018), Hyperreflexien und Spastiken (Maschke et al., 2005), periphere Neuropathien sowie Nystagmen und verlangsamte Sakkaden (Schöls et al., 2004) diagnostizieren. Im Krankheitsverlauf treten bereits früh Schluck- und Atemwegsbeschwerden auf (Dürr, 2010).

Die SCA 2 weist pathophysiologisch ähnliche Merkmale wie die SCA 1 auf (Jacobi et al., 2012). Die Patient:innen mit SCA 2 zeigen häufig periphere Neuropathien, Basalgangliensymptome (Jacobi et al., 2012), verlangsamte Sakkaden (Geschwind et al., 1997), Hyporeflexien, Titubation (Giunti et al., 1998, Schöls et al., 2004) und selten Parkinsonismus (Schöls et al., 2004) oder Demenz (Mundwiler and Shakkottai, 2018).

Die SCA 3 ist pathophysiologisch auf eine Hirnstammatrophie mit Degeneration der pontinen Kerne zurückzuführen, die ebenfalls mit Haltungs- und Gangänderungen korreliert. Daneben lässt sich auch eine Degeneration der Tractus spinocerebellares und des Nucleus dentatus des Zerebellums feststellen (Jacobi et al., 2012). Wie bei der SCA 2 lassen sich häufig periphere Neuropathien und Basalgangliensymptome (Jacobi et al., 2012), darüber hinaus aber auch Amyotrophien, Exophthalmen (Mundwiler and Shakkottai, 2018), Nystagmen, Diplopien, Lidretraktionen, faziolinguale Faszikulationen, Restless-legs, Parkinsonismus und Dystonien diagnostizieren (Schöls et al., 2004).

Die SCAs 1, 2 und 3 äußern sich klinisch zudem in Ophthalmoparesen bzw. -plegien (Mundwiler and Shakkottai, 2018).

Bei der SCA 6 dominiert pathophysiologisch die Degeneration des Kleinhirnkortex (Jacobi et al., 2012). Ataktisch zeigen Patient:innen mit SCA 6 eine Diplopie (Matsumura et al., 1997, Schöls et al., 2004), sakkadierte Blickfolgen, horizontale Blickrichtungsnystagmen, Downbeatnystagmen und hypometrische Sakkaden (Dürr, 2010, Jacobi et al., 2012). Es treten auch

Pyramidenbahnzeichen auf (Schöls et al., 2004). Insgesamt zeigen sich aber nur selten Symptome, die nicht mit dem Zerebellum assoziiert sind (Dürr, 2010, Jacobi et al., 2012).

Vestibulozerebellär, spinozerebellär und pontozerebellär sind Patient:innen mit SCA 1, 2, 3 und 6 funktionell also in ähnlichem Ausmaß betroffen, allerdings liegen ihnen verschiedene pathophysiologische Ursachen zu Grunde (Jacobi et al., 2012).

Als erstes Symptom der Erkrankung treten mit einer Häufigkeit von nur 4% zunächst Doppelbilder, episodischer Schwindel, Dysarthrie und Probleme mit handschriftlichem Schreiben auf. Dabei lassen sich Schwindelepisoden vor allem bei Patient:innen mit SCA 6 feststellen. In 66,67% der Fälle sind Gangschwierigkeiten das erste Frühsymptom aller SCAs (Globas et al., 2008). Somit zeigt sich, dass die Bewegungsanalyse des Gehens, bezogen auf die verschiedenen Subtypen, eine geeignete übergreifende Methode zur Erfassung der frühen Symptomatik der Patient:innen mit SCA darstellt.

1.2 Genetische Grundlagen

SCAs basieren genetisch auf einer autosomal-dominanten Vererbung von Cytosin-Adenin-Guanin (CAG)-Triplett-Wiederholungen, die in verschiedenen Genen Polyglutamin codieren. Dabei sind abhängig vom Ataxie-Subtyp die Gene ATXN1, ATXN2, ATXN3 und für SCA 6 CACNA1A betroffen. Die CAG-Triplett-Wiederholungen äußern sich pathologisch, wenn ein bestimmter Schwellenwert an Triplets überschritten wird. Dieser ist für die einzelnen SCAs spezifisch, sodass bei SCA 6 bereits ab 19 und bei SCA 3 erst ab 51 CAG-Triplett-Wiederholungen Krankheitssymptome auftreten (Dürr, 2010). Dabei korreliert die Länge der Triplets mit der Art und dem Ausmaß der Symptome (Dürr and Brice, 2000) sowie invers mit dem Erkrankungsalter der Patient:innen (Schöls et al., 2004). Dies ist in *Abbildung 1* dargestellt. Das Erkrankungsalter wird aber nur zu 44-75% durch die Anzahl an Triplett-Wiederholungen erklärt (Jacobi et al., 2020).

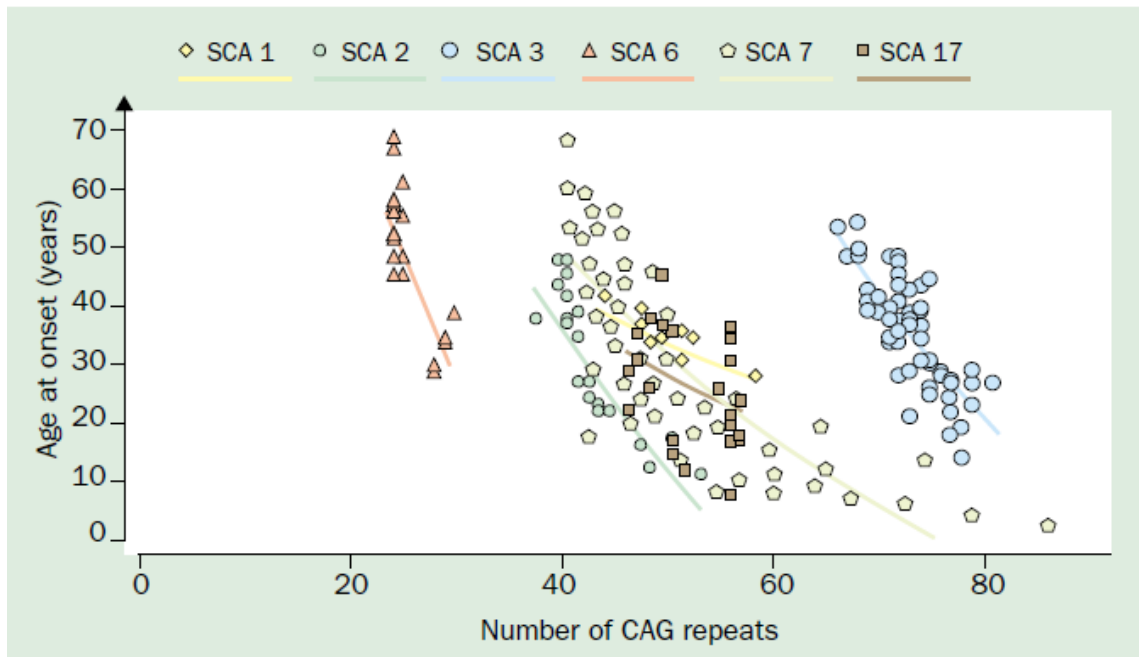


Abbildung 1: Korrelation zwischen der Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und dem Erkrankungsalter

Abgebildet sind die Korrelationen der SCAs 1, 2, 3, 6, 7 und 17 (aus Schöls et al., 2004).

Die Instabilität der CAG-Triplett-Wiederholungen führt zu einer zunehmenden Anzahl von Wiederholungen in folgenden Generationen. Die Vererbung unterliegt daher dem Mechanismus der Antizipation, wodurch vor allem bei paternalen Vererbung ein früheres und stärkeres Erkranken folgender Generationen zu erwarten ist (Schöls et al., 2004, Mundwiler and Shakkottai, 2018).

Die CAG-Triplett-Wiederholungen führen auf Zellebene sowohl zur Störung der eigentlichen Proteinfunktion, als auch zu einem toxischen Funktionsgewinn der mutierten Proteine. Daraus resultieren unter anderem Störungen in der Translation, im DNA-Reparaturprozess, im Ubiquitin-Proteasom-System sowie bei der Autophagie. Es treten zudem Dysfunktionen von Ionenkanälen und Mitochondrien auf. Die abnormen Proteine, die zu diesen Störungen der Zellprozesse führen, reichern sich in den Neuronen des Zerebellums an. Die vermehrte Anzahl von CAG-Triplett-Wiederholungen führt über die Gesamtheit dieser Prozesse somit zu einer Störung der Homöostase der Zelle. Dies kann den neuronalen Zelltod zur Folge haben und bedingt die ataktische Symptomatik (Buijsen et al., 2019, Vázquez-Mojena et al., 2021).

1.3 Diagnostik

Da sich die SCAs in ihrem Phänotyp sehr variabel darstellen (Schöls et al., 2004), sollte zur Diagnostik zunächst eine detaillierte Anamnese erhoben werden. Insbesondere sollte dabei das erstmalige Auftreten der Symptomatik und die Dynamik des Progresses der Erkrankung erfragt werden. Zudem ist es von Bedeutung, die genaue Symptomatik in Bezug auf das Gangbild, die Feinmotorik, Sprachstörungen, Sehstörungen, vegetative Symptome und Begleiterkrankungen zu erheben. Außerdem ist eine sorgfältige Erhebung der Familienanamnese bezüglich Bewegungsanomalien essenziell (Schöls and Synofzik, 2023).

Im Rahmen einer sorgfältigen klinisch-neurologischen Untersuchung ist die präzise Erhebung der Koordination, Vestibularfunktion und Sensibilität sowie der Augenbewegungen und der Sprechbewegungen für die Diagnostik elementar (Mundwiler and Shakkottai, 2018). Der Grad der Ausprägung der Symptome kann beispielsweise mit der *Scale for the assessment and rating of ataxia* (SARA) eingeordnet werden (Schöls and Synofzik, 2023).

Darüber hinaus sollte eine genaue elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt werden. Dazu zählen das Testen auf eine sensorische Neuropathie, die jeweils bei 50-80% der Patient:innen mit den SCAs 1, 2, 3 und 6 vorkommt (Schöls et al., 2004) sowie die Ableitung von motorisch, visuell und auditorisch evozierten Potentialen. Bei Patient:innen mit SCA kann dabei häufig eine verlängerte Latenz und eine vergleichsweise niedrige Amplitude gemessen werden (Abele et al., 1997, Schöls et al., 2004).

Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und für den Nachweis der typischen Neuropathologie der SCA wird eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns angefertigt. Kernspintomographisch bestehen die typischen, wenngleich nicht spezifischen, Zeichen aus einer olivopontozerebellären Atrophie sowie einer Atrophie des Rückenmarks und des Kleinhirncortex. Allerdings sind diese, zumindest mit MR-volumetrischen Verfahren in der klinischen Routine, häufig initial noch nicht zu beobachten, sondern treten erst mit zunehmendem Progress der Erkrankung auf (Schöls et al., 2004). Auf Forschungsebene sind diese häufig bereits früher detektierbar.

Eine molekulargenetische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose sollte zunächst auf den vorliegenden Phänotyp, familiär dominante Subtypen oder regional häufige Ataxien (SCAs 1, 2, 3, 6, 7 und Friedreich Ataxie) durchgeführt werden, da sich derartige *Repeat*-Erkrankungen häufig noch kostengünstiger und effizienter durch eine direkte Fragmentlängen-Analyse detektieren lassen, als durch eine *Whole Genome Analyse* (Schöls et al., 2004, Dürr, 2010). Bei diagnostischer Validierung der *Repeat*-Detektionsmechanismen und zu erwartender weiterer Preissenkung könnte künftig allerdings auch eine *Whole Genome Analyse* eine effiziente diagnostische Methode darstellen (Fleszar et al., 2023).

1.4 Monitoring des Krankheitsverlaufs

1.4.1 Klinische Skalen

Um den Krankheitsverlauf anhand der dominierenden Symptome erfassen und darstellen zu können, ist im klinischen und wissenschaftlichen Umfeld die Verwendung der klinischen Skalen *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)*, *Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)* und *SCA Functional Index (SCAFI)* etabliert.

Mit einer hohen Interrater-Reliabilität, einer hohen Test-Retest-Reliabilität und einer hohen internen Konsistenz gilt der SARA Score als valide und reliable Methode zur Erfassung des Schweregrads der Ataxie. Die Werte des SARA Scores steigen bei Zunahme des Schweregrads der Krankheit an (Schmitz-Hübsch et al., 2006). SCA-Mutationsträger:innen gelten ab einem SARA Score von 3 als ataktisch (Schmitz-Hübsch et al., 2006, Maas et al., 2015). Bei einem SARA Score < 3 gelten sie als präataktisch (Jacobi et al., 2013b, Ilg et al., 2016, Ilg et al., 2022, Velázquez-Pérez et al., 2021).

Als quantitative Messmethode zur Erfassung relevanter Funktionseinschränkungen von Personen mit SCA im Alltag wurde der SCAFI eingeführt. Es wurde gezeigt, dass dieser Test die Progression der ataktischen Symptomatik erfasst und eine starke Korrelation mit dem SARA Score aufweist (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

Für die Erfassung der gesamten Symptomatik von Menschen mit Ataxie kann durch die Verwendung des INAS die extrazerebelläre Beteiligung der Betroffenen erhoben werden. Die Eignung des INAS als ergänzendes Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik von Menschen mit Ataxie wurde durch Jacobi et al. nachgewiesen. Er beschränkt sich jedoch auf eine nur semi-quantitative Erfassung, welche zur statistischen Analyse zudem um mehrere Item-Niveau-Stufen verarmt werden muss (Jacobi et al., 2013a). Der genaue Aufbau der Skalen ist in *Kapitel 2.4* beschrieben.

1.4.2 Entwicklung von molekularen Biomarkern

Um im kontinuierlich fortschreitenden Krankheitsverlauf von SCAs die individuelle longitudinale Progression der Erkrankung darzustellen, ist die Identifizierung von Biomarkern erforderlich (Ilg et al., 2016), die es in Abhängigkeit des intendierten *Context of Use (CoU)* erlauben, die Progression (=Progressions-Biomarker), eine etwaige Therapie-Response (=Treatment Response-Biomarker) und/oder die Prädiktion des Krankheitsverlaufs (=Prädiktions-Biomarker) anzuzeigen.

Die molekularen Biomarker sind aktuell ein zentrales Thema der Forschung. Mit der Aussicht auf die Entwicklung von *disease-modifying drugs* könnten molekulare Biomarker, im Blut oder Liquor nachweisbar, als objektiv erhobener sensitiver Messwert zeiteffizient in den Klinikalltag integriert werden (Wilke et al., 2020).

Als potenzieller Biomarker konnte beispielsweise das Neurofilament Leichtkette (NfL) identifiziert werden. Das Zytoskelett von Neuronen wird unter anderem durch Neurofilamente gebildet. Ein Anstieg der Neurofilamente im Blut ist daher ein Zeichen der Schädigung von Neuronen (Coarelli et al., 2018). Bei Patient:innen mit SCA 3 konnte ein zunehmender Anstieg von NfL im Serum bereits 7,5 Jahre vor dem Erkrankungsbeginn und auch in der ataktischen Phase nachgewiesen werden. Außerdem konnte anhand der NfL-Serumkonzentration eine Unterscheidung zwischen SCA 3-Mutationsträger:innen und der gesunden Kontrollgruppe getroffen werden. Zudem korrelierte die NfL-Konzentration positiv

mit dem SARA Score und negativ mit dem Kleinhirn- und Hirnstammvolumen (Wilke et al., 2020).

In einer weiteren Studie zeigten Proband:innen mit SCA 1 bereits fünf Jahre vor dem Erkrankungsbeginn einen Anstieg des Serum-NfL. Im MRT konnte zu diesem Zeitpunkt noch keine Atrophie des Zerebellums oder der Pons festgestellt werden. Dieser Anstieg des Serum-NfL konnte auch weiterhin im ataktischen Stadium detektiert werden (Wilke et al., 2022).

Allerdings konnte im späten ataktischen Verlauf bei Patient:innen mit SCA 3 mit zunehmendem Alter ein Abfall der NfL-Konzentration bei weiter ansteigenden SARA Scores nachgewiesen werden. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass der NfL-Wert ein Maß für die Ausprägung des aktiven Nervenzerfalls (=axonal turnover) sei und kein Maß für die absolute Ausprägung der Neurodegeneration: er steigt mit zunehmender Nähe zur Phänokonversion an und nimmt in späten Krankheitsstadien, wenn bereits viele der relevanten Neuronenpopulationen zerfallen sind, wieder ab (Li et al., 2019). Demgegenüber stellt der SARA Score ein Maß für die komplette Krankheitsschwere dar (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Der Biomarker NfL ist neben den SCAs auch mit weiteren neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Huntington und anderen unspezifischen neuronalen Schädigungen wie beispielsweise Alterungsprozessen, assoziiert (Byrne et al., 2017, Coarelli et al., 2018, Li et al., 2019).

Um einen krankheitsspezifischen Biomarker handelt es sich bei *polyglutamine-expanded ataxin-3 (polyQ-expanded ataxin-3)*, dem dysfunktionalen Protein, welches bei SCA 3 durch die pathologisch verlängerten CAG-Triplett-Wiederholungen des Gens ATXN3 entsteht. Durch den Nachweis des Levels an *polyQ-expanded ataxin-3* im Liquor und Blutplasma von Individuen konnte anhand eines ultrasensitiven *novel single molecule counting Immunoassays* eine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollproband:innen und Mutationsträger:innen des Gens, bei denen die Krankheit noch nicht ausgebrochen war, getroffen werden. Zudem war anhand des *polyQ-expanded ataxin-3-Levels* im Liquor und Blutplasma eine Differenzierung zwischen den

Mutationsträger:innen möglich, bei denen die Krankheit bereits ausgebrochen war und denen, die noch keine Symptomatik entwickelt hatten. Neben diesen Differenzierungsmöglichkeiten zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Level von *polyQ-expanded ataxin-3* in Körperflüssigkeiten und der Höhe des SARA Scores (Hübener-Schmid et al., 2021).

In präklinischen Studien wird bereits versucht, durch den gezielten Einsatz von Medikamenten die Expression von *polyQ-expanded ataxin-3* zu hemmen (Hübener-Schmid et al., 2021, Prudencio et al., 2020).

1.4.3 Biomarker der Okkulomotorik und der Neurobildung

Neben den molekularen Biomarkern konnten weitere Messwerte identifiziert werden, die den Krankheitsverlauf darstellen. Dazu zählen unter anderem die bildgebenden Verfahren und die Okkulomotorik (Coarelli et al., 2018).

Zu den potenziellen Messgrößen gehören beispielsweise die Atrophie des Zerebellums und der Pons bei präataktischen und ataktischen Proband:innen mit SCA 2, wobei die Atrophie in den ataktischen Individuen stärker ausgeprägt ist (Reetz et al., 2018, Coarelli et al., 2018). Zudem wird die zervikale Rückenmarksatrophie als potenzielle Messgröße für Patient:innen mit SCA 1 und SCA 2 diskutiert. Bei Proband:innen mit SCA 1 zeigte sich eine Korrelation zwischen der zervikalen Rückenmarksatrophie und dem SARA Score sowie der Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und der Dauer der Erkrankung (Coarelli et al., 2018).

Zu potenziellen okkulomotorischen Biomarkern bei Patient:innen mit SCA 2 zählen die zunehmende Verlangsamung der Spitzengeschwindigkeit der Sakkaden, deren nachlassende Präzision und die längeren Latenzzeiten (Coarelli et al., 2018). Die Abnahme der Spitzengeschwindigkeit zeigte dabei eine Korrelation mit der Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen (Rodríguez-Labrada et al., 2016, Coarelli et al., 2018).

1.4.4 Quantitative Bewegungsanalyse als performance outcome

Neben Biomarkern zur objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs sind für die Zulassung von *disease-modifying drugs* zudem *performance outcomes* (PerfO) als *Clinical Outcome Assessments* (COAs) erforderlich. COAs erfassen die

Gefühle, die Funktionsweise oder das Überleben einer Person. Es gibt fünf verschiedene Arten von COAs. Bewegungsparameter zählen zu den PerfO (Ilg et al., 2024). PerfO werden definiert als Messungen standardisierter Aufgaben, die eine Person nach genauen Anweisungen aktiv durchführt (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Neben Reliabilität und Validität ist im Qualifikationsprozess der PerfO zudem die Erfassung von Aspekten gefordert, die für die betroffenen Personen im Alltag bedeutungsvoll sind. Da Gangprobleme und Gleichgewichtsstörungen von Menschen mit SCA als größte Einschränkung im Alltag wahrgenommen werden, erfüllen Bewegungsparameter diese Anforderung, indem sie die motorischen Veränderungen erfassen (Ilg et al., 2024).

Durch die Weiterentwicklung der therapeutischen Interventionen ergibt sich die Chance, langfristig die Unabhängigkeit und Lebensqualität von Patient:innen mit SCA zu verbessern (Buckley et al., 2019).

Die Bewegungsanalyse bietet die Möglichkeit, für die Erfassung der Motorik objektiv und präzise bereits feine Änderungen in Bewegungsabläufen zu detektieren. Das statische 3D Motion Capture System gilt noch immer als Goldstandard der Bewegungsanalyse. Zwar ist die Erhebung an Laborbedingungen gebunden und eine multizentrische Anwendbarkeit aufgrund der Komplexität des Systems und der Analysen schwierig, dennoch ermöglicht es eine differenzierte, objektive, nicht-invasive, exakte und hochauflösende Darstellung komplexer Bewegungsmuster (Buckley et al., 2019).

Es wird davon ausgegangen, dass sich subtile ataxiespezifische Änderungen der Motorik bereits Jahre vor der Manifestation der Erkrankung entwickeln (Ilg et al., 2016). Als erstes Symptom werden dann Gangprobleme bei zwei Dritteln aller SCA-Patient:innen benannt (Globas et al., 2008). Daher bietet die Bewegungsanalyse von Gang-Eigenschaften die Chance, den individuellen Krankheitsverlauf und die persönliche alltägliche Einschränkung einer großen Anzahl von Patient:innen mit SCA bereits ab dem präataktischen Stadium und auch im frühen Krankheitsstadium zu detektieren.

Dies wurde in früheren Studien bereits durchgeführt: das ataktische Gangbild wurde im präataktischen Stadium und in der frühataktischen Phase (SARA Score

3-8) bereits mittels der quantitativen Bewegungsanalyse durch das 3D Motion Capture System von VICON erfasst (Ilg et al., 2008, Ilg et al., 2007, Ilg et al., 2013b).

Als Bewegungsmessparameter zur Erfassung des Krankheitsverlaufs wurden beispielsweise die Instabilität des Rumpfes bei der Ausführung von Bewegungsaufgaben und die Variabilität des Gangbildes definiert (Velázquez-Pérez et al., 2021, Ilg et al., 2016). In weiteren Studien wurde die durchschnittliche Amplitude der Bewegung des oberen Rückens beim Geradeausgehen (Shirai et al., 2015), die lateralen Schwankungen des Körpers beim Geradeausgehen (Ilg et al., 2022) sowie Parameter zur Beschreibung des Gangbildes, wie beispielsweise die Variabilität der Schrittlänge (Zhou et al., 2022, Ilg et al., 2022), die Variabilität der Schrittzykluszeit, die Trittfrequenz und die Schwankungen des Beckens, des Fußgelenks und der Hüfte als potenzielle Messgrößen bei Patient:innen mit SCA identifiziert (Zhou et al., 2022).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Bewegungsänderungen in der frühataktischen Phase mittels der objektiven Bewegungsanalyse bei komplexen Standübungen durch das 3D Motion Capture System im Vergleich mit einer klinischen Untersuchung früher festgestellt werden können (Ilg et al., 2016). Ilg et al. konnten überdies anhand der Bewegungsanalyse mit dem 3D Motion Capture System den Erfolg von interventionellen Bewegungstherapien zeigen (Ilg et al., 2012, Ilg et al., 2010, Ilg et al., 2009). Die genauen Interventionen werden in *Kapitel 1.5.4* beschrieben.

Shirai et al. zeigten, dass die Bewegungsanalyse die motorische longitudinale Progression im frühen Stadium sensitiver darstellen kann als das klinische SARA *Item Gait* (Shirai et al., 2019). Außerdem konnten sie nachweisen, dass die Bewegungsanalyse anhand des Messparameters der mittleren mediolateralen Amplitude der Beschleunigung bei Gang- und Standübungen gemessen mit triaxialen Beschleunigungssensoren am oberen Rücken den frühataktischen Krankheitsverlauf bei spinocerebellärer Degeneration präziser darstellen kann als der SARA Score. Dafür wurden Bewegungsanalysen über einen Zeitraum von drei Jahren zu drei Zeitpunkten bei Proband:innen mit spinocerebellärer Degeneration durchgeführt (Shirai et al., 2019). Diese Beschleunigungssensoren

konnten bereits in einer früheren Studie für den ataktischen Gang validiert werden (Hickey et al., 2016). Auch Ilg et al. zeigten, dass der frühe motorische Krankheitsverlauf bei Patient:innen mit SCA präziser durch die Bewegungsanalyse abgebildet werden konnte (Ilg et al., 2016). Storey berichtete ebenfalls für das frühe Krankheitsstadium von einer geringen Sensitivität des SARA Scores (Storey, 2013).

1.5 Möglichkeiten für Therapieansätze

1.5.1 Grundlagen therapeutischer Ansätze

Es wird angenommen, dass der neurodegenerative Prozess bei SCAs, wie auch bei Morbus Huntington oder Parkinson, bereits vor der Entwicklung erster Symptome einsetzt und somit bei klinischer Manifestation der Ataxie bereits ein irreversibler Untergang an Neuronen stattgefunden hat (Ilg et al., 2016). Im frühen Stadium zeigen sich die neurodegenerativen Prozesse im Mausmodell aber noch komplett reversibel (Friedrich et al., 2018).

Somit zeigt sich ein präventiver Ansatz im präataktischen Stadium, der die neurologische Degeneration verlangsamt oder stoppt, erfolgsversprechender als ein therapeutischer Eingriff in das fortgeschritten ataktische Krankheitsbild (Ashizawa et al., 2018).

1.5.2 Pharmakologische Therapieansätze

Im Gegensatz zu einer symptomatischen Behandlung greifen die sogenannten *disease modifying drugs* an der Ursache der Erkrankung, der vermehrten Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen, in den pathophysiologischen Prozess ein, um dadurch die Neurodegeneration und den Krankheitsprogress zu verlangsamen (Cummings, 2017, Lee et al., 2021). Bei Applikation dieser Medikamente im präataktischen Stadium, könnte zu einem Zeitpunkt in den Krankheitsprogress eingegriffen werden, an dem noch kein relevanter Neuronenverlust stattgefunden hat (Cabaraux et al., 2023).

Für diesen Zweck wird unter anderem der Einsatz von *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR-Cas), *Antisense Oligonucleotides* (ASOs), *small interfering RNAs* (siRNAs), künstlichen *micro*

RNAs (miRNAs) (Ashizawa et al., 2018, Brooker et al., 2021) oder *short hairpin RNAs* (shRNAs) für die Therapie von SCAs geprüft (Ashizawa et al., 2018).

Die ASOs werden für die SCAs 1, 2 und 3 in Studien am Mausmodell getestet (Coarelli et al., 2023). Dabei konnten Friedrich et al. zeigen, dass bereits die einmalige Applikation von ASOs bei Mäusen mit SCA 1 nicht nur zu einer signifikanten Reduktion von Bewegungseinschränkungen führte, sondern auch zu einer Reduktion der Letalität der Mäuse (Friedrich et al., 2018). Darüber hinaus werden die ASOs bereits im klinischen Versuch bei Menschen mit Morbus Huntington getestet (Miyazaki et al., 2016, Wild and Tabrizi, 2017, Scoles et al., 2017, Moore et al., 2017, Miller et al., 2003). Im Februar 2022 wurde die erste klinische Phase 1-Studie (MERA Trial, Biogen) mit ASOs und Patient:innen mit SCA 3 begonnen (Coarelli et al., 2023, National Library of Medicine, 2023). Diese wurde allerdings im April 2023 unter anderem aufgrund der Beobachtung von Langzeit-Toxizität bei nicht-humanen Primaten abgebrochen (Chuang, 2023).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz könnte durch Eingriff in einen Downstream-Pathomechanismus, der durch das mutierte Gen ausgelöst wird, erfolgen: die Downregulation der *mitogen and stress-activated protein kinase1* (MSK1) in Mäusen mit SCA 1 führte beispielsweise zur Reduktion von mutiertem Ataxin1 und dadurch zu einer Verbesserung des neurodegenerativen Verlaufes von SCA 1 (Park et al., 2013, Ashizawa et al., 2018).

Auch die Modifikation durch spezifische Chaperone oder Ubiquitin-Ligasen bietet einen therapeutischen Ansatzpunkt (Ding et al., 2016, Ashizawa et al., 2018, Chen et al., 2019). Bisher ist dies allerdings noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung, es wurden basierend hierauf noch keine Medikamente in den klinischen Alltag übernommen (Ashizawa et al., 2018).

Neben den *disease-modifying drugs* wurden auch Studien zur symptomatischen medikamentösen Therapie von Patient:innen mit SCA durchgeführt.

Ohne ein passendes Erklärungsmodell konnte im Tierversuch ein positiver therapeutischer Effekt von Citalopram und Aripiprazol für Patient:innen mit SCA 3 festgestellt werden (Teixeira-Castro et al., 2015, Costa et al., 2016, Ashizawa et al., 2018).

Patient:innen mit verschiedenen SCAs erzielten unter der Gabe von Riluzol in einigen klinischen Studien eine Reduktion des SARA Scores (Romano et al., 2015, Zesiewicz et al., 2018). Diese Resultate konnten in präklinischen Studien im Mausmodell für SCA 3 jedoch nicht bestätigt werden (Schmidt et al., 2016). Auch in einer anderen klinischen Studie konnte durch die Gabe von Riluzol keine Verbesserung des SARA Scores bei Proband:innen mit SCA 2 erreicht werden (Coarelli et al., 2022, Ayala et al., 2022).

Ebenfalls bei Patient:innen mit SCA 3 konnte eine Reduktion des SARA Scores unter einer Therapie mit Valproat (Lei et al., 2016) und nach der intramuskulären Verabreichung des Nervenwachstumsfaktors festgestellt werden. Eine Anwendung von Lithium-Carbonat zeigte keine Verbesserung des SARA Scores (Yap et al., 2022). Bei einer Behandlung mit Acetazolamid zeigten Patient:innen mit SCA 6 nur eine vorübergehende Reduktion von Werten klinischer Scores (Yap et al., 2022).

1.5.3 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren

Neben der pharmakologischen Therapie wird zudem die Effektivität von nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren des Zerebellums geprüft. Dazu zählt die Transkranielle Magnetstimulation, bei der es sich um ein nicht-invasives Verfahren handelt, das auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion basiert (Rodríguez-Labrada et al., 2018).

Während eine Anwendung der Transkraniellen Magnetstimulation über fünf Tage keine Verbesserung des SARA Scores zeigte (França et al., 2020), führte eine Anwendung über vier Wochen bei 20 Patient:innen mit SCA zu einer Verbesserung des SARA Scores (Manor et al., 2019, Yap et al., 2022). Auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Transkranielle Magnetstimulation bei Proband:innen mit zerebellärer Ataxie zu einer signifikanten Verbesserung des SARA Scores führte (Wang et al., 2023).

Ein weiteres Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation ist die transkranielle Gleichstromstimulation. Eine zweiwöchige Anwendung dieser Stimulation bei Proband:innen mit degenerativer Ataxie führte zu einer signifikanten Verbesserung des SARA Scores sowie der Lebensqualität (Benussi et al., 2021),

während die Anwendung der transkraniellen Gleichstromstimulation über zwei Wochen bei Proband:innen mit SCA 3 in einer weiteren Studie keine Besserung des Schweregrads der Ataxie zeigte (Maas et al., 2022).

1.5.4 Möglichkeiten der Bewegungstherapie

Da bisher allerdings noch keine krankheitsmodifizierenden Medikamente in den klinischen Alltag übernommen werden konnten, ist es von großer Relevanz weitere Methoden zu erarbeiten, die die Symptomatik der Patient:innen und ihre Lebensqualität verbessern können. Da zwei Drittel der Patient:innen mit SCA als erstes Symptom Gangstörungen aufweisen (Globas et al., 2008), besteht ein wichtiger Ansatzpunkt darin, die Ataxie-bedingten Bewegungsdefizite durch gezielte Trainingseinheiten zu verbessern.

So wurde nachgewiesen, dass intensives vierwöchiges Koordinationstraining bei Patient:innen mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen zu einem niedrigeren SARA Score, einer verbesserten Balancefähigkeit und einem sichereren Gangbild führten (Ilg et al., 2009). In einer Follow-up Untersuchung nach einem Jahr, in dem die Proband:innen ein individuelles Trainingsprogramm von einer Stunde pro Tag fortsetzten, zeigte sich eine Persistenz ebendieser Ergebnisse, von denen die Proband:innen auch im Alltag profitierten. Dabei wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung des SARA Scores und der Intensität der Bewegungsübungen nachgewiesen (Ilg et al., 2010). Dieser positive Effekt von intensiven Trainingsprogrammen wurde noch in weiteren, unabhängigen Studien festgestellt (Miyai et al., 2012, Rodríguez-Díaz et al., 2018). So zeigten sich in einer Studie vor allem Verbesserungen der ataktischen Symptomatik beim Stehen, Gehen und Sitzen (Miyai et al., 2012), während in einer anderen Studie zusätzlich Reduktionen der SARA *Items Finger-Chase* und *Heel-shin slide* identifiziert wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass trotz progredienter Degeneration des Kleinhirns als entscheidender neuronaler Ort motorischen Lernens die Fähigkeiten zum Bewegungslernen und zur neuronalen Plastizität zumindest teilweise weiter vorhanden sind (Rodríguez-Díaz et al., 2018).

Um die Proband:innen zur langfristigen Studienteilnahme zu motivieren, konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass diese fordernden täglichen Bewegungsprogramme auch vergnüglich und kurzweilig gestaltet werden können: Kinder mit degenerativer Ataxie absolvierten anhand von Videospielein ein achtwöchiges koordinativ anspruchsvolles Training, das besonders die zielgerichteten Bewegungen der Extremitäten und die Balancefähigkeit der Proband:innen förderte. In einem Videospiel befanden sich die Teilnehmer:innen beispielsweise in der Tiefe des Ozeans in einem gläsernen Raum, umgeben von einer detailliert gestalteten virtuellen Unterwasserwelt und hatten die Aufgabe, entstehende Risse im Glas mit ihren Händen, Füßen und dem Kopf zu fixieren. Dabei wurden die Gesamtkörperkoordination und die Reaktion auf ein dynamisches Umfeld geschult. Nach diesem absolvierten Trainingsprogramm zeigten die Kinder, verglichen mit den Ausgangswerten, niedrigere SARA Scores, eine verbesserte Balancefähigkeit und ein sichereres Gangbild (Ilg et al., 2012). Diese Effektivität videospiegel-basierter Trainings bei degenerativen Kleinhirnerkrankungen konnte auch bei Betroffenen in bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadien bestätigt werden (Schatton et al., 2017).

1.6 Ziel der Arbeit

Es wird davon ausgegangen, dass sich ataxiespezifische Veränderungen der Motorik bereits Jahre vor der Manifestation der Ataxie entwickeln. Da in diesem Stadium vor der Manifestation der Erkrankung noch kein vollständig irreversibler Untergang von Neuronen erfolgt ist, bietet dieser Zeitraum die Chance, durch präventives Eingreifen in den Krankheitsprogress einen Neuronenverlust zu verhindern (Ilg et al., 2016). Aktuell gibt es verschiedene Ansätze, die den Einsatz von *disease-modifying drugs* zu diesem Zweck in präklinischen Studien untersuchen. Verschiedene klinische Studien befinden sich diesbezüglich in Vorbereitung (Klockgether et al., 2022).

Für die Beurteilung des Therapieerfolgs von *disease-modifying drugs* ist zum einen die Identifizierung von Biomarkern zur objektiven und präzisen Erfassung des Krankheitsverlaufs erforderlich. Zum anderen werden von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für die Zulassung von Arzneimitteln *performance*

outcomes für die Erfassung alltagsrelevanter und bedeutungsvoller Aspekte von Patient:innen mit SCA gefordert. Da Gangprobleme und Gleichgewichtsstörungen von Patient:innen mit SCA als größte Alltagseinschränkung wahrgenommen werden, können Bewegungsparameter diese Forderung erfüllen, indem sie die motorischen Veränderungen erfassen. Für die Entwicklung von *performance outcomes* ist die Kenntnis der natürlichen motorischen longitudinalen Progression der SCAs von Bedeutung. Daher besteht das Ziel dieser Arbeit darin, die natürliche motorische longitudinale Progression der SCAs 1, 2, 3 und 6 im präataktischen und ataktischen Stadium in einer Longitudinalstudie über mehrere Jahre durch quantitativ-motorische Maße zu erfassen und darzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethik

In der vorliegenden Arbeit wird die Motorik und Stabilität des Rumpfes sowie der unteren Extremität präataktischer und ataktischer Patient:innen mit den SCAs 1, 2, 3 und 6 im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe analysiert.

Es handelt sich um eine longitudinale Beobachtungsstudie, in der mittels standardisierter Bewegungsanalyse anhand des statischen VICON™ MX – F20 Systems sowie der Erhebung neurologischer Skalen die individuelle longitudinale Progression der Motorik der Proband:innen ca. einmal pro Jahr über mehrere Jahre hinweg erhoben und ausgewertet wurde.

Alle Teilnehmer:innen wurden mündlich und schriftlich über die Studienbedingungen aufgeklärt und unterschrieben eine informierte Einverständniserklärung.

Die Ethikkommission bewilligte die Durchführung der Studie erstmals zu ihrem Beginn 2008 und erneuerte die Zustimmung auf Antrag im November 2018 (303/2008 B02).

2.2 Rekrutierung und Einteilung der Proband:innen

Die SCA-Proband:innen wurden über die Ataxie-Ambulanz der Abteilung *Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen* der

Neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Um zudem gesunde Proband:innen zu rekrutieren, wurden Verwandte (Kinder und Geschwister) der Ambulanzpatient:innen einbezogen, die als solche angesichts des autosomal-dominanten Vererbungswegs ein eigenes Erkrankungsrisiko von 50% aufweisen. Die gesunden Kontrollproband:innen waren alle negativ getestet. Die direkten Angehörigen in die Kontrollgruppe einzubinden hatte mehrere Vorteile: Sie verfügen über ein ähnliches Genmaterial und weisen den gleichen familiären und psychosozialen Hintergrund wie die Mutationsträger:innen auf. Darüber hinaus bieten sie die gleichen kognitiven Voraussetzungen wie die Mutationsträger:innen, da viele über ihren Carrierstatus der mutierten Gene für die SCA nicht Bescheid wussten.

Insgesamt wurden 37 Studienteilnehmer:innen rekrutiert, wobei es sich bei 9 Personen um gesunde Kontrollproband:innen ohne eine Ataxie-typische Mutation handelte, bei 19 Personen um präataktische Mutationsträger:innen der SCAs 1, 2, 3 oder 6 und bei 9 Personen um ataktische Mutationsträger:innen der SCAs 1, 2, 3 oder 6. Die gesunden Kontrollproband:innen wurden in die Kontrollgruppe (KG), die präataktischen Mutationsträger:innen wurden in die präataktische Gruppe (PG) und die ataktischen Mutationsträger:innen wurden in die ataktische Gruppe (AG) eingeteilt.

Die Unterscheidung in die Kategorien präataktisch und ataktisch wurde anhand des SARA Scores vorgenommen. Entsprechend der Validierungs-Studie des SARA galt eine Person ab einem SARA Score von 3 als ataktisch (Schmitz-Hübsch et al., 2006, Maas et al., 2015). Dieser Wert wurde bereits in anderen Studien zur Differenzierung zwischen präataktischen und ataktischen Proband:innen verwendet (Ilg et al., 2016, Jacobi et al., 2013b, Ilg et al., 2022, Velázquez-Pérez et al., 2021).

2.3 Genetische Befunde

Durch eine Blutuntersuchung im Labor des Universitätsklinikums Tübingen wurde die Anzahl an Wiederholungen des CAG-Triplets aus EDTA- Monovetten bestimmt. Dadurch konnten die Proband:innen in die Untergruppen *Mutationsträger:innen* und *Nicht-Mutationsträger:innen* eingeteilt werden. Für die

Berechnung des individuellen Krankheitsbeginns wurde bei den präataktischen Patient:innen der Krankheitsbeginn des betroffenen Elternteils erfragt. Das Vorgehen zu dieser Berechnung wird in *Kapitel 2.7.4* genauer erläutert.

2.4 Neurologische Skalen

Um den Status der Krankheit bei den Proband:innen festzustellen und das Ausmaß der Erkrankung in Relation zur motorischen Funktion zu setzen, wurde zu Beginn jeder Verlaufsuntersuchung eine neurologische Untersuchung anhand von klinischen Skalen durchgeführt. Dazu wurden neben dem SARA der INAS und der SCAFI erhoben. Um bei verschiedenen Bewerter:innen eine übereinstimmende Kategorisierung zu gewährleisten, wurden alle in dem einheitlichen Bewertungssystem der neurologischen Ambulanz geschult. Zudem konnte die Einschätzung anhand eines SARA-Trainingstools, einer videobasierten Lehreinheit der Universität Bonn (Grobe-Einsler M., 2024), regelmäßig geübt werden. Um überraschende Entwicklungen des SARA Scores nachvollziehen zu können, wurde außerdem im Verlauf nach ausdrücklichen Einverständnis der Patient:innen die Ausführung des SARA Scores mit einer Videokamera aufgezeichnet.

2.4.1 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)

Der SARA Score stellt ein Bewertungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrades einer Ataxie dar. Insgesamt können 0 (keine Ataxie) bis 40 (schwere Ataxie) Punkte vergeben werden. Der SARA Score wird in aufsteigender Reihenfolge in die acht verschiedenen Kategorien, die sogenannten *Items Gait, Stance, Sitting, Speech disturbance, Finger Chase, Nose-finger Test, Fast alternating hand movements* und *Heel-shin slide* unterteilt. In den ersten drei *Items* werden das Gangbild, die Standsicherheit und die Rumpfstabilität betrachtet. Im vierten *Item Speech disturbance* kann eine dysarthrische Aussprache festgestellt werden. Die *Items* fünf bis sieben bewerten die Feinmotorik und Koordination der oberen Extremität. Im letzten *Item* werden ebendiese Kriterien auf die untere Extremität angewandt. Somit kann über die Darstellung der verschiedenen Körperregionen eine Gesamteinschätzung der Ataxie vorgenommen werden (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

2.4.2 Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)

Der INAS erfasst durch spezifische neurologische Untersuchungen Symptome, die die extrazerebelläre Beteiligung der Patient:innen darstellen. Neben dem Reflexstatus wird die zu untersuchende Person auf lokale motorische Symptome wie Spastiken, Paresen, Muskelatrophien, Faszikulationen, Myoklonien, Rigidität, Dyskinesien, Dystonien und Ruhetremores untersucht. Zudem wird die Sensibilität mittels Stimmgabel seitengetreunt für beide *Malleoli externae* geprüft. Die Augenbewegungen werden auf glatte Bewegungen, Fixations- und Blickrichtungsnystagmen, Ophthalmoparesen im vertikalen und horizontalen Blick sowie verlangsamte, hypo- und hypermetrische Sakkaden getestet. Außerdem wird die zu untersuchende Person zu einer Verschlechterung der Sehkraft, Doppelbildern, Blasenfunktionsstörungen, kognitiven Einschränkungen und weiteren aufgetretenen Symptomen befragt.

Diese erhobenen Werte werden in 16 binäre Variablen themenspezifisch zusammengefasst. Die einzelnen Variablen werden dann als *vorhanden* bewertet, wenn mindestens ein korrespondierendes *Item* mit *mild*, *moderat* oder *schwer* eingestuft wird, oder als *nicht vorhanden* bewertet, sobald alle korrespondierenden *Items* als *normal* eingeordnet werden. Als *fehlend* wird eingestuft, wenn ein *Item* einer Variable fehlt, ein anderes derselben Variablen aber als normal eingestuft wird. Über die Summe der Variablen wird der INAS Count gebildet, der als semiquantitative Variable die extrazerebelläre Beteiligung der Ataxie einschätzt und somit ein präziseres Gesamtbild der Beeinträchtigung Ataxie-erkrankter Menschen generiert (Jacobi et al., 2013a).

2.4.3 SCA Functional Index (SCAFI)

Der SCAFI stellt ein chronometrisches und somit objektives Messinstrument zur Einschätzung der Symptomausprägung von Patient:innen mit SCA dar. Er wird in die drei Komponenten *Timed walking test: 8m walk (8MW)*, *Timed dexterity test: 9-hole peg test (9HPT)* und *Timed speech task: PATA rate* unterteilt. Der für die Ausführung der jeweiligen Aufgabe benötigte Zeitumfang wird dabei mit einer Stoppuhr bis auf die Zehntel-Sekunde genau erfasst.

Der 8MW erfasst die exakte Zeit, die die Probandin/der Proband benötigt, um die Distanz von acht Metern zurückzulegen. Dabei sind eigene Hilfsmittel zugelassen. Die Unterstützung durch andere Personen oder die Benutzung von Hilfsmitteln ohne Rollen ist untersagt.

Für den 9HPT wird die Probandin/der Proband aufgefordert, so schnell wie möglich nacheinander neun Holzstäbe aus einer vorgefertigten Vertiefung unter Benutzung von nur einer Hand in neun dafür vorgesehene Löcher in einer Plastikvorrichtung zu stecken, anschließend wieder aus den Löchern zu entfernen und in der Mulde zu sammeln. Die Stabilisierung der Plastikvorrichtung mit der anderen Hand ist dabei gestattet. Nur wenn ein Holzstab auf den Boden fällt, wird die Probandin/der Proband unterstützt, indem die testende Person den Holzstab aufhebt. Der Test wird pro Hand zweimal durchgeführt, wobei mit der dominanten Hand begonnen wird.

Die *Pata-rate* erhebt die maximale Anzahl der von der Probandin/dem Probanden präzise ausgesprochenen Silben *pata* während 10 Sekunden. Auch dieser Test wird einmal wiederholt.

Zur Auswertung des Testes werden die Reziproke der durchschnittlichen Zeitwerte des 8MW und des 9HPT gebildet, wobei für den 9HPT das arithmetische Mittel der reziproken Werte pro Hand errechnet wird. Für die *PATA-rate* wird der Mittelwert der beiden Erhebungen verwendet.

Aus den erhaltenen Werten wird nun der Z-Score für jeweils den 8MW, den 9HPT und die *PATA rate* aus den folgenden Formeln ermittelt:

$8MW - Z - Score = \frac{\text{Reziproker Mittelwert Proband: in} - \text{Reziproker Mittelwert Studienpopulation}}{\text{Reziproke Standardabweichung der Studienpopulation}}$
$9HPT - Z - Score = \frac{\text{Reziproker Mittelwert Proband: in} - \text{Reziproker Mittelwert Studienpopulation}}{\text{Reziproke Standardabweichung der Studienpopulation}}$
$PATA - Z - Score = \frac{\text{Mittelwert Proband: in} - \text{Mittelwert Studienpopulation}}{\text{Standardabweichung der Studienpopulation}}$

Eine bessere Leistung bei der Ausführung des 8MW, des 9HPT und der *PATA-rate* zeigt sich in höheren Z-Scores. Der arithmetische Mittelwert aus den drei Z-Scores bildet den *SCA Functional Index*. Für den *SCAFI* und die einzelnen Z-Scores der Subtests konnte eine starke negative Korrelation mit dem SARA Score nachgewiesen werden (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

Bezüglich der Auswertung des SCAFI konnten Schmitz-Hübsch et al. nachweisen, dass der 9HPT in Follow-up Untersuchungen präziser Veränderungen im Schweregrad der Ataxie nachweisen konnte, als das bei dem SCAFI oder den Subtests *PATA-rate* und 8MW der Fall war (Schmitz-Hübsch et al., 2010).

2.5 Bewegungsanalyse mit dem 3D Motion Capture System

2.5.1 Protokoll der Bewegungsanalyse

Das Bewegungsprotokoll für die motorische Analyse mit dem 3D Motion Capture System beinhaltet eine standardisierte Abfolge komplexer koordinativer Gang- und Standübungen auf Grundlage der Anforderungen des SARA Scores. Es umfasst die Durchführung des Romberg-Versuchs in verschiedenen Ausführungen, sowie die Durchführung des Seiltänzergangs. Das Bewegungsprotokoll mit Erläuterung der einzelnen Gang- und Standübungen ist in *Tabelle 1* dargestellt. Die Reihenfolge der Bewegungen wurde so festgelegt, dass der Komplexitäts- und damit der Schwierigkeitsgrad durch anspruchsvolle koordinative Bewegungen im Verlauf zunahm. Basierend auf der Annahme, dass sich Bewegungsveränderungen bei Patient:innen im präataktischen Stadium besonders bei komplexeren Bewegungsabläufen deutlicher abzeichnen, wurden die gleichen Übungen zunächst auf dem Boden des Bewegungslabors und dann auf einer drei Zentimeter hohen Weichbodenmatte durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Erhebung waren die Proband:innen alle selbstständig gehfähig und führten die Übungen ohne Hilfsmittel und ohne Schuhe aus. Die Länge der zu erhebenden Gangstrecke für den Seiltänzergang betrug sieben Meter.

Tabelle 1: Protokoll der Bewegungsanalyse

Ablauf der standardisierten Bewegungsanalyse aufgezeichnet mit dem 3D Motion Capture System von VICON.

Bewegung	Wiederholungen	Durchführung
Seiltänzerengang (TDW)	3x	Proband:in setzt auf einer gedachten Linie einen Fuß direkt vor den anderen (die Ferse des einen Fußes direkt vor den zweiten Zeh des anderen Fußes).
Seiltänzerengang auf einer Weichbodenmatte (TDWM)	3x	Proband:in setzt auf einer gedachten Linie auf einer Weichbodenmatte einen Fuß direkt vor den anderen (die Ferse des einen Fußes direkt vor den zweiten Zeh des anderen Fußes).
Romberg-Versuch (RB)	1x ca. 45 Sekunden	Proband:in stellt die Füße parallel geschlossen zusammen, streckt die Arme auf Schulterhöhe nach vorne aus und dreht die Handflächen nach oben. Diese Position wird gehalten, ohne dass sich die Hände berühren.
Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC)	1x ca. 45 Sekunden	Proband:in stellt die Füße parallel geschlossen zusammen, streckt die Arme auf Schulterhöhe nach vorne aus und dreht die Handflächen nach oben. Diese Position wird gehalten, ohne dass sich die Hände berühren. Dabei sind die Augen geschlossen.
Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte (RBM)	1x ca. 45 Sekunden	Proband:in steht auf einer Weichbodenmatte und stellt die Füße parallel geschlossen zusammen, streckt die Arme auf Schulterhöhe nach vorne aus und dreht die Handflächen nach oben. Diese Position wird gehalten, ohne dass sich die Hände berühren.
Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM)	1x ca. 45 Sekunden	Proband:in steht auf einer Weichbodenmatte und stellt die Füße parallel geschlossen zusammen, streckt die Arme auf Schulterhöhe nach vorne aus und dreht die Handflächen nach oben. Diese Position wird gehalten, ohne dass sich die Hände berühren. Dabei sind die Augen geschlossen.

2.5.2 Durchführung der Bewegungsanalyse

Die Bewegungsanalysen wurden mit dem VICON™-MX-F20 System durchgeführt. Dazu wurden die Proband:innen nach dem in den *Abbildungen 2 und 3* dargestellten standardisierten Schema mit insgesamt 41 reflektierenden Markern versehen. Die Marker wurden jeweils an den großen Gelenken sowie einmal auf der Geraden zwischen zwei großen Gelenken befestigt. Für die Darstellung des Kopfes wurde ein Stirnband mit vier reflektierenden Markern angelegt. Die Wirbelsäule wurde mit einem Marker auf Höhe des *Vertebra cervicalis VII* und *Vertebra thoracica X* beklebt. Zusätzlich erfolgte die Markierung des *Sternums* an der *Incisura jugularis* und dem *Processus xiphoideus*, der *Scapulae*, der *Spinae iliacae anteriores superiores* sowie der *Articulationes metacarpophalangeales II*. Die Füße wurden mit reflektierenden Markern an den *Malleoli laterales*, den *Articulationes metatarsophalangeales I* sowie an den Fußhinterkanten auf Höhe des *Talus* versehen.

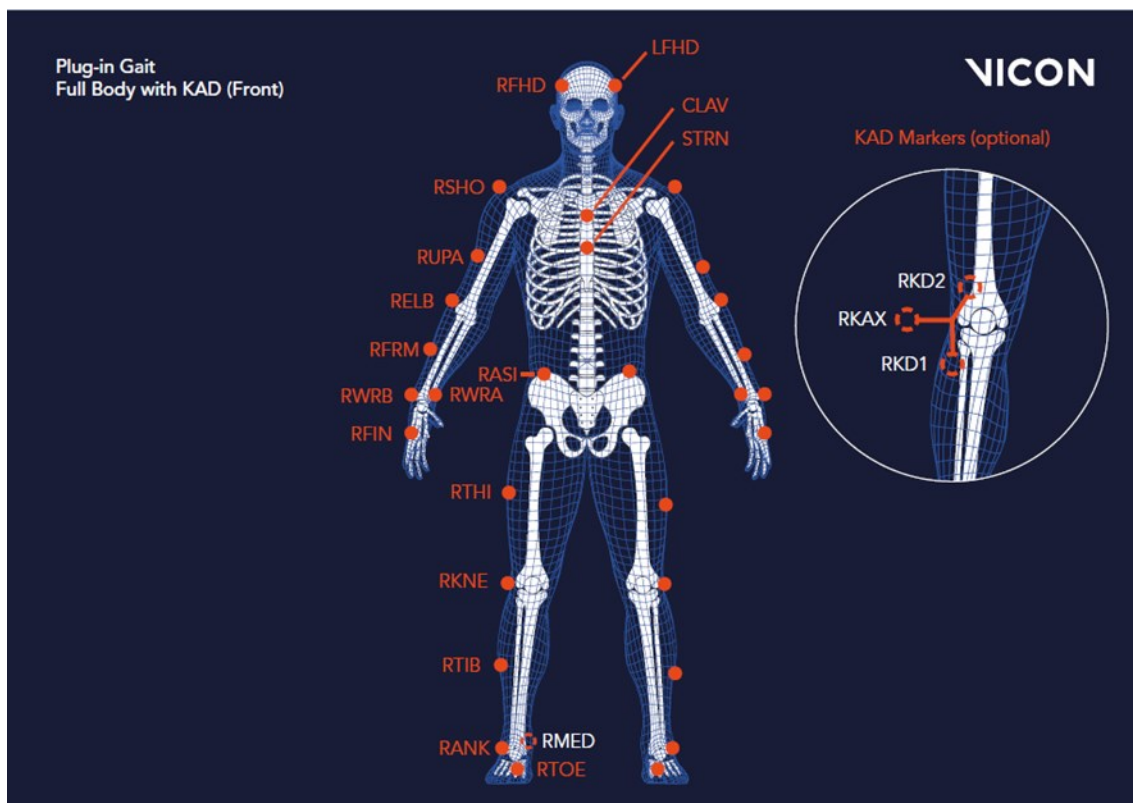


Abbildung 2: Anordnung der reflektierenden Marker (Vorderansicht)

Vorderansicht des standardisierten Schemas, das die Positionierung der Bewegungsmarker abbildet, die von den Kameras des 3D Motion Capture Systems erfasst werden (aus Vicon Nexus, Vicon Motion Systems, 2023).

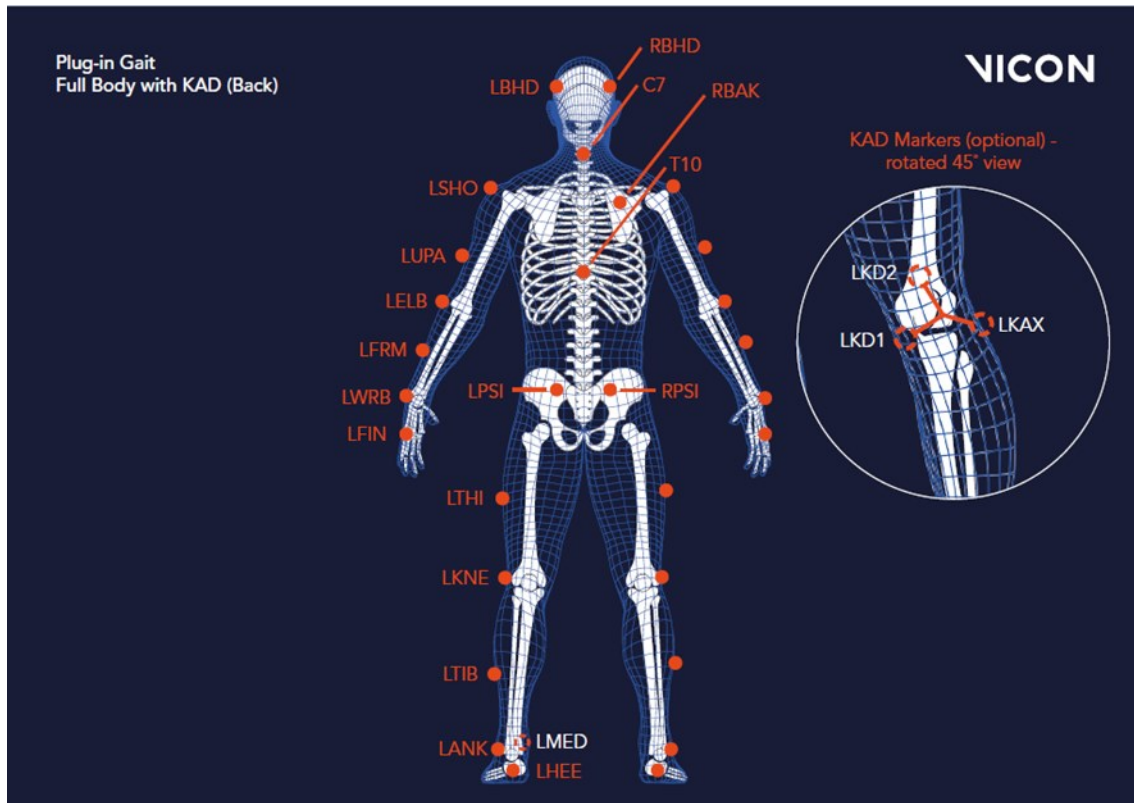


Abbildung 3: Anordnung der reflektierenden Marker (Rückansicht)

Rückansicht des standardisierten Schemas, das die Positionierung der Bewegungsmarker abbildet, die von den Kameras des 3D Motion Capture Systems erfasst werden (aus Vicon Nexus, Vicon Motion Systems, 2023).

Diese Reflexionsmarker wurden von zehn Hochgeschwindigkeitskameras mit 120 Hertz aufgezeichnet, die an festgelegten Positionen im Raum installiert waren.

Durch Prozessierung mit der VICON Software konnten die Trajektorien aller Bewegungsmarker zu einem kinematischen Modell zusammengefügt werden, aus dem die Geschwindigkeit der Bewegungen sowie die Veränderung der Winkel der Gelenke und der Verlauf des Massenschwerpunktes während der Ausführung der Bewegungen ausgelesen wurde (Ilg et al., 2007). Somit waren eine präzise dreidimensionale Aufzeichnung und eine standardisierte Erfassung der Bewegungen der Probandin/des Probanden im dreidimensionalen Raum möglich. In *Abbildung 4* ist eine Bewegungsaufzeichnung beispielhaft dargestellt. Beim Seiltänzerengang konnte ein einzelner Schrittzzyklus detektiert werden, indem die Fersenauftritte über die reflektierenden Marker der Ferse erkannt wurden (Ilg et al., 2007).

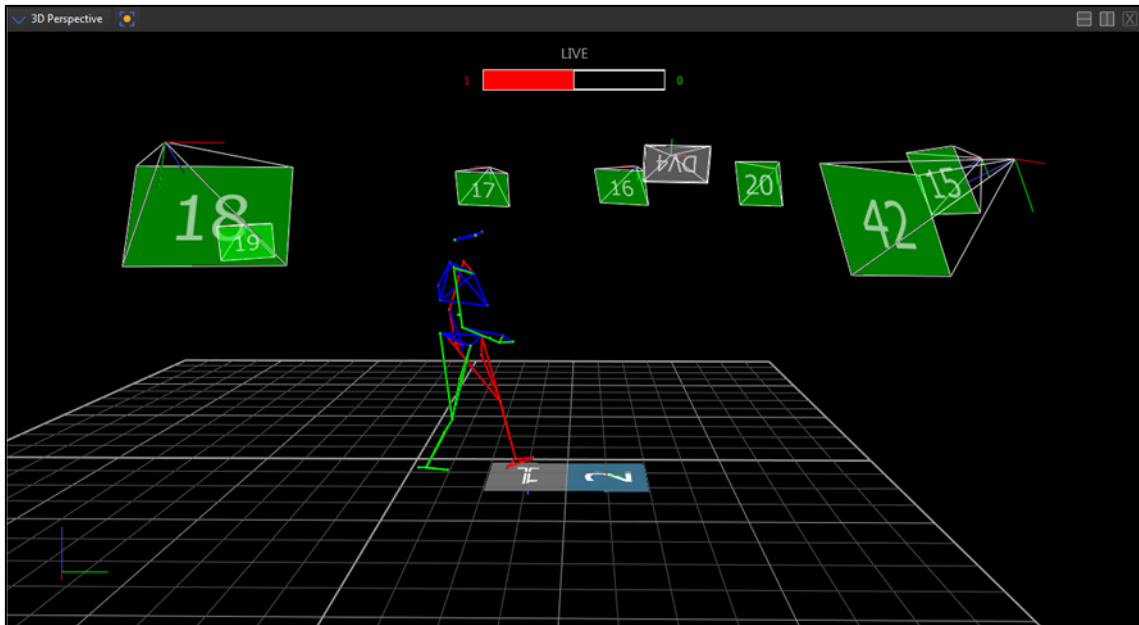


Abbildung 4: Beispielhafte Darstellung der dreidimensionalen Bewegungsanalyse eines gehenden Menschen mit dem 3D Motion Capture System von VICON

Dieses Bewegungsmodell wurde durch Vernetzung der reflektierenden Bewegungsmarker erstellt, mit denen die Proband:innen zu Beginn der Bewegungsanalyse beklebt wurden. Die grün hinterlegten Zahlen stehen für die installierten Kameras (aus Vicon Nexus, Vicon Motion Systems, 2023).

2.5.3 Auswertungsparameter der Bewegungsanalyse

Der Romberg-Versuch wurde mit geöffneten Augen (*Romberg=RB*), auf einer Weichbodenmatte (*Romberg on mattress=RBM*) sowie mit geschlossenen Augen (*Romberg with closed eyes=RBC*) und mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (*Romberg with closed eyes on mattress=RBCM*) durchgeführt. Die Ausführung des RBM wird in *Abbildung 5A* gezeigt. Die genaue Ausführung der einzelnen Romberg-Versuche ist im Bewegungsprotokoll beschrieben (*Tabelle 1*). Das Ausmaß der Körperschwankung wurde erhoben, indem die Projektion des Massenschwerpunkts auf dem Boden erfasst wurde und die Streckenunterschiede zwischen den einzelnen Positionen dieses Massenschwerpunktes bei der Durchführung der Gang- und Standübungen gemessen wurden. Dies ist in *Abbildung 5C* dargestellt.

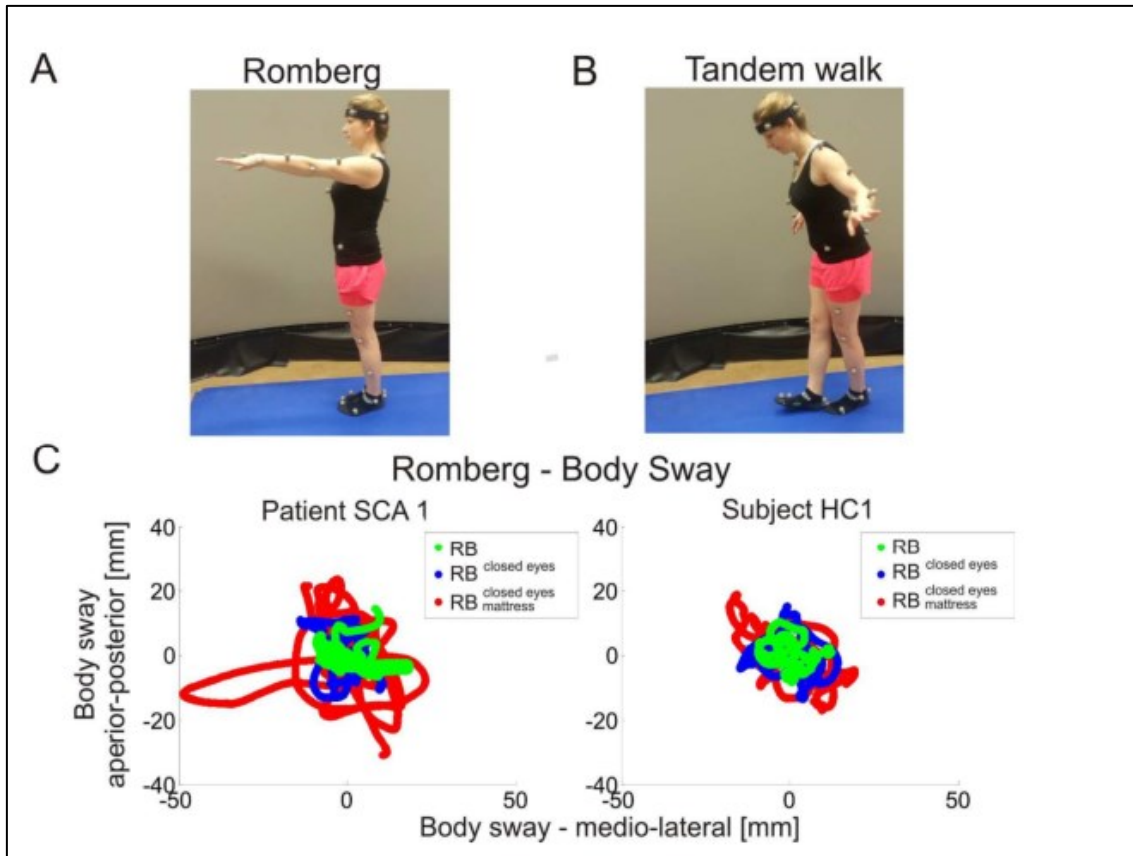


Abbildung 5: Darstellung einer gesunden Probandin mit reflektierenden Markern auf einer 3 cm hohen Weichbodenmatte bei der Bewegungsanalyse

A: Durchführung des Romberg-Versuchs. Im Gegensatz zum Bewegungsprotokoll dieser Arbeit wird in dieser Abbildung der Romberg-Versuch mit den Handflächen nach unten zeigend dargestellt. **B:** Durchführung des Seitwärtigen Ganges. **C:** Darstellung der Projektion des Massenschwerpunkts auf den Boden als Maß der Körperschwankung bei Ausführung des Romberg-Versuchs (RB) von einer Person mit SCA 1 (links) und einer gesunden Kontrollperson (HC, rechts) (aus Ilg et al., 2016).

Außerdem wurde der Seitwärtige Gang (*Tandemwalk=TDW*) und der Seitwärtige Gang auf einer Weichbodenmatte (*Tandemwalk on mattress=TDWM*) aufgenommen. Die Ausführung des TDWM wird in *Abbildung 5B* gezeigt. Dabei wurde die Körperschwankung beim Seitwärtigen Gang (*Tandemwalk Sway=TDSway*) und beim Seitwärtigen Gang auf einer Weichbodenmatte (*TDSway on mattress=TDMSway*) nach dem oben genannten Prinzip analysiert. Zudem wurde die spatiotemporale Variabilität des Gangbildes bei Durchführung des Seitwärtigen Ganges untersucht. Wie in *Abbildung 6* dargestellt, beschreibt spatiotemporal die Untersuchung des Gangbildes in Bezug auf den Raum

(Schrittweite, Schrittlänge, Asymmetrie des Gangbildes) sowie auf die Zeit (Schrittgeschwindigkeit, Ganggeschwindigkeit, Beschleunigung).

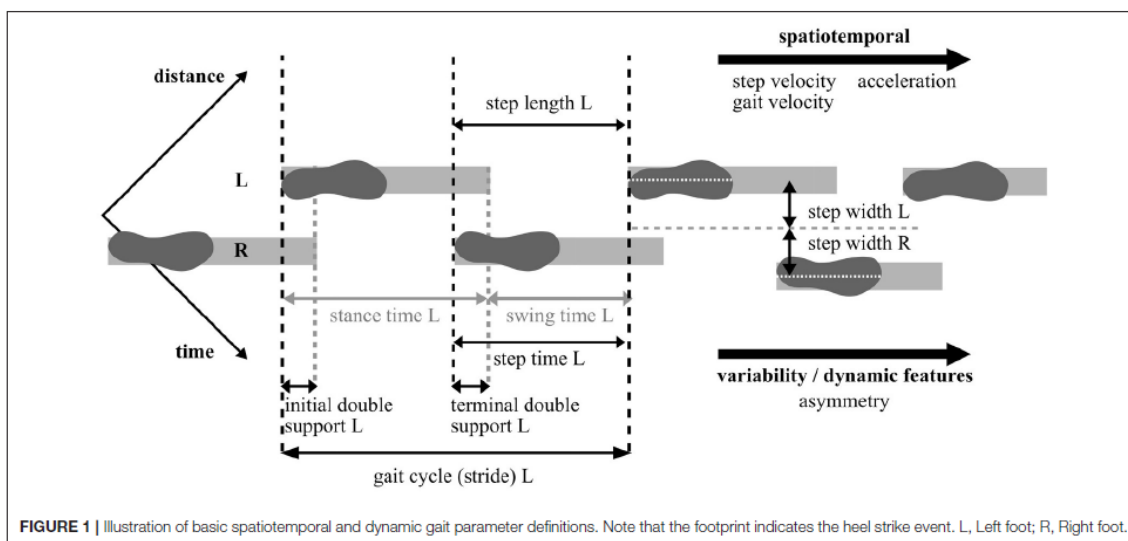


Abbildung 6: Darstellung der Elemente der spatiotemporalen Ganganalyse

Abgebildet sind die räumlichen Kriterien (Schrittzzyklus, Schrittweite, Schrittlänge) sowie die zeitlichen Kriterien (Schrittgeschwindigkeit, Ganggeschwindigkeit, Beschleunigung). Dabei steht das L für für *left*/links und R für *right*/rechts (aus Salchow-Hömmen et al., 2022).

Zur Darstellung der spatiotemporalen Variabilität des Seiltänzergangs wurde in dieser Arbeit zum einen die Variabilität der Schrittlänge (*tandem walk-spatiotemporal variability of step length*) beim Seiltänzergang (TDSTL.CV) und beim Seiltänzergang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV), zum anderen aber auch die Variabilität der Schrittzzykluszeit (*tandem walk-spatiotemporal variability of step cycle time*) beim Seiltänzergang (TDSTT.CV) und beim Seiltänzergang auf einer Weichbodenmatte gewählt (TDMSTT.CV).

Für die Berechnung wurde der Variationskoeffizient *cv* nach der folgenden Formel verwendet:

$$cv = \frac{\sigma}{\mu}$$

cv: Variationskoeffizient, σ = Standardabweichung, μ = Mittelwert

Dabei erfolgt die Berechnung des Variationskoeffizienten aus der Standardabweichung σ dividiert durch den Mittelwert μ (Ilg et al., 2016, Winter, 1991).

Die Schrittlänge wird definiert als die Distanz, die zwischen dem Auftreten des einen Fußes und dem Auftreten des anderen Fußes liegt. Sie wird demnach vom ersten Aufkommen der Ferse des einen Fußes bis zum ersten Aufkommen der Ferse des anderen Fußes bemessen. Ein Schrittzyklus beschreibt die Distanz zwischen dem Aufkommen von einem Fuß auf den Boden bis zum erneuten Auftreten desselben Fußes. Sie wird demnach von dem Aufkommen der Ferse des einen Fußes bis zum erneuten Aufkommen der Ferse desselben Fußes bemessen (Aggarwal et al., 2018, Salchow-Hömmen et al., 2022).

In *Abbildung 7* ist beispielhaft das Gangbild einer Person ohne Ataxie (*Abbildung 7 A*), einer Person mit spastischem paraparetischem Gangbild (*Abbildung 7 B*) sowie einer Person mit zerebellärer Ataxie (*Abbildung 7 C*) dargestellt. Die Person mit zerebellärer Ataxie zeigt im Vergleich eine deutlich erhöhte Variabilität der Schrittbreite und der Schrittlänge.

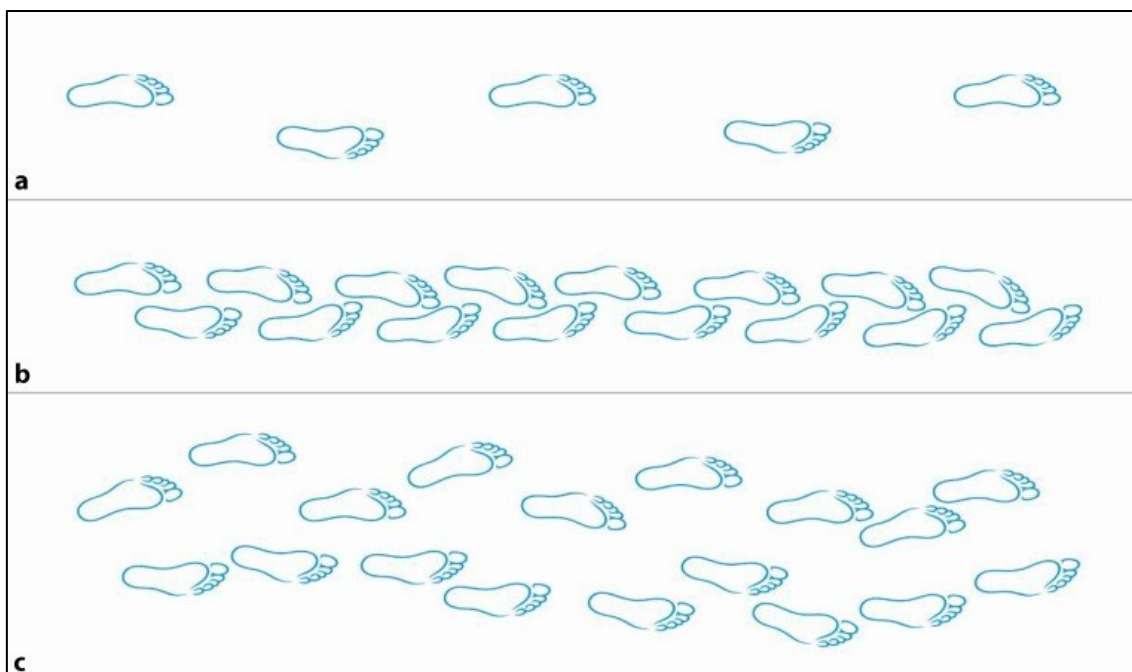


Abbildung 7: Darstellung des ataktischen Gangbildes im Vergleich

A Gangbild einer Person ohne zerebelläre Ataxie **B** Gangbild einer Person mit spastischem paraparetischem Gangbild und **C** Gangbild einer Person mit zerebellärer Ataxie (aus Pirker and Katzenschlager, 2017).

2.6 Übersicht über die Auswertungsparameter der statistischen Analyse

In der folgenden Tabelle (*Tabelle 2*) sind zusammenfassend die neurologischen Skalen sowie die Stand- und Gangparameter aufgeführt, die in der statistischen Analyse ausgewertet werden. Diese wurden in *Kapitel 2.4* und *Kapitel 2.5.3* genauer erläutert.

Tabelle 2: Übersicht der Auswertungsparameter der statistischen Analyse

Abgebildet sind die einzelnen Auswertungsparameter der neurologischen Skalen sowie der Gang- und Standparameter.

Auswertungsparameter	Erklärung
SARA Score	Auswertung des Scores der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
INAS Count	Auswertung des Counts des Inventory of Non-Ataxia Signs
9HPT	Auswertung des Timed dexterity test: 9-hole peg test (9HPT) als Teil des Spinocerebellar ataxia Functional Index
RB	Romberg-Versuch
RBC	Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen
RBM	Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte
RBCM	Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte
TDSTT.CV	Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs
TDMSTT.CV	Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte
TDSTL.CV	Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs
TDMSTL.CV	Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte
TDSway	Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs
TDMSway	Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse unterteilt sich in die Gruppenvergleiche und die intraindividuelle Analyse. Bei den Gruppenvergleichen erfolgte zunächst der

Vergleich der gesunden Kontrollgruppe mit der präataktischen und der ataktischen Gruppe zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung. Anschließend erfolgte der Vergleich der drei Gruppen bezüglich der longitudinalen Progression des zu untersuchenden Parameters.

Bei der intraindividuellen Analyse wurde die jeweilige longitudinale Progression des zu untersuchenden Parameters auf individueller Ebene geprüft. Zudem wurde die Korrelation der Gang- und Standparameter mit den Jahren bis zum erwarteten Erkrankungsalter (*estimated disease onset*=EDO) berechnet.

Es wurden jeweils die neurologischen Skalen SARA, INAS und SCAFI sowie die Bewegungs-Messparameter der Romberg-Versuche und der Seiltänzergang-Versuche in die Analyse miteinbezogen. Die einzelnen Parameter werden in *Kapitel 2.5.3* erläutert. Eine Übersicht ist in *Kapitel 2.6* abgebildet. Für die statistischen Analysen des SCAFI-Tests wurde repräsentativ der Subtest 9HPT verwendet.

Für einen strukturierten Vergleich zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen werden in den Ergebnissen zunächst die Resultate der gesunden Kontrollgruppe als Baseline berichtet. Darauf folgen die Ergebnisse der präataktischen und ataktischen Gruppe.

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27 durchgeführt. Das festgelegte Signifikanzniveau wird in den folgenden Kapiteln jeweils für die einzelnen Tests berichtet.

2.7.1 Charakteristika der Studienpopulation und Gruppenvergleiche zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung

Für den Vergleich der Proband:innen der gesunden Kontrollgruppe mit der präataktischen und der ataktischen Gruppe zum Zeitpunkt ihrer ersten Untersuchung bezüglich der Charakteristika der Studienpopulation (Alter, SCA-Subtyp, Geschlecht) sowie der neurologischen Skalen und der Gang- und Standparameter, wurden zunächst die Mediane mit Interquartilsabstand (IQR) bestimmt.

Der Median ist der Wert, der den jeweiligen Datensatz in zwei Hälften unterteilt, wobei die eine Hälfte mindestens, die andere Hälfte höchstens der Größe des Medians selbst entspricht. Als Streuungsmaß wurde der Interquartilsabstand

verwendet, der aus der Differenz zwischen dem dritten und dem ersten Quartil berechnet wird und somit die zentralen circa 50% des Datensatzes einschließt (Weiß, 2019).

Anschließend wurde der Kruskal-Wallis-Tests verwendet, um zu prüfen, ob zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung vorhanden waren.

Beim Kruskal-Wallis-Test handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der bei nicht-normalverteilten Daten von mindestens zwei unabhängigen Stichproben prüft, ob ein Unterschied in den zentralen Tendenzen dieser Gruppen besteht (Schwarz et al., 2022b). Dieser Test setzt mindestens ordinal skalierte abhängige Variablen voraus und wird über das Bilden von Rängen durchgeführt (Kruskal and Wallis, 1952, Walther, 2022a).

Mittels des Dunn-Tests als Post-hoc-Test wurde beim Kruskal-Wallis-Test berechnet, zwischen welchen der drei Gruppen genau der signifikante Unterschied lag. Beim Dunn-Test handelt es sich ebenfalls um einen nicht-parametrischen Rangsummentest (Dinno, 2015).

Das Signifikanzniveau für den Kruskal-Wallis-Test und den Dunn-Test wurde für beide Testverfahren auf 0,05 festgelegt. Es werden jeweils die Resultate mit einem $p < 0,06$ als knapp nicht-signifikante Resultate berichtet.

2.7.2 Analyse der longitudinalen Progression der Gruppen

Für die Analyse der longitudinalen Progression der Gruppen wurden die linearen Regressionen des SARA Scores, des INAS Counts, des 9HPTs sowie der Gang- und Standparameter berechnet. Zudem wurden die Mediane mit dem jeweiligen Interquartilsabstand für die einzelnen Untersuchungen bestimmt.

Die lineare Regression testet den Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer unabhängigen Variable (Schwarz et al., 2023a). Die Entscheidung für die Verwendung der linearen Regression zur Berechnung wird in den Ergebnissen in *Kapitel 3.3* genauer erläutert.

Diese linearen Regressionen wurden dann auf signifikante Unterschiede getestet, wobei für zwei Stichproben der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde und für mehr als zwei Stichproben der Kruskal-Wallis-Test. Der Mann-Whitney-

U-Test untersucht anhand von Rängen die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben mit ordinal oder metrisch skalierten Variablen (Walther, 2022b, Mann and Whitney, 1947).

Das Signifikanzniveau für die linearen Regressionen, den Kruskal-Wallis-Test und den Mann-Whitney-U-Test wurde auf 0,05 festgelegt. In den Ergebnissen werden lediglich die signifikanten linearen Regressionen dargestellt.

2.7.3 Analyse der intraindividuellen longitudinalen Progression

Um die Frage zu beantworten, ob im individuellen Verlauf der Erhebungen bei den einzelnen Proband:innen signifikante Veränderungen auftraten, wurde der Friedman-Test für die Untersuchungszeiträume U1-U3, U1-U4, U1-U5 U1-U6 und U1-U7 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,1 festgelegt.

Beim Friedman-Test handelt es sich um ein nicht-parametrisches Testverfahren, das prüft, ob ein Unterschied in den zentralen Tendenzen (Schwarz et al., 2022a) von mehr als zwei abhängigen Stichproben vorhanden ist. Die Daten können nicht-normalverteilt und ordinalskaliert sein. Für die Analyse werden ebenfalls Ränge gebildet (Friedman, 1937, Walther, 2020a).

Sofern der Friedman-Test ein signifikantes Ergebnis erbrachte, wurde der Wilcoxon-Test für die weitere Analyse verwendet. Beim Wilcoxon-Test handelt es sich ebenfalls um ein nicht-parametrisches Testverfahren, das anhand der zentralen Tendenzen den Unterschied zwischen zwei abhängigen Stichproben prüft (Wilcoxon, 1945, Schwarz et al., 2022c, Walther, 2020c).

Mit dem Wilcoxon-Test wurde geprüft, zwischen welchen Untersuchungszeitpunkten eines Individuums genau der signifikante Unterschied vorhanden war. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Es wurden jeweils die Resultate mit einem $p < 0,06$ als knapp nicht-signifikante Resultate berichtet. Um zu prüfen, ob es sich bei der signifikanten Änderung um eine Zu- oder Abnahme der Werte handelte, wird der Wilcoxon-Test zusammen mit den jeweiligen Medianen und dem Interquartilsabstand berichtet.

2.7.4 Statistische Vorhersage des Erkrankungsalters

Für die Berechnung des EDO der präataktischen Proband:innen wurde das von Tezenas du Montcel et al. entwickelte Modell verwendet.

Darin wird das Erkrankungsalter in Abhängigkeit des SCA-Genotyps einer Person und ihrer individuellen Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen berechnet. Hierfür werden bei den SCAs 1, 2, 3 und 6 die Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen des verlängerten Allels sowie für SCAs 1 und 2 zusätzlich die Anzahl an Wiederholungen des verkürzten Allels verwendet. Darüber hinaus wird die Vorhersage an verschiedene Alterszeitpunkte des Individuums angepasst. Die Berechnung wird also beispielsweise für den Zeitpunkt der Geburt oder für ein Alter von 15 oder 30 Jahren durchgeführt (Tezenas du Montcel et al., 2014). Für die Entwicklung des Modells zur Vorhersage des Erkrankungsalters von Tezenas du Montcel et al. wurden neben Daten von ataktischen Individuen mit den SCAs 1, 2, 3 und 6 auch Daten von präataktischen Individuen mit den Mutationen für die SCAs 1, 2, 3 und 6 verwendet. Das erstmalige Auftreten von Gangschwierigkeiten wurde dabei von Tezenas du Montcel et al. als Erkrankungsbeginn festgelegt. Diese Information wurde von den Proband:innen erfragt bzw. aus ihrer Krankenakte entnommen. Die präataktischen Mutationsträger:innen wiesen einen SARA Score < 3 auf (Tezenas du Montcel et al., 2014). Die Prognose des Erkrankungsalters zeigte sich mit zunehmender Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und somit bei stärker erkrankten Individuen präziser.

In *Abbildung 8* ist die beispielhafte Prognose des Erkrankungsalters einer Person mit SCA 2 mit einem verlängerten Allel bestehend aus 37 CAG-Triplett-Wiederholungen zu verschiedenen Zeitpunkten des Alters des Individuums abgebildet. Als Zeitpunkte wurde die Geburt (durchgängige Linie), das Alter von 30 (lang gestrichelte Linie), das Alter von 40 (kurz gestrichelte Linie) und das Alter von 45 (abwechselnd gepunktet und gestrichelte Linie) Jahren gewählt. Die Berechnungen zu den verschiedenen Alterszeitpunkten setzen jeweils voraus, dass die Person bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch nicht an SCA erkrankt ist (Tezenas du Montcel et al., 2014).

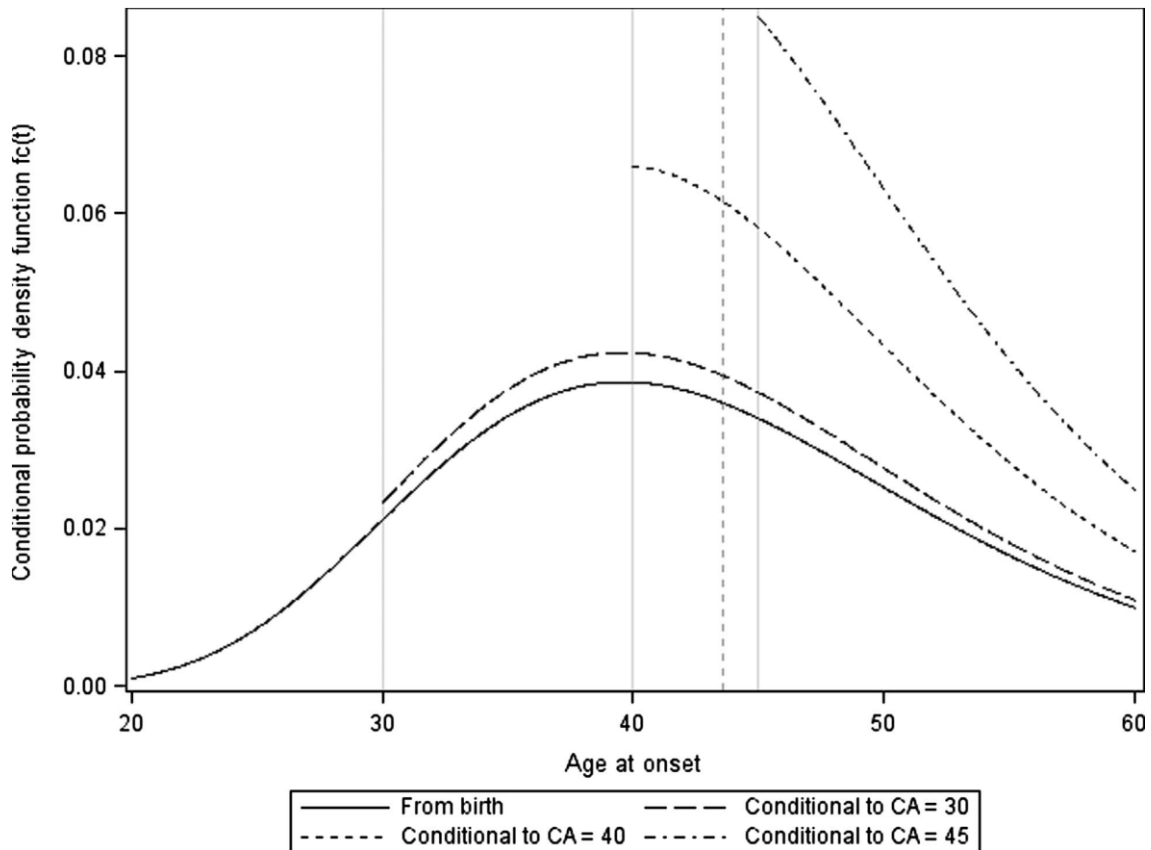


Abbildung 8: Prognose des erwarteten Erkrankungsalters

Beispielhafte Darstellung der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $f_c(t)$ des individuellen Erkrankungsalters einer Person mit SCA 2 und 37 CAG-Triplett-Wiederholungen zum Zeitpunkt der Geburt (durchgezogene Linie), mit einem aktuellen Alter (*CA-current age*) von 30 Jahren (lang gestrichelte Linie), mit 40 Jahren (kurz gestrichelte Linie) und mit 45 Jahren (abwechselnd gepunktet und gestrichelte Linie). Die Berechnung basiert auf dem SCA-Genotyp, der Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und dem aktuellen Alter (aus Tezenas du Montcel et al., 2014).

2.7.5 Erfassung der Korrelationen

Zudem wurden die Gang- und Standparameter der präataktischen Gruppe auf Korrelationen mit dem EDO geprüft. Dafür wurden die Messwerte der Gang- und Standparameter zum Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen verwendet, wie beispielsweise die Körperschwankungen bei Durchführung des Romberg-Versuchs bei der 1. Untersuchung, und auf eine Korrelation mit den Jahren geprüft, die das jeweilige Individuum zum Zeitpunkt der Erhebung vom Erreichen des EDOs entfernt war. So wurden beispielsweise bei einer Person, die zum Zeitpunkt der Erhebung 40 Jahre alt war und einen errechneten EDO von 45

hatte, die fünf Jahre der Differenz für die Berechnung der Korrelation verwendet. Hierfür wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Dabei handelt es sich um eine Rangkorrelationsanalyse, die den Zusammenhang zwischen zwei Variablen prüft (Walther, 2020b, Schwarz et al., 2023b).

2.7.6 Berechnung der Effektstärke

Um neben der Signifikanz auch die Relevanz der Ergebnisse beurteilen zu können, wurde nach der Ausführung des Kruskal-Wallis-Tests sowie des Wilcoxon-Tests für die signifikanten Resultate zusätzlich die Effektstärke mit dem Korrelationskoeffizient (r) von Pearson berechnet. Dafür wurde die folgende Formel verwendet:

$$r = \left| \frac{Z}{\sqrt{N}} \right|$$

r: Korrelationskoeffizient von Pearson, Z: Standardteststatistik,
N: Stichprobengröße

Ein r von 0,10-0,30 wurde als kleine Effektstärke, ein r von 0,30-0,50 als mittlere und ein r > 0,50 als große Effektstärke gewertet (Cohen, 1988, Walther, 2020c, Walther, 2022a). Für die Berechnung der Teststatistik des Kruskal-Wallis-Tests wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (Walther, 2022a).

Bei Anwendung des Friedman-Tests wurde auf die Erhebung der Effektstärke verzichtet, da der entscheidende Unterschied, zwischen welchen Untersuchungen der signifikante Unterschied genau vorhanden war, durch den Wilcoxon-Test erfasst wurde.

Bei Durchführung der linearen Regressionen wurde die Effektstärke nach Cohen gemäß der folgenden Formel erfasst:

$$f = \sqrt{\frac{R^2}{1 - R^2}}$$

f: Effektstärke nach Cohen, R²: Determinationskoeffizient

Hierbei entspricht ein f von 0,10 einer kleinen Effektstärke, ein f von 0,25 einer mittleren Effektstärke und ein f von 0,40 einer großen Effektstärke (Schwarz et al., 2023a, Cohen, 1988).

Bei den Korrelationen entspricht der Korrelationskoeffizient r selbst dem Maß der Effektstärke. Ein r von 0,10-0,30 steht für eine kleine Effektstärke, ein r von 0,30-0,50 für eine mittlere Effektstärke und ein $r > 0,50$ für eine große Effektstärke (Walther, 2020b).

2.7.7 Korrektur für multiple Vergleiche

Aufgrund des explorativen Studiendesigns sowie der geringen Anzahl an Proband:innen, wurde auf eine Korrektur für multiple Vergleiche für die oben genannten Testverfahren verzichtet.

2.7.8 Objektivität der Studie und Umgang mit fehlenden Daten

Um die Datenerhebung möglichst objektiv zu gestalten, wurde ein standardisiertes Bewegungsschema erstellt, das immer in der gleichen Reihenfolge erfasst wurde. Bezüglich der neurologischen Skalen wurden alle Personen, die eine Erhebung durchführten, nach dem Schema der Ataxie-Ambulanz der Abteilung *Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen* der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen geschult. Zudem wurde ein Übungstool des Universitätsklinikums Bonn verwendet, mit dem die korrekte Erhebung des SARA trainiert werden konnte.

Fehlende Daten wurden für die Berechnung als solche markiert und von SPSS aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Um die Erhebungen nicht zu beeinflussen, wurden die durchführenden Personen so weit wie möglich für den Carrierstatus der Proband:innen verblindet. Allerdings wussten einige Proband:innen über ihren Carrierstatus Bescheid und bei anderen konnte während der Erhebungen die Entwicklung der typischen Ataxie-Symptome beobachtet werden, weshalb die Verblindung nur eingeschränkt möglich war.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Die Proband:innen der Studie wurden in die gesunde Kontrollgruppe sowie in die präataktische Gruppe und die ataktische Gruppe aufgeteilt. Zunächst wurde der Median des Alters der Proband:innen zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung (U1) berechnet.

Der Median des Alters bei Eintritt in die Studie bei der 1. Untersuchung ergab bei der gesunden Kontrollgruppe einen Wert von 30 Jahren (IQR=17,00). Die präataktische Gruppe wies dagegen einen Median von 35 Jahren (IQR=20,00), die ataktische Gruppe von 47 Jahren (IQR=22,00) auf. Der Kruskal-Wallis-Test ergab für das Eintrittsalter allerdings keinen signifikanten Unterschied ($p=0,226$). Die präataktische Gruppe zeigte bezüglich des EDO zum Zeitpunkt der Geburt einen Median von 44,50 Jahren (IQR=15,00). Die präataktischen Proband:innen waren also bei Studieneintritt durchschnittlich 9,50 Jahre vom EDO entfernt.

Bezüglich des Geschlechts zeigten sich folgende Unterschiede: die gesunden Kontrollproband:innen waren zu 33,3% weiblich und zu 66,7% männlich. Die präataktischen Proband:innen waren zu 52,6% weiblich und zu 47,4% männlich. Die ataktischen Proband:innen waren zu 33,3% weiblich und 66,7% männlich. Der Kruskal-Wallis-Test ergab bezüglich des Geschlechtes keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,505$).

Die Gruppe der präataktischen Proband:innen setzte sich aus den SCA-Subtypen 1, 2, 3 und 6 zusammen. Dabei wiesen 31,6% die Genmutation von SCA1 auf, 21,1% die Genmutation von SCA 2, 31,6% die Genmutation von SCA 3 und 15,8% die Genmutation von SCA 6. Bei den ataktischen Proband:innen wiesen 55,6% die Genmutation von SCA 1 auf, 22,2% die Genmutation von SCA 3 und 22,2% die Genmutation von SCA 6. Der Kruskal-Wallis-Test ergab diesbezüglich einen knapp nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,053$).

Die Charakteristika der Studienpopulation bezüglich der Anzahl an Proband:innen, des Geschlechts, des SCA-Subtyps, des Studieneintrittsalters sowie des EDO sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation

Beschreibung der Gruppen (G) (gesunde Kontrollgruppe (KG), präataktische Gruppe (PG) und ataktischen Gruppe (AG)) bezüglich der Anzahl der Proband:innen pro Gruppe (N), der Anzahl der männlichen (M) und weiblichen (W) Proband:innen in %, der SCA-Subtypen (SCAs 1, 2, 3 und 6) in % sowie des Alters zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung (U1) in Jahren (J). Zudem ist das erwartete Erkrankungsalter (EDO) in Jahren zum Zeitpunkt der Geburt der präataktischen Gruppe dargestellt. Der Spiegelstrich (-) steht für nicht erfasste Werte.

G	N	M	W	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	Alter U1	EDO
KG	9	66,7%	33,3%	-	-	-	-	30 J	-
PG	19	47,4%	52,6%	31,6%	21,1%	31,6%	15,8%	35 J	44,5 J
AG	9	66,7%	33,3%	55,6%	0,0%	22,2%	22,2%	47 J	-

3.2 Gruppenvergleiche der neurologischen Skalen sowie der Gang- und Standparameter bei der 1. Untersuchung mit dem Kruskal-Wallis-Test

3.2.1 Kruskal-Wallis-Test der neurologischen Skalen

Zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede des SARA Scores zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,85$) sowie der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) ebenfalls mit einer großen Effektstärke ($r=0,80$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich ($p=0,426$).

Die Mediane betragen bei der gesunden Kontrollgruppe 0,50 (IQR=1,00), bei der präataktischen Gruppe 0,50 (IQR=1,00) und bei der ataktischen Gruppe 5,00 (IQR=3,75). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 9* dargestellt.

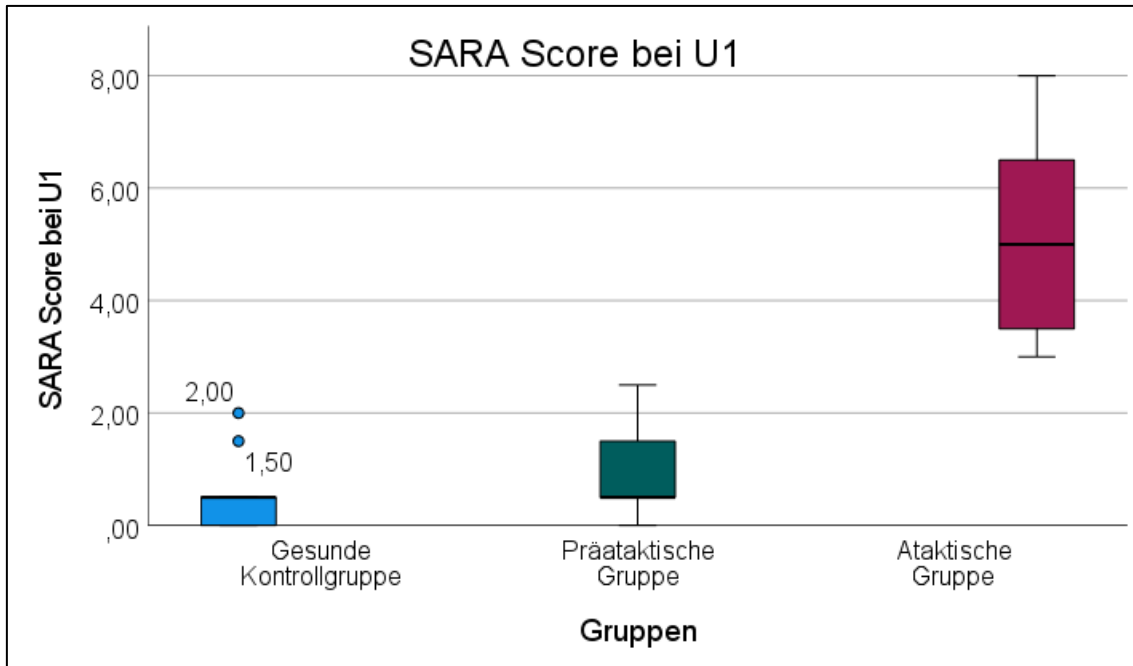


Abbildung 9: SARA Score bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Auch der INAS Count ergab signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,001$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,90$) sowie zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,023$), ebenfalls mit einer großen Effektstärke ($r=0,77$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich ($p=0,159$).

Die Mediane betragen bei der gesunden Kontrollgruppe 0,00 (IQR=0,50), bei der präataktischen Gruppe 1,00 (IQR=0,75) und bei der ataktischen Gruppe 2,50 (IQR=1,00). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 10* dargestellt.

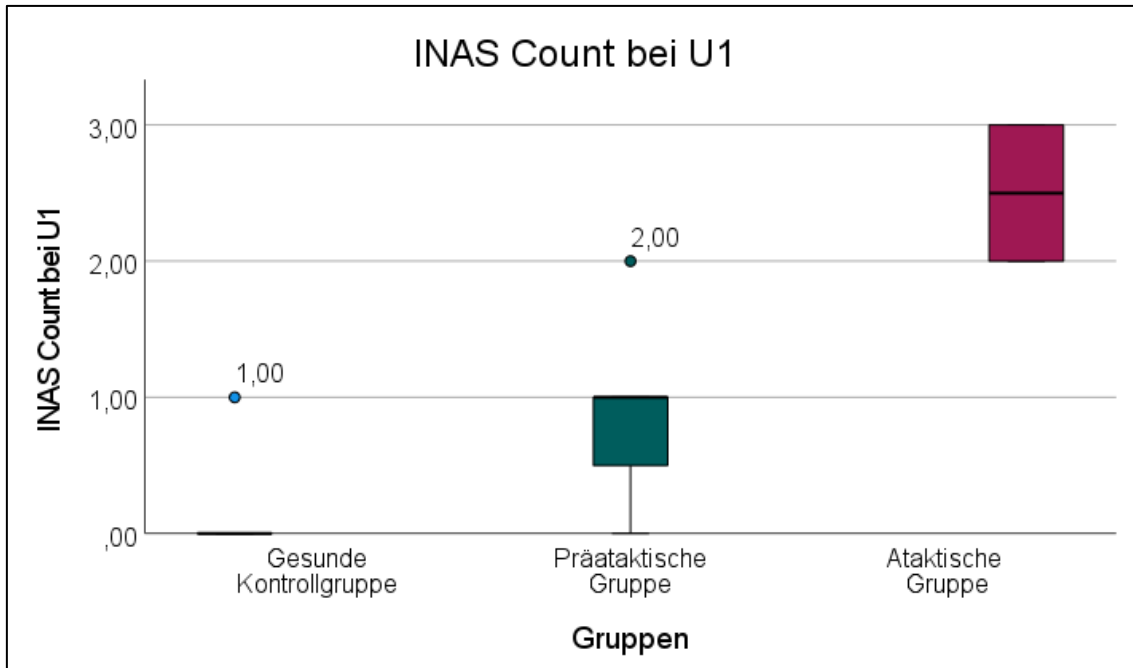


Abbildung 10: INAS Count bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Der 9HPT-Test des SCAFI ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede.

3.2.2 Kruskal-Wallis-Test der Romberg-Versuche

Die Auswertung der Körperschwankungen bei Durchführung des Romberg-Versuchs (RB) zeigte neben signifikanten Resultaten zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,82$) sowie der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,007$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,57$) auch signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe ($p=0,029$) mit einer mittleren Effektstärke ($r=0,48$).

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 6,24 mm (IQR=1,16 mm), bei der präataktischen Gruppe 8,20 mm (IQR=2,53 mm) und bei der ataktischen Gruppe 12,49 mm (IQR=5,96 mm). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 11* dargestellt.

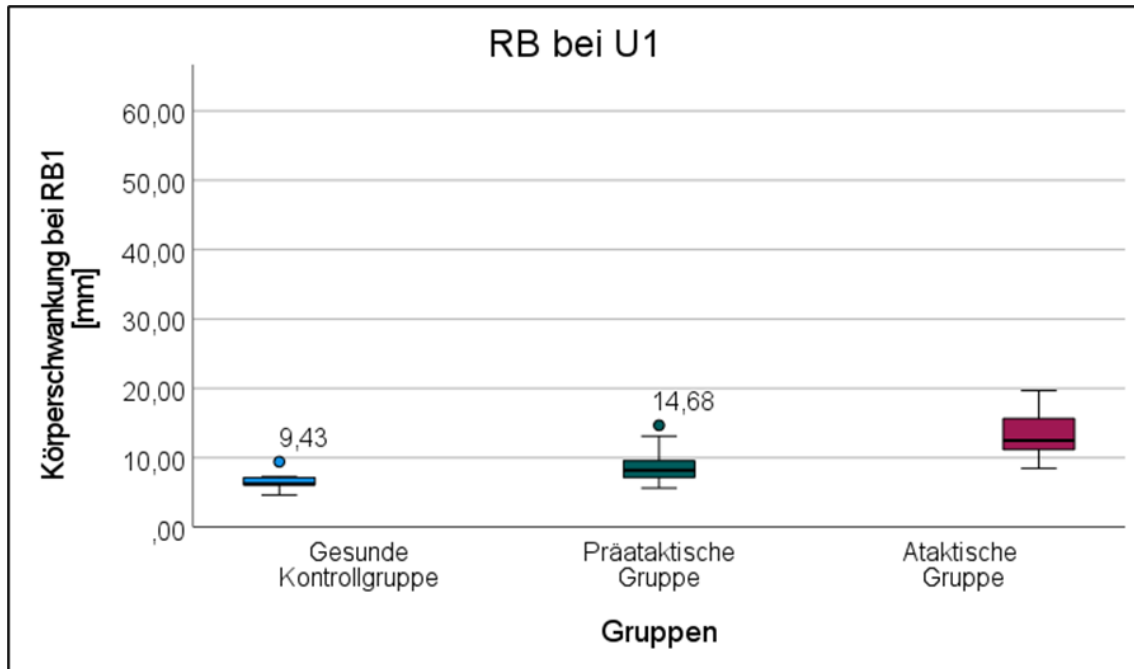


Abbildung 11: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs (RB) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Ebenso konnten bei der Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen (RBC) signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$), der präataktischen und der ataktischen Gruppe ($p=0,008$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,59$) sowie zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe ($p=0,008$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,59$) festgestellt werden.

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 8,01 mm (IQR=3,20 mm), bei der präataktischen Gruppe 12,77 mm (IQR=7,05 mm) und bei der ataktischen Gruppe 25,34 mm (IQR=13,55 mm). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 12* dargestellt.

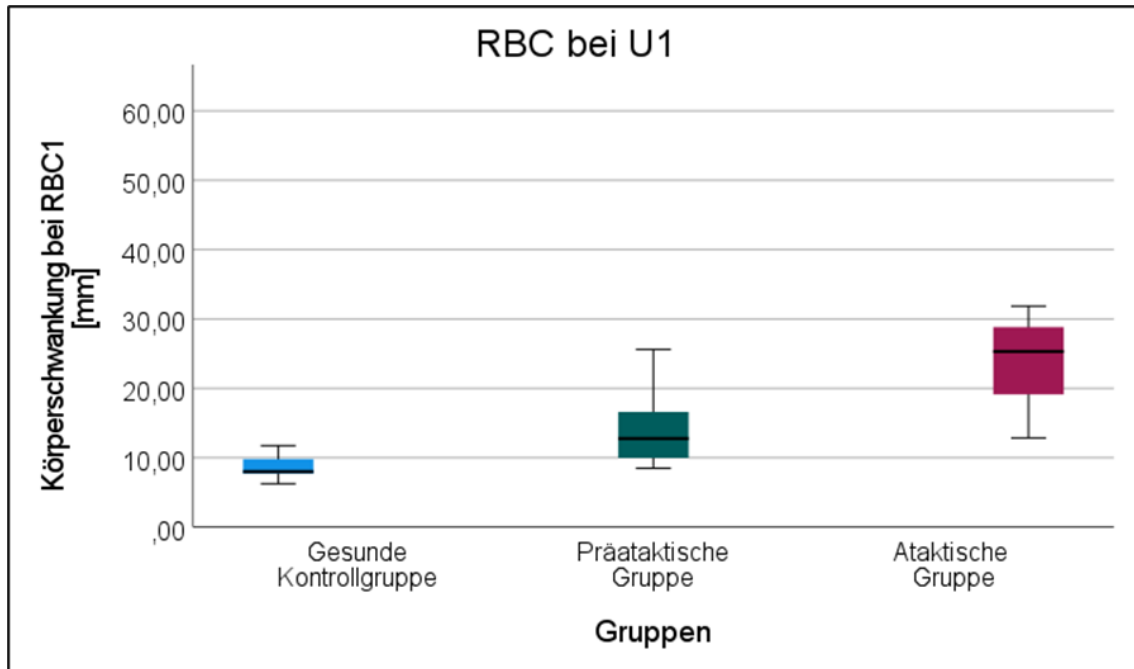


Abbildung 12: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen (RBC) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Die Auswertung der Körperschwankungen beim Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte (RBM) zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$) sowie zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,001$) ebenfalls mit einer großen Effektstärke ($r=0,65$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich ($p=0,183$).

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 11,35 mm (IQR=1,63 mm), bei der präataktischen Gruppe 13,60 mm (IQR=5,07 mm) und bei der ataktischen Gruppe 21,29 mm (IQR=6,63 mm). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 13* dargestellt.

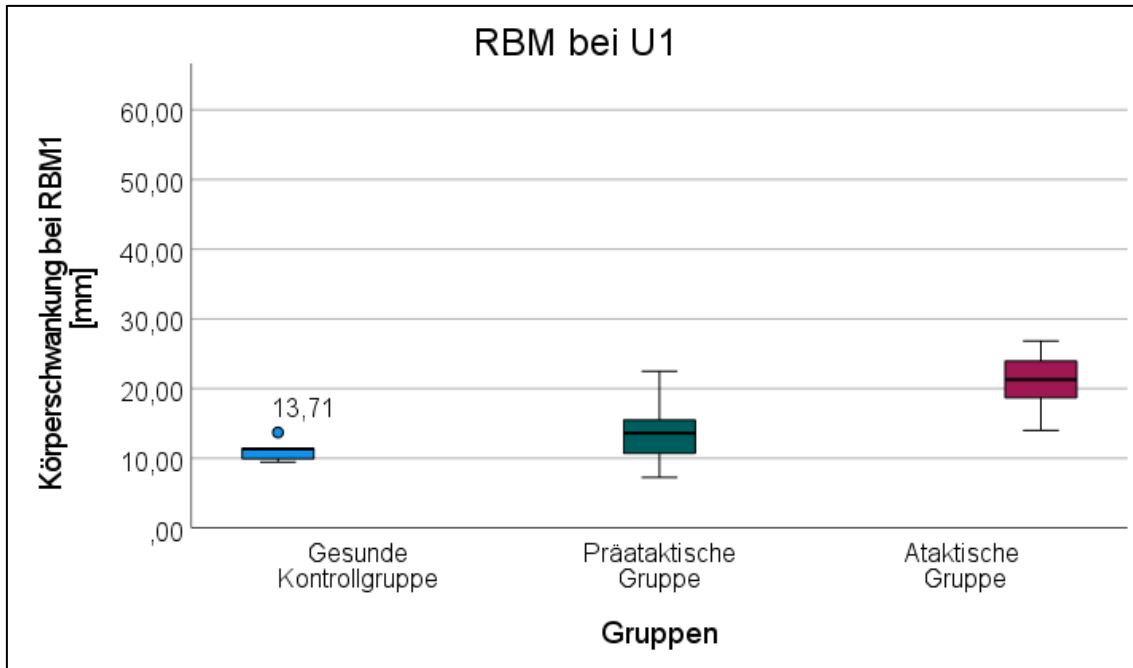


Abbildung 13: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs auf einer Weichbodenmatte (RBM) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Auch bei der Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,82$), zwischen der präataktischen und der ataktischen Gruppe ($p=0,002$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,67$) sowie zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe ($p=0,042$) mit einer mittleren Effektstärke ($r=0,47$).

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 20,94 mm (IQR=4,65 mm), bei der präataktischen Gruppe 26,59 mm (IQR=10,55 mm) und bei der ataktischen Gruppe 47,68 mm (IQR=28,19 mm). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 14* dargestellt.

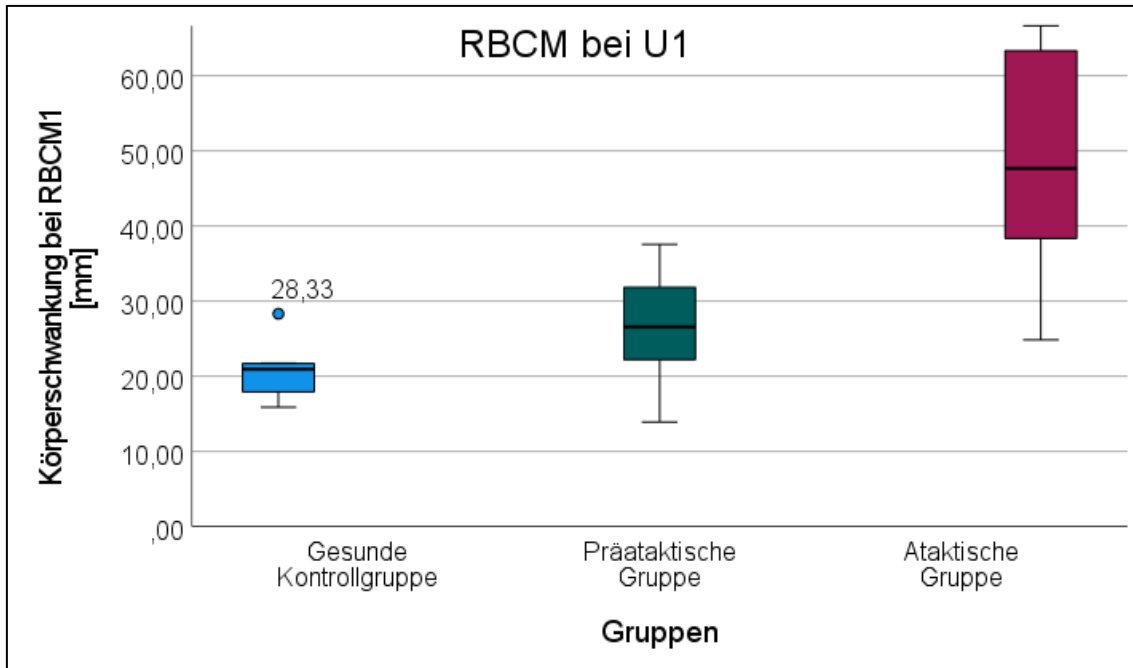


Abbildung 14: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Im direkten Vergleich aller Romberg-Versuche ist zu erkennen, dass die gesunde Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung bei den Romberg-Versuchen niedrigere Mediane aufwies als die präataktische Gruppe. Die präataktische Gruppe wies wiederum niedrigere Mediane auf als die ataktische Gruppe. Zudem zeigte sich, dass das Ausmaß der Körperschwankung bei der Durchführung der Romberg-Versuche mit dem Grad der Komplexität der Standübungen anstieg. Somit war bei Durchführung mit geschlossenen Augen und/oder auf der Weichbodenmatte eine stärkere Körperschwankung ersichtlich. Bei Durchführung mit geschlossenen Augen und auf einer Weichbodenmatte zeigte sich die Körperschwankung am stärksten. Die Mediane mit Boxplot der verschiedenen Romberg-Versuche im Vergleich sind in *Abbildung 15* dargestellt.

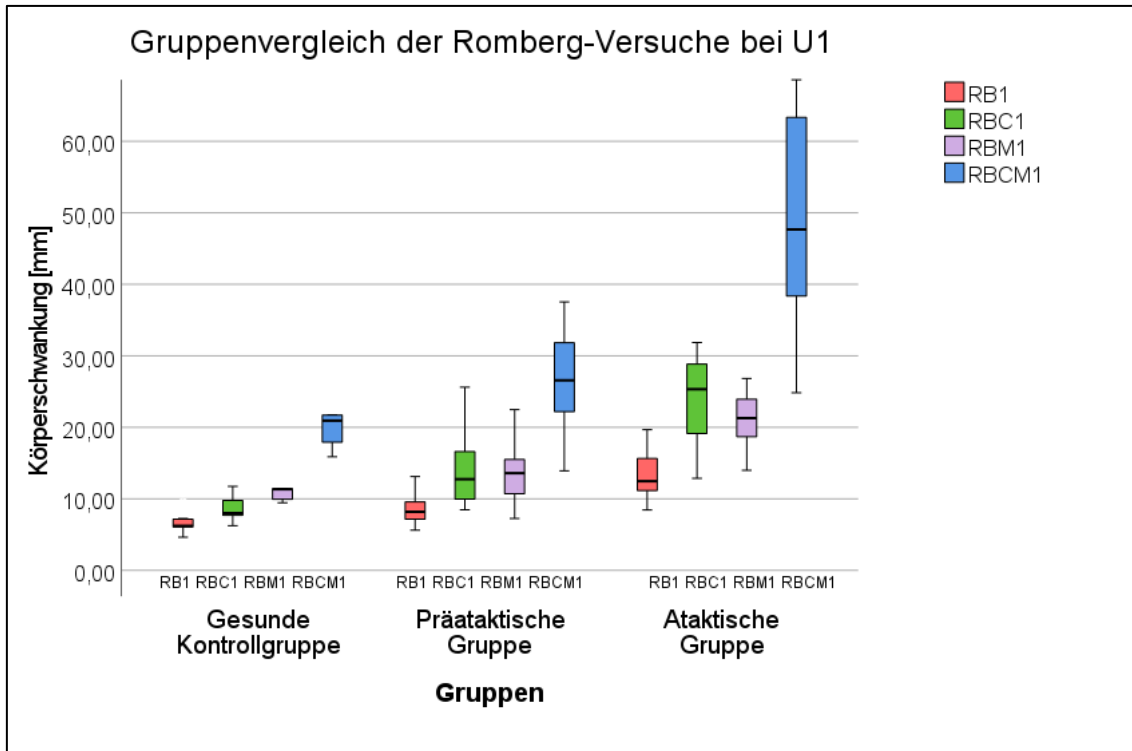


Abbildung 15: Darstellung der Zunahme der Körperschwankung in Abhängigkeit der Komplexität des Romberg-Versuchs zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung für die gesunde Kontrollgruppe, die präataktische Gruppe und die ataktische Gruppe. Abgebildet ist der Romberg-Versuch (RB), der Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC), der Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte (RBM) sowie der Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM).

3.2.3 Kruskal-Wallis-Test der Seiltänzerang-Versuche

Beim Seiltänzerang-Versuch zeigte die Variabilität der Schrittzykluszeit (TDSTT.CV) signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$) sowie zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,001$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,67$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich ($p=0,085$).

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 0,01 (IQR=0,01), bei der präataktischen Gruppe 0,02 (IQR=0,02) und bei der ataktischen Gruppe 0,09 (IQR=0,13). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 16* dargestellt.

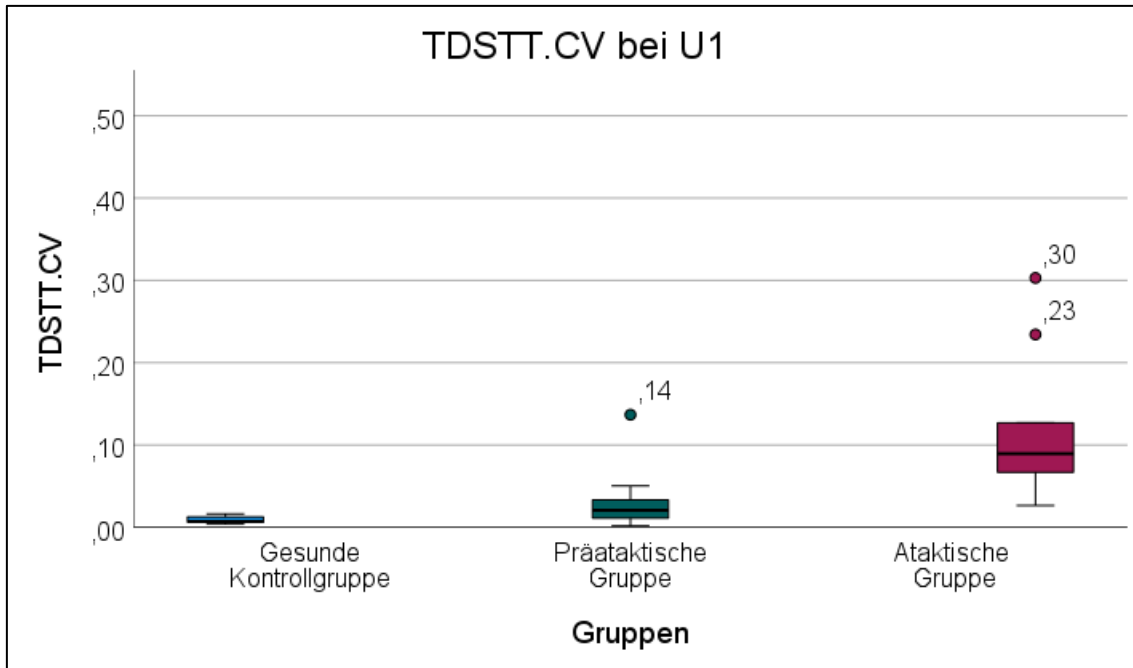


Abbildung 16: Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs (TDSTT.CV) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Bei der Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$) sowie zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe ($p=0,000$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,75$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede ersichtlich ($p=0,388$).

Die Mediane betragen in der gesunden Kontrollgruppe 0,03 (IQR=0,02), bei der präataktischen Gruppe 0,04 (IQR=0,07) und bei der ataktischen Gruppe 0,27 (IQR=0,14). Die Mediane mit Boxplot sind in *Abbildung 17* dargestellt.

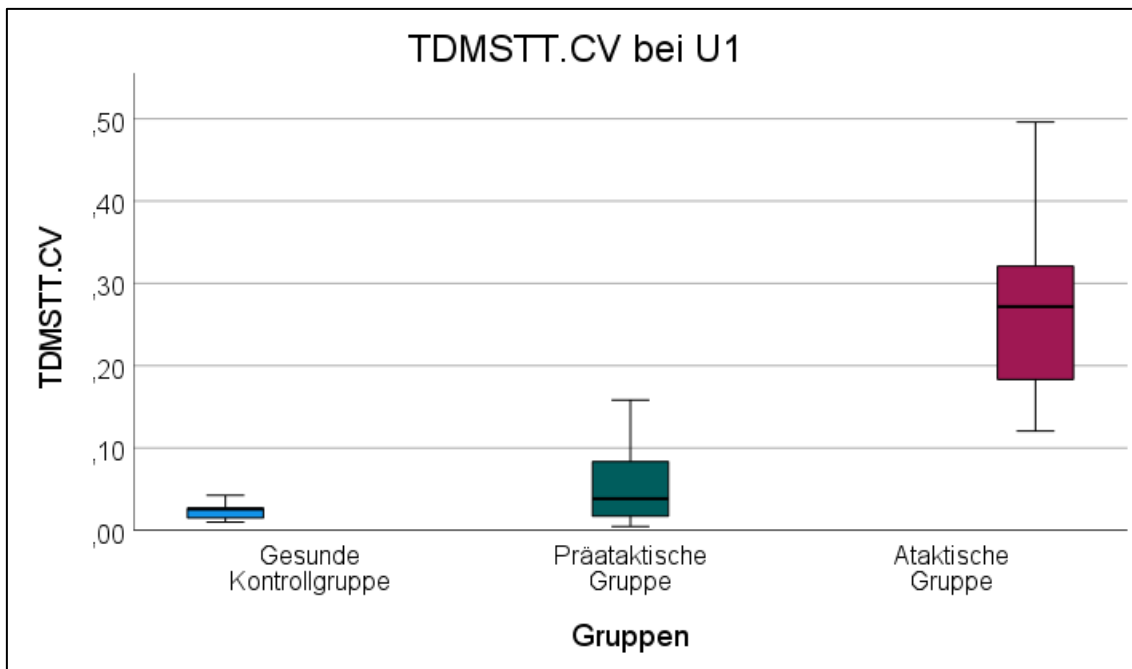


Abbildung 17: Variabilität der Schrittzykluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV) bei der 1. Untersuchung (U1) der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe.

Sowohl bei TDSTT.CV, als auch bei TDMSTT.CV zeigte die gesunde Kontrollgruppe niedrigere Mediane als die präataktische Gruppe. Die präataktische Gruppe zeigte wiederum im Vergleich mit der ataktischen Gruppe niedrigere Mediane.

Die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzergang (TDSTL.CV) und die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzergang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV) sowie die Auswertung der Köperschwankung beim Seiltänzergang (TDSway) und beim Seiltänzergang auf einer Weichbodenmatte (TDMSway) ergaben keine signifikanten Unterschiede.

3.3 Darstellung der longitudinalen Progression der Gruppen der neurologischen Skalen sowie der Gang- und Standparameter anhand der linearen Regression

Die Darstellung der longitudinalen Progression mit einer linearen Regression wurde gewählt, da vorherige Versuche der statistischen Modellierungen mit Modellen, die in Abhängigkeit des erwarteten Erkrankungsalters eine polyphasische Progression abbildeten, keinen Signifikanz-Nachweis erbrachten.

Das polyphasische Modell basierte auf der Idee, dass ein Zeitpunkt existiert, an dem ein zunächst langsamer linearer Verlauf mit zunehmender Nähe zum Krankheitsbeginn in einen exponentiellen Krankheitsverlauf übergeht. Der fehlende Signifikanznachweis ist vermutlich mit der zu kleinen Stichprobengröße zu begründen. Zudem sind hierbei die verschiedenen SCA-Subtypen der präataktischen Proband:innen sowie der Studieneintritt zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug auf das erwartete Erkrankungsalter von Bedeutung.

3.3.1 Lineare Regressionen der neurologischen Skalen

In der linearen Regression des SARA Scores konnte man in allen drei Gruppen einen Anstieg des Scores im Verlauf feststellen.

Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine knapp nicht-signifikante lineare Regression ($p=0,051$) mit einer Steigung von 0,11. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,34$). Die Werte des SARA Scores lagen im Gesamten unter 1,5. R^2 wies lediglich einen Wert von 0,10 auf. Die lineare Regression des SARA Scores der gesunden Kontrollgruppe ist in *Abbildung 18* dargestellt.

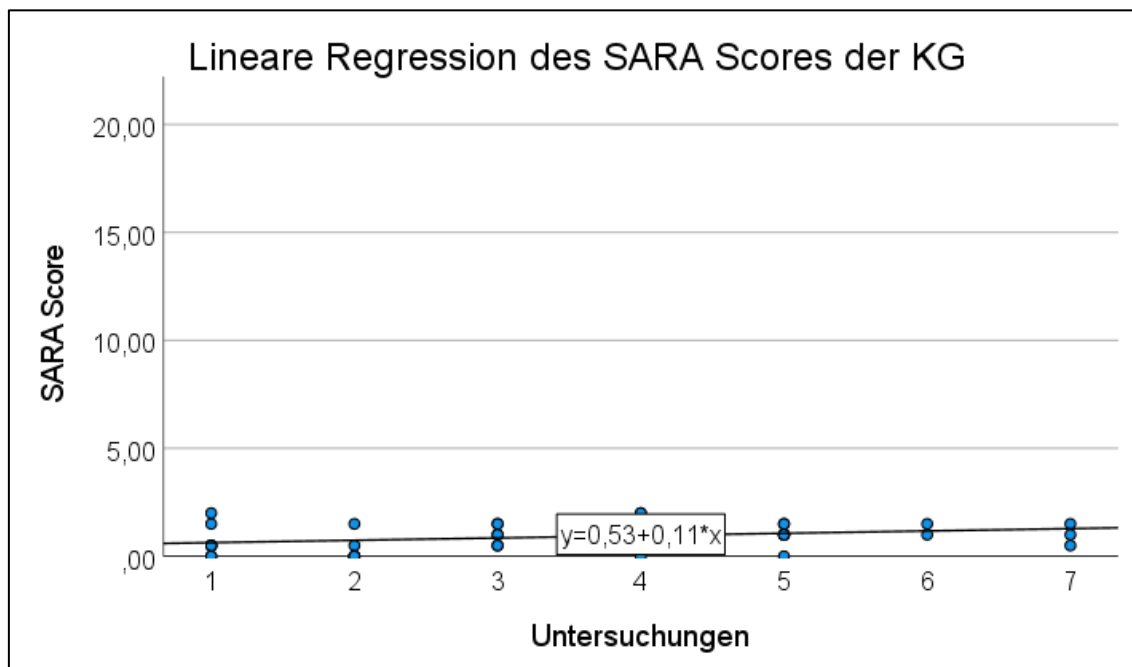


Abbildung 18: Lineare Regression des SARA Scores der gesunden Kontrollgruppe (KG).

Bei der präataktischen Gruppe zeigte sich eine signifikante lineare Regression ($p=0,000$) mit einer Steigung von 0,43. Es handelte sich um eine mittlere

Effektstärke ($f=0,39$). Circa zum Zeitpunkt der 5. Untersuchung überschritt die präataktische Gruppe den SARA Score von 3. R^2 lag allerdings nur bei 0,13. Die lineare Regression des SARA Scores der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 19* dargestellt.

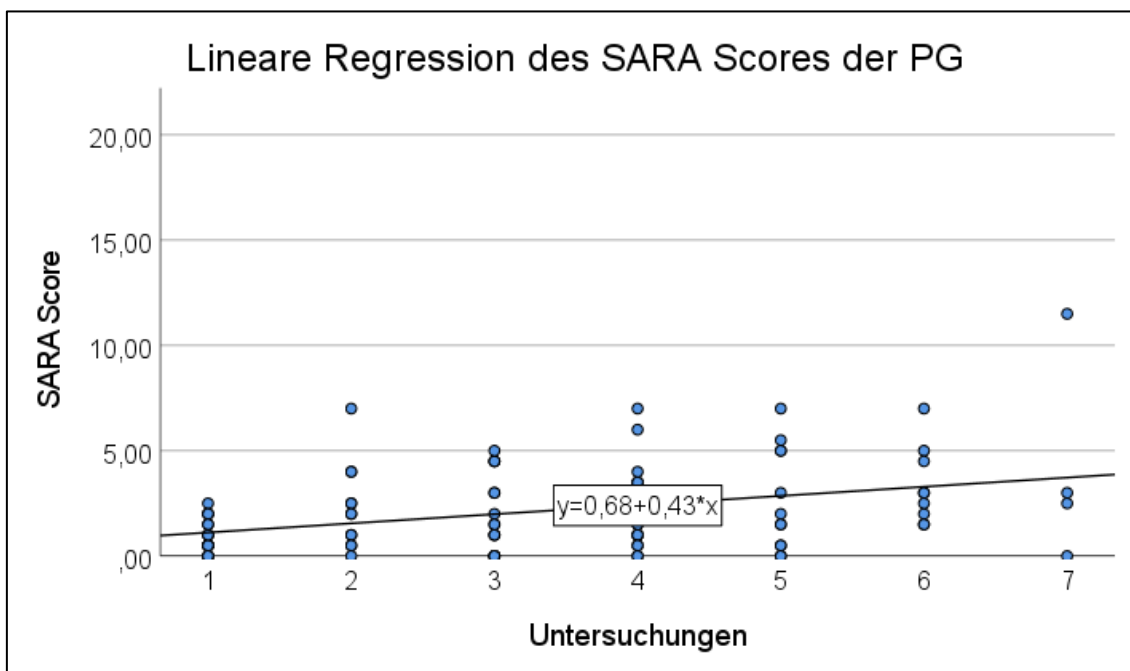


Abbildung 19: Lineare Regression des SARA Scores der präataktischen Gruppe (PG).

Die ataktische Gruppe zeigte eine signifikante lineare Regression ($p=0,000$) mit einer Steigung von 1,36. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,85$). R^2 lag bei 0,42. Die lineare Regression des SARA Scores der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 20* dargestellt.

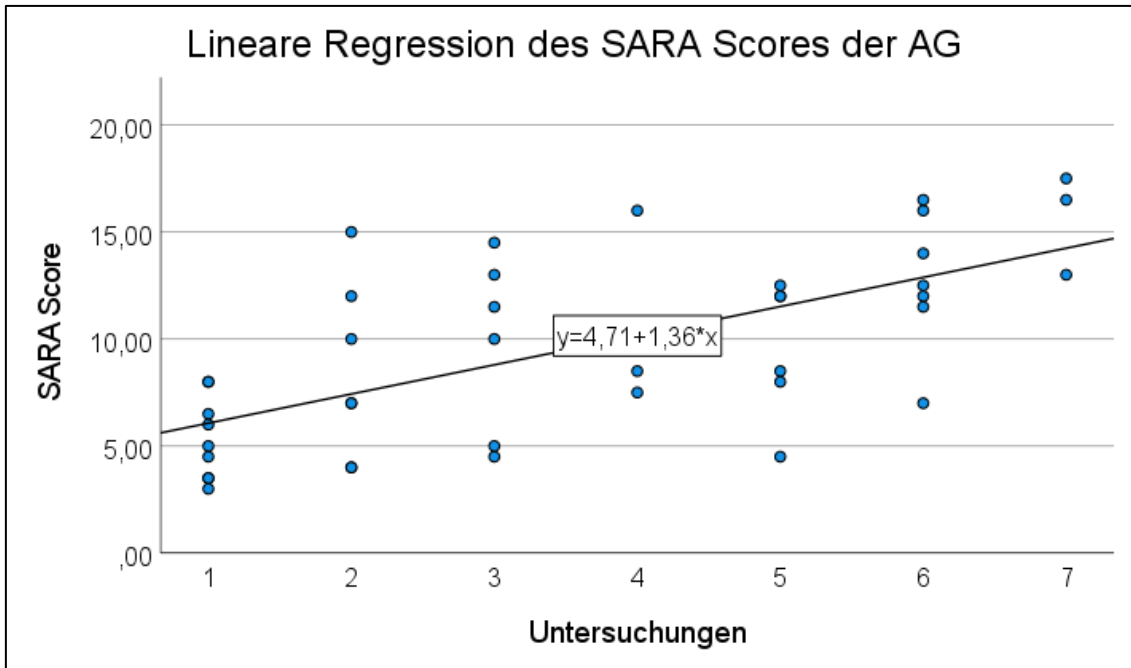


Abbildung 20: Lineare Regression des SARA Scores der ataktischen Gruppe (AG).

Somit war der Anstieg der linearen Regression des SARA Scores in der gesunden Kontrollgruppe am geringsten ausgeprägt, gefolgt von der präataktischen und ataktischen Gruppe in aufsteigender Reihenfolge.

Auch die lineare Regression des INAS Counts zeigte in allen drei Gruppen einen Anstieg über die Zeit.

In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante lineare Regression ($p=0,001$) mit einer Steigung von 0,20. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,65$). R^2 lag bei 0,30. Die lineare Regression des INAS Counts der gesunden Kontrollgruppe ist in *Abbildung 21* dargestellt.

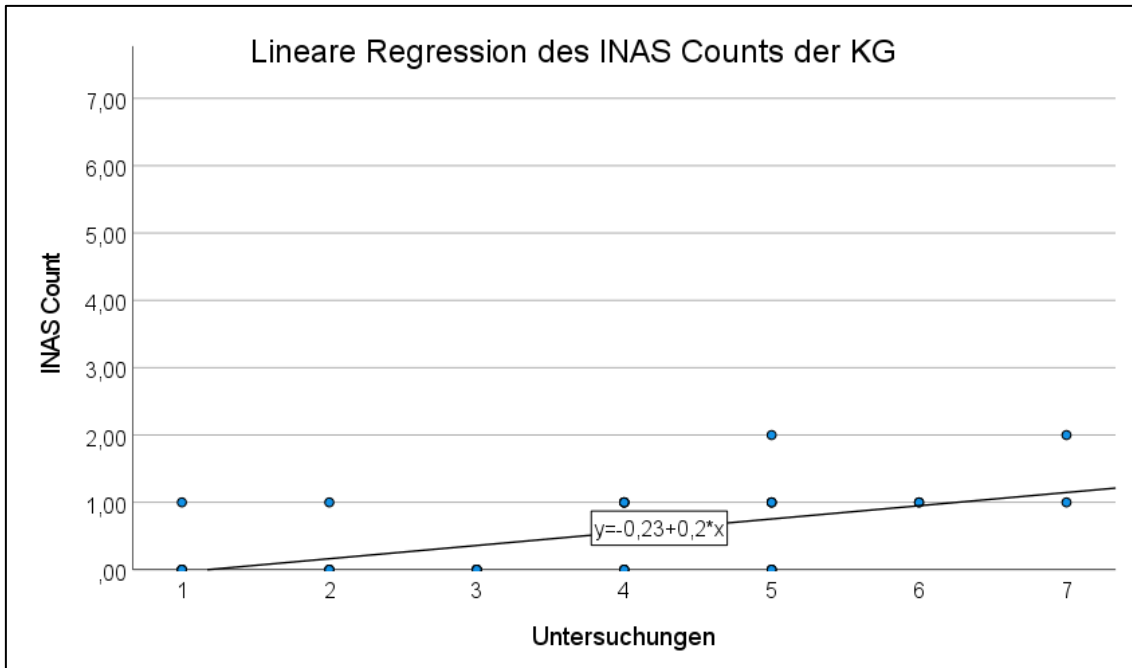


Abbildung 21: Lineare Regression des INAS Counts der gesunden Kontrollgruppe (KG).

In der präaktischen Gruppe zeigte sich eine signifikante lineare Regression ($p=0,010$) mit einer Steigung von 0,19. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,32$). R^2 lag allerdings nur bei 0,09. In beiden Gruppen ergaben sich somit trotz des kleinen R^2 signifikante Resultate. Die lineare Regression des INAS Counts der präaktischen Gruppe ist in *Abbildung 22* dargestellt.

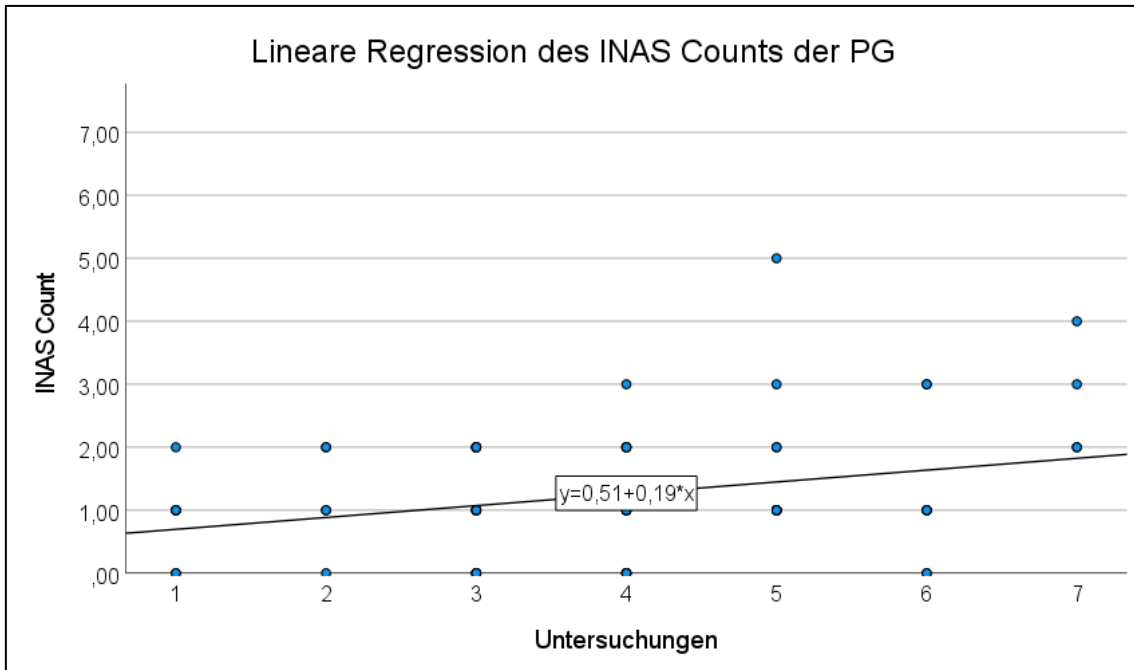


Abbildung 22: Lineare Regression des INAS Counts der präataktischen Gruppe (PG).

In der ataktischen Gruppe zeigte sich eine signifikante lineare Regression ($p=0,019$) mit einer Steigung von 0,31. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,49$). R^2 lag bei 0,20. Die lineare Regression des INAS Counts der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 23* dargestellt.

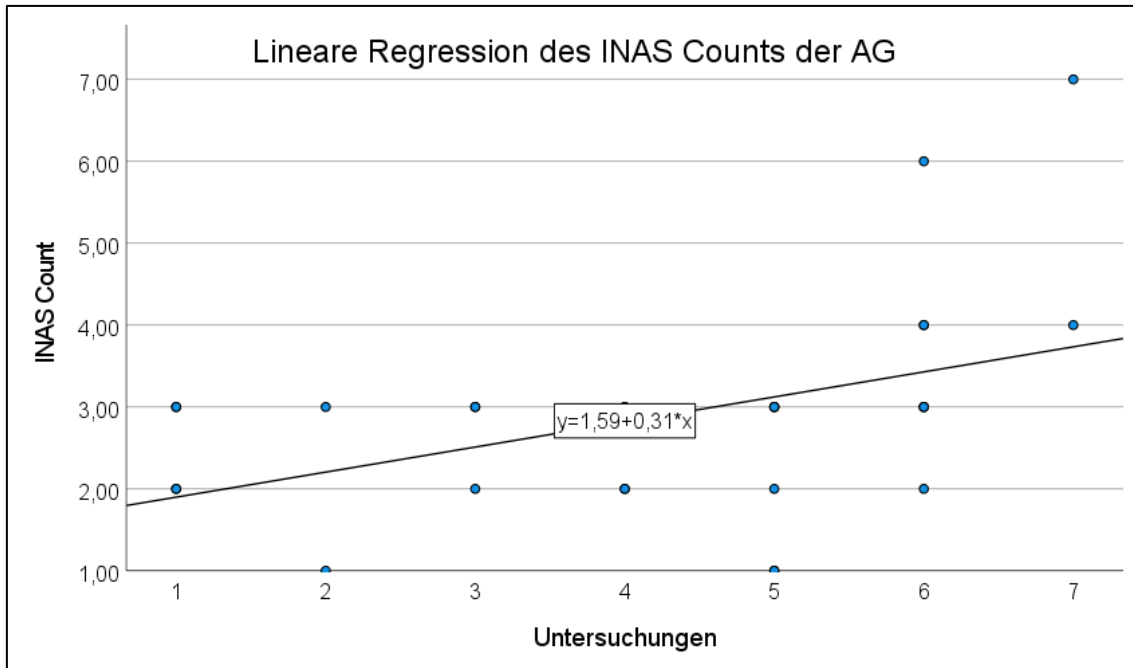


Abbildung 23: Lineare Regression des INAS Counts der ataktischen Gruppe (AG).

Somit war der Anstieg der linearen Regression des INAS Counts in der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe ähnlich groß und geringer als in der ataktischen Gruppe.

Die linearen Regressionen des 9HPT zeigten keine signifikanten Resultate.

Der Vergleich der signifikanten linearen Regressionen mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem Kruskal-Wallis-Test ergab keine signifikanten Ergebnisse.

3.3.2 Lineare Regressionen der Romberg-Versuche

Bei der Berechnung der linearen Regression des Romberg-Versuchs RB ergaben sich nur für die präataktische und die ataktische Gruppe signifikante Ergebnisse.

Die präataktische Gruppe zeigte bei RB eine signifikante lineare Regression ($p=0,018$) mit einer Steigung von 0,63. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,27$). R^2 lag nur bei 0,07. Die lineare Regression des RB-Versuchs der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 24* dargestellt.

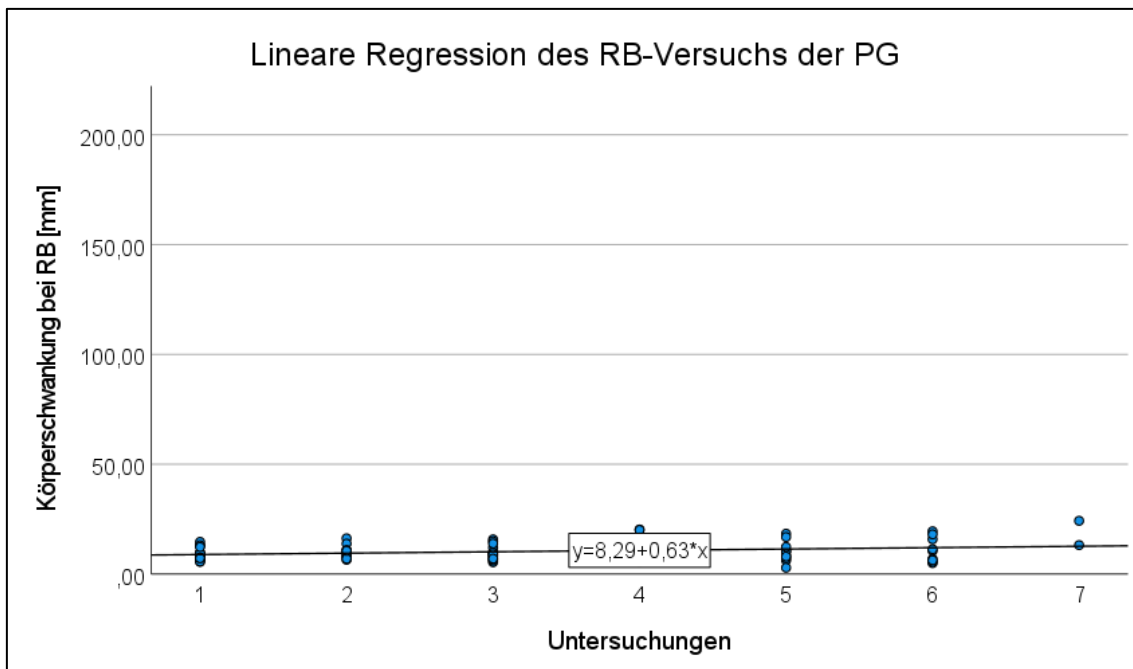


Abbildung 24: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs (RB) der präataktischen Gruppe (PG).

Die ataktische Gruppe zeigte bei RB eine signifikante lineare Regression ($p=0,013$) mit einer Steigung von 1,59. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,47$). R^2 lag bei 0,18. Die lineare Regression des RB-Versuchs der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 25* dargestellt.

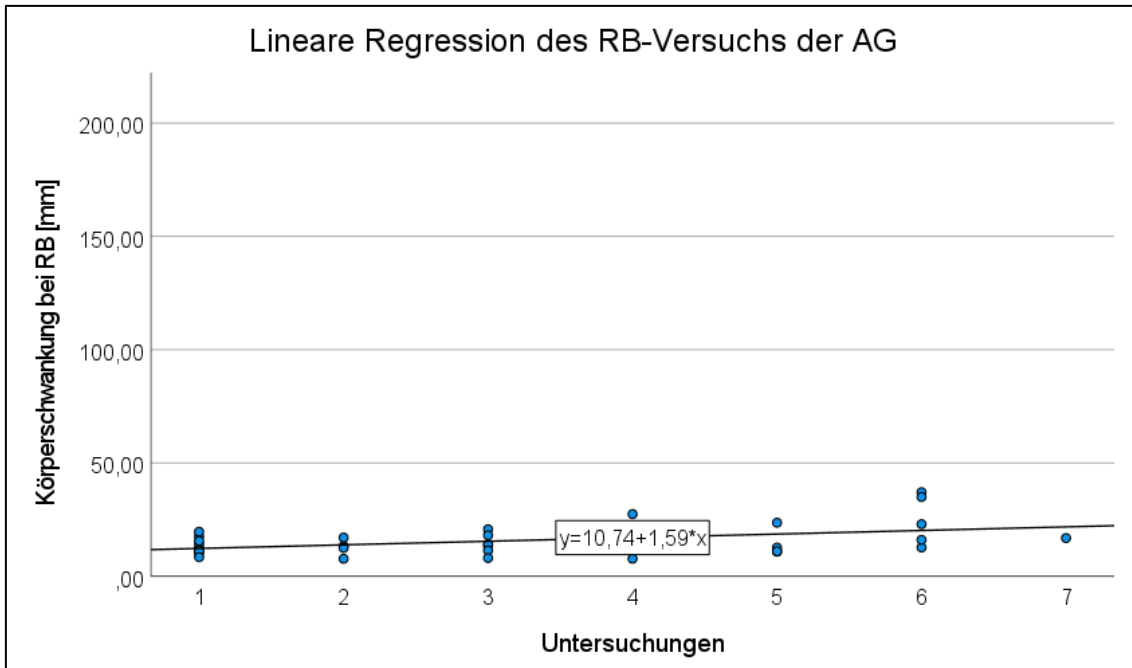


Abbildung 25: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs (RB) der ataktischen Gruppe (AG).

Bei Durchführung des RBC zeigte nur die ataktische Gruppe eine signifikante lineare Regression ($p=0,006$) mit einer Steigung von 4,51. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,54$). R^2 lag bei 0,23. Die lineare Regression des RBC-Versuchs der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 26* dargestellt.

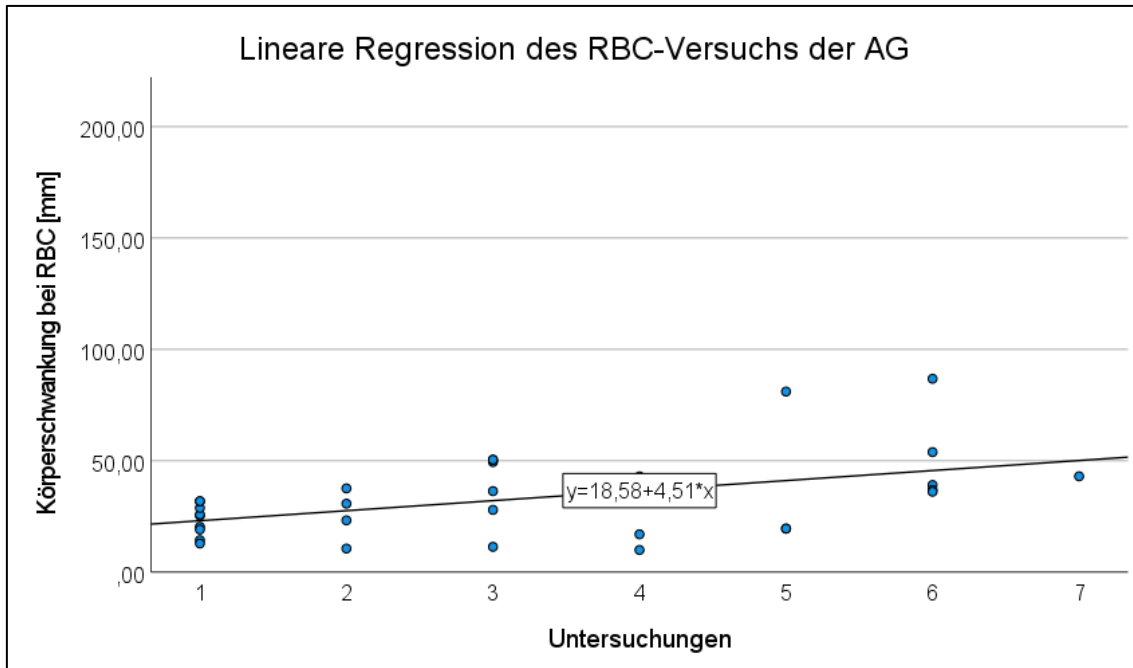


Abbildung 26: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen (RBC) der ataktischen Gruppe (AG).

Bei Durchführung des RBM zeigte ebenfalls nur die ataktische Gruppe eine signifikante lineare Regression ($p=0,004$) mit einer Steigung von 5,95. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,56$). R^2 lag bei 0,24. Beim RBM-Versuch zeigte sich eine größere Steigung als beim RBC-Versuch. Die lineare Regression des RBM-Versuchs der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 27* dargestellt.

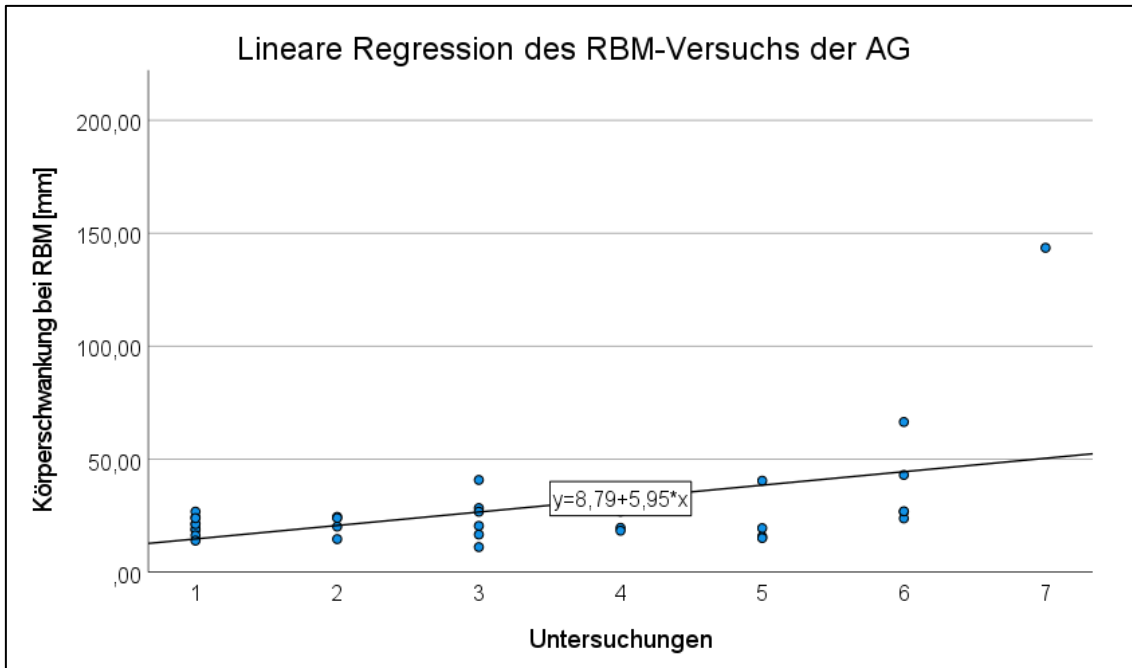


Abbildung 27: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs auf einer Weichbodenmatte (RBM) der ataktischen Gruppe (AG).

Bei RBCM ergaben sich signifikante Resultate der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe.

Die präataktische Gruppe zeigte bei RBCM eine signifikante lineare Regression ($p=0,009$) mit einer Steigung von 2,88. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,30$). R^2 lag nur bei 0,08. Die lineare Regression des RBCM-Versuchs der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 28* dargestellt.

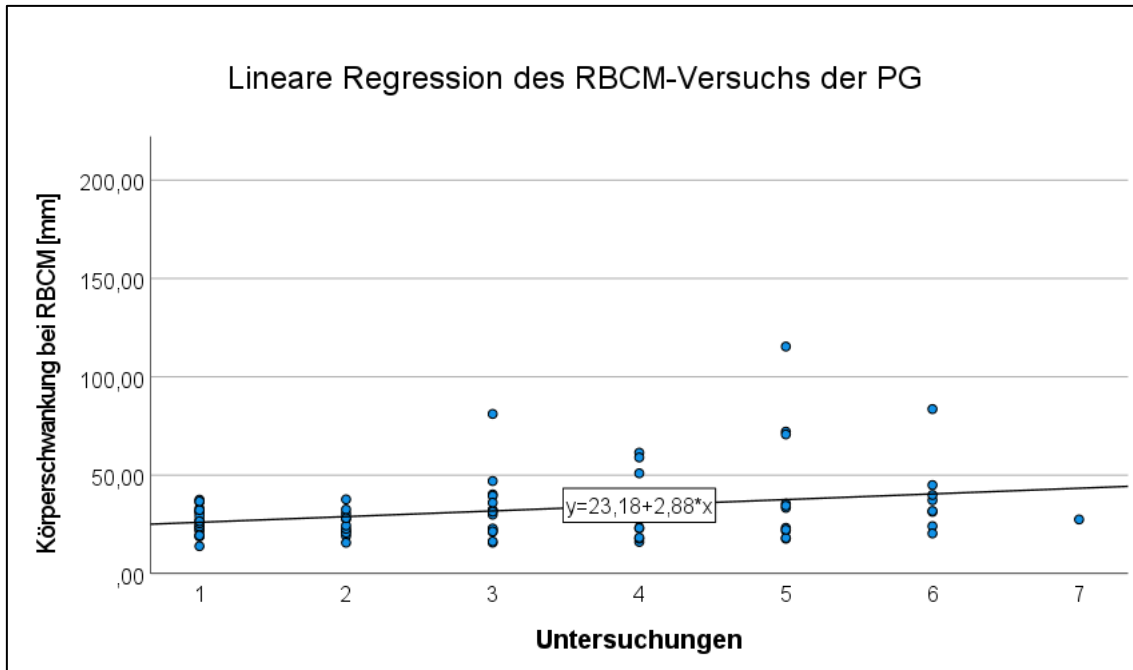


Abbildung 28: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) der präataktischen Gruppe (PG).

Die ataktische Gruppe zeigte beim RBCM eine signifikante lineare Regression ($p=0,038$) mit einer Steigung von 7,70. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,40$). R^2 lag bei 0,14. Die lineare Regression des RBCM-Versuchs der ataktischen Gruppe ist in *Abbildung 29* dargestellt.

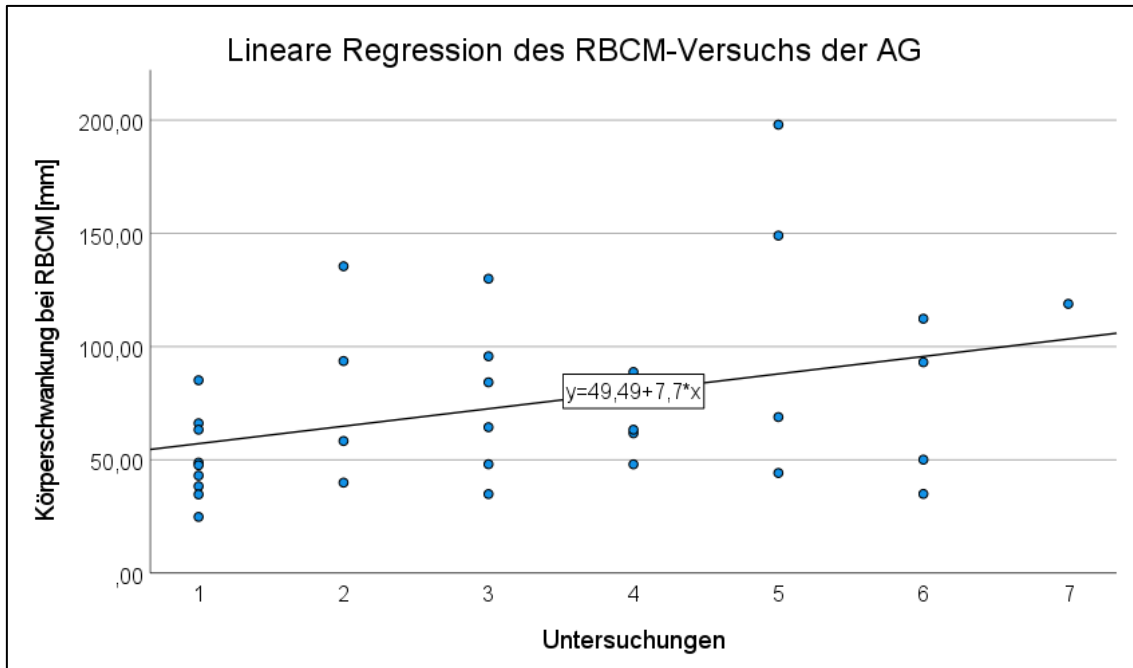


Abbildung 29: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) der ataktischen Gruppe (AG).

Bei RB und bei RBCM zeigte sich in den Gruppen über die Untersuchungen hinweg ein Anstieg der Körperschwankung, der in der ataktischen Gruppe steiler verlief als bei der präataktischen Gruppe. Dabei wies die lineare Regression des RBCM sowohl für die präataktische Gruppe als auch für die ataktische Gruppe eine stärkere Steigung auf als die lineare Regression des RB.

Vergleicht man die Romberg-Versuche in der ataktischen Gruppe untereinander, zeigte sich bei RBCM, RBC und RBM eine stärkere Steigung der linearen Regression verglichen mit RB. Die Steigung von RBCM ist dabei am stärksten. Allerdings zeigten die linearen Regressionen nur ein R^2 von $< 0,20$.

Der Vergleich der signifikanten linearen Regressionen mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab keine signifikanten Ergebnisse.

3.3.3 Lineare Regressionen der Seiltänzerang-Versuche

Beim Seiltänzerang zeigten sich signifikante Ergebnisse bei TDSTT.CV und TDMSTT.CV in der gesunden Kontrollgruppe und bei der präataktischen Gruppe. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte bei Durchführung des TDSTT.CV eine signifikante lineare Regression ($p=0,008$) mit einer Steigung von 0,004. Es

handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,46$). R^2 lag bei 0,18. Die lineare Regression des TDSTT.CV der gesunden Kontrollgruppe ist in *Abbildung 30* dargestellt.

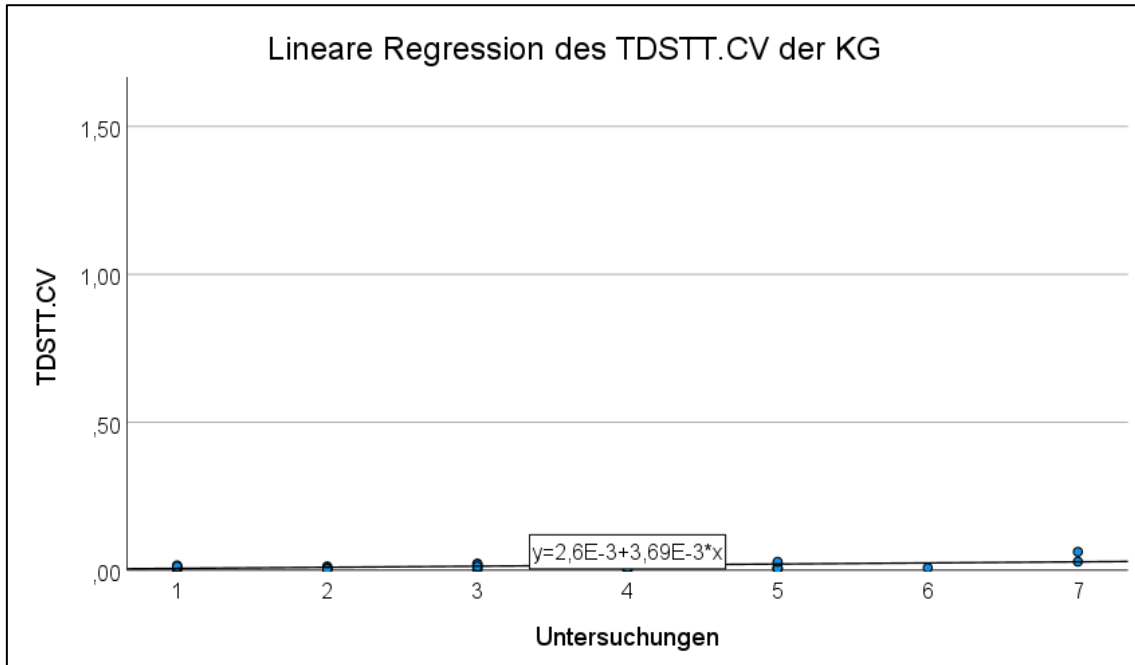


Abbildung 30: Lineare Regression der Variabilität der Schrittzykluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs (TDSTT.CV) der gesunden Kontrollgruppe (KG).

Die präataktische Gruppe zeigte bei Durchführung des TDSTT.CV eine signifikante lineare Regression ($p=0,011$) mit einer Steigung von 0,01. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,27$). R^2 lag nur bei 0,07.

Die lineare Regression des TDSTT.CV der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 31* dargestellt.

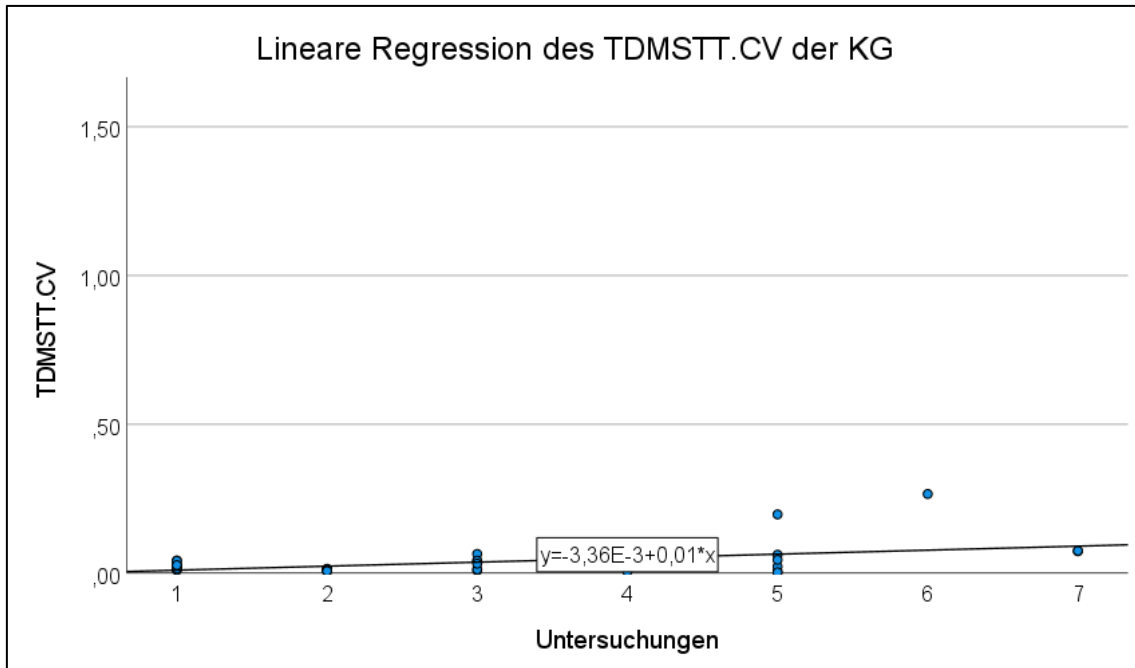


Abbildung 32: Lineare Regression der Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV) der gesunden Kontrollgruppe (KG).

Die präataktische Gruppe zeigte bei Durchführung des TDMSTT.CV eine signifikante lineare Regression ($p=0,000$) mit einer Steigung von 0,05. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,55$). R^2 lag bei 0,23. Die lineare Regression des TDMSTT.CV der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 33* dargestellt.

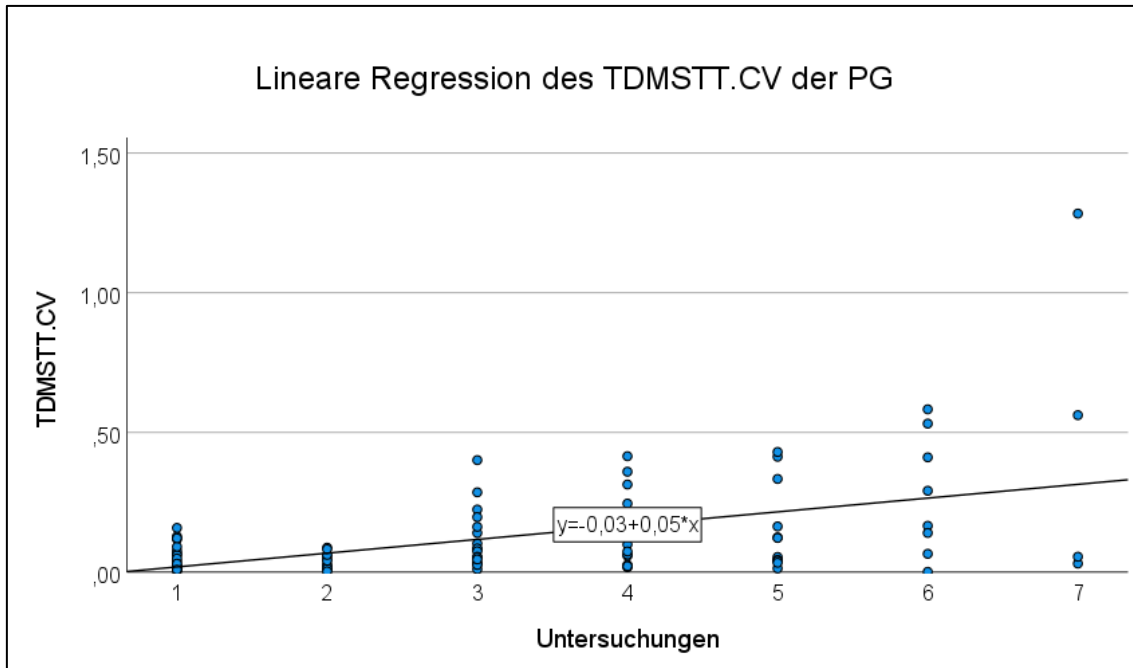


Abbildung 33: Lineare Regression der Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seitänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV) der präataktischen Gruppe (PG).

In beiden Gruppen war also auf hartem Untergrund und auf einer Weichbodenmatte ein geringfügiger Anstieg zu erkennen, der sich jeweils in der präataktischen Gruppe etwas größer darstellte als in der gesunden Kontrollgruppe und auf einer Weichbodenmatte deutlicher hervortrat als hartem Untergrund.

Bei der Schrittlängenvariabilität zeigten sich nur auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV) signifikante Resultate. Die präataktische Gruppe wies eine signifikante lineare Regression ($p=0,000$) mit einer Steigung von 0,09 auf. Es handelte sich um eine große Effektstärke ($f=0,40$). R^2 lag allerdings nur bei 0,14. Die lineare Regression des TDMSTL.CV der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 34* dargestellt.

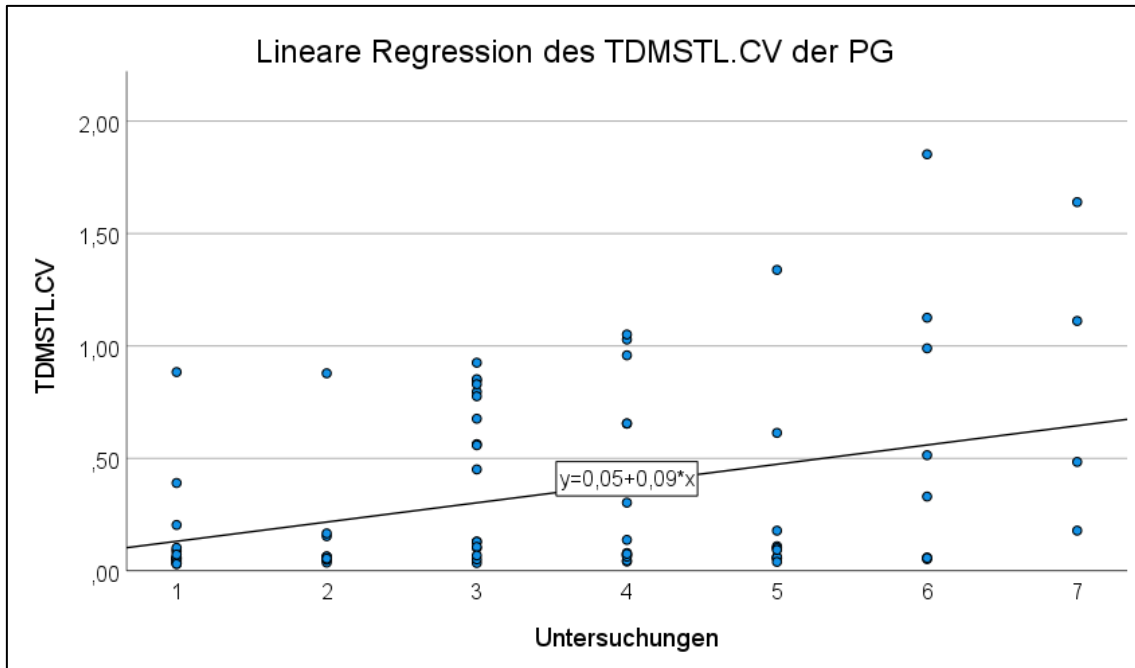


Abbildung 34: Lineare Regression der Schrittlängenvariabilität bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV) der präataktischen Gruppe (PG).

Die gesunde Kontrollgruppe und die ataktische Gruppe zeigten keine signifikanten Resultate.

Bei der Auswertung von TDSway und TDMSway zeigten sich nur bei der präataktischen Gruppe signifikante Resultate.

Sie zeigten bei TDSway eine signifikante lineare Regression ($p=0,041$) mit einer Steigung von 0,17. Es handelte sich lediglich um eine kleine Effektstärke ($f=0,23$). R^2 lag nur bei 0,05. Die lineare Regression des TDSway der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 35* dargestellt.

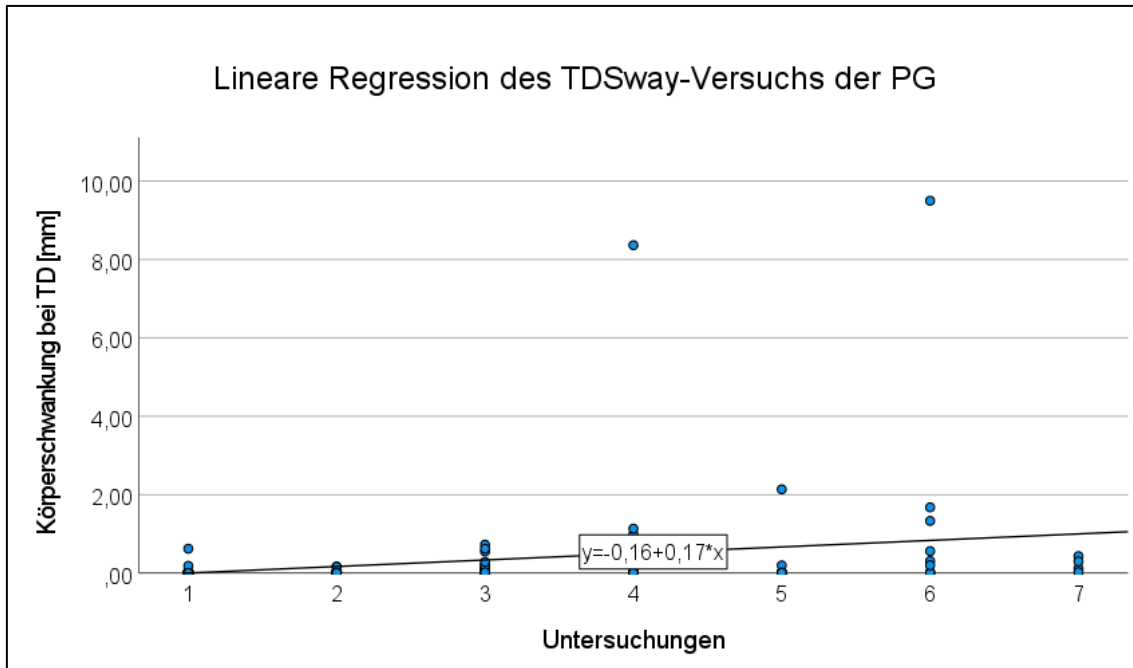


Abbildung 35: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs (TDSway) der präataktischen Gruppe (PG).

Die präataktische Gruppe zeigte bei TDMSway eine signifikante lineare Regression ($p=0,015$) mit einer Steigung von 0,13. Es handelte sich um eine mittlere Effektstärke ($f=0,27$). R^2 lag nur bei 0,07. Die lineare Regression des TDMSway der präataktischen Gruppe ist in *Abbildung 36* dargestellt.

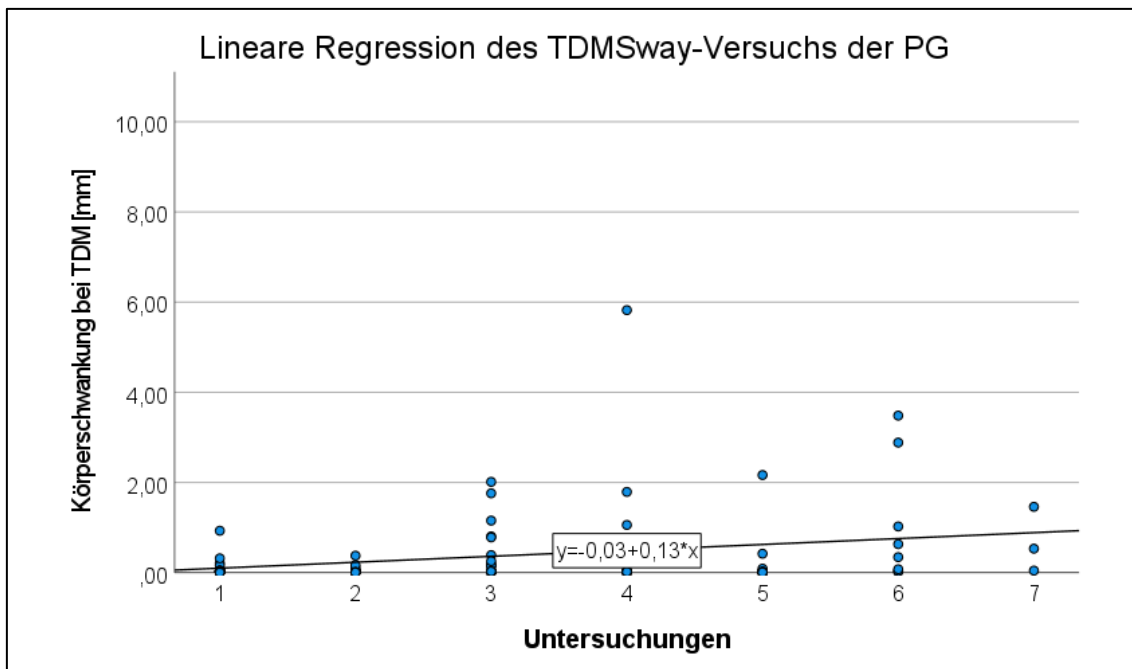


Abbildung 36: Lineare Regression der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSway) der präataktischen Gruppe (PG).

Der Vergleich der signifikanten linearen Regressionen mit dem Mann-Whitney-U-Test ergab keine signifikanten Ergebnisse.

3.4 Darstellung der intraindividuellen longitudinalen Progression anhand des Friedman-Tests

Nach dem Vergleich der Kontrollgruppe mit der präataktischen und der ataktischen Gruppe wurde nun auf individueller Ebene geprüft, ob bei den neurologischen Skalen, dem Romberg-Versuch oder dem Seiltänzergang signifikante Unterschiede im Verlauf der Untersuchungen eines Individuums im Vergleich zu vorherigen Messungen auftraten. Dafür wurde zunächst der Friedman-Test verwendet.

3.4.1 Friedman-Test der neurologischen Skalen

Beim SARA Score ergaben sich signifikante Unterschiede bei den gesunden Kontrollproband:innen und den präataktischen Proband:innen.

Bei den gesunden Kontrollproband:innen zeigten sich signifikante Ergebnisse beim SARA Score im Verlauf zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,037$).

Die individuellen Verläufe des SARA Scores der gesunden Kontrollgruppe sind in *Abbildung 37* dargestellt.

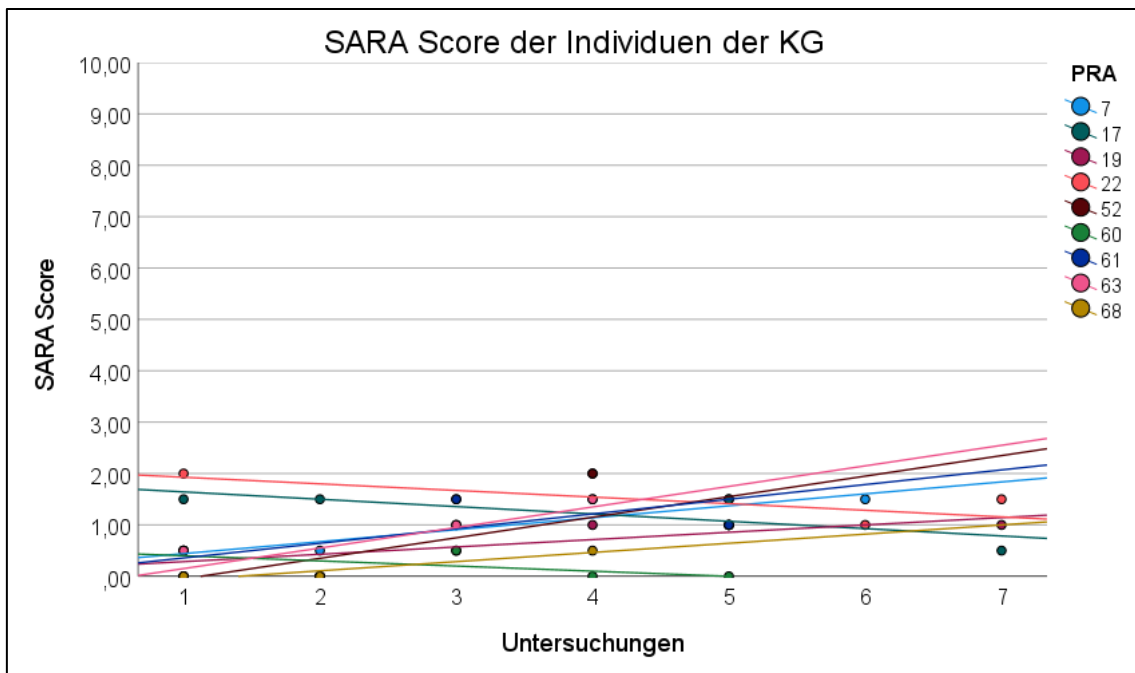


Abbildung 37: SARA Score der Individuen der gesunden Kontrollgruppe (KG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei den präataktischen Proband:innen konnten beim SARA Score signifikante Änderungen im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,076$), im Verlauf der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,077$), im Verlauf der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,069$) sowie im Verlauf der 1. und 6. Untersuchung ($p=0,052$) festgestellt werden.

Die individuellen Verläufe des SARA Scores der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 38* dargestellt.

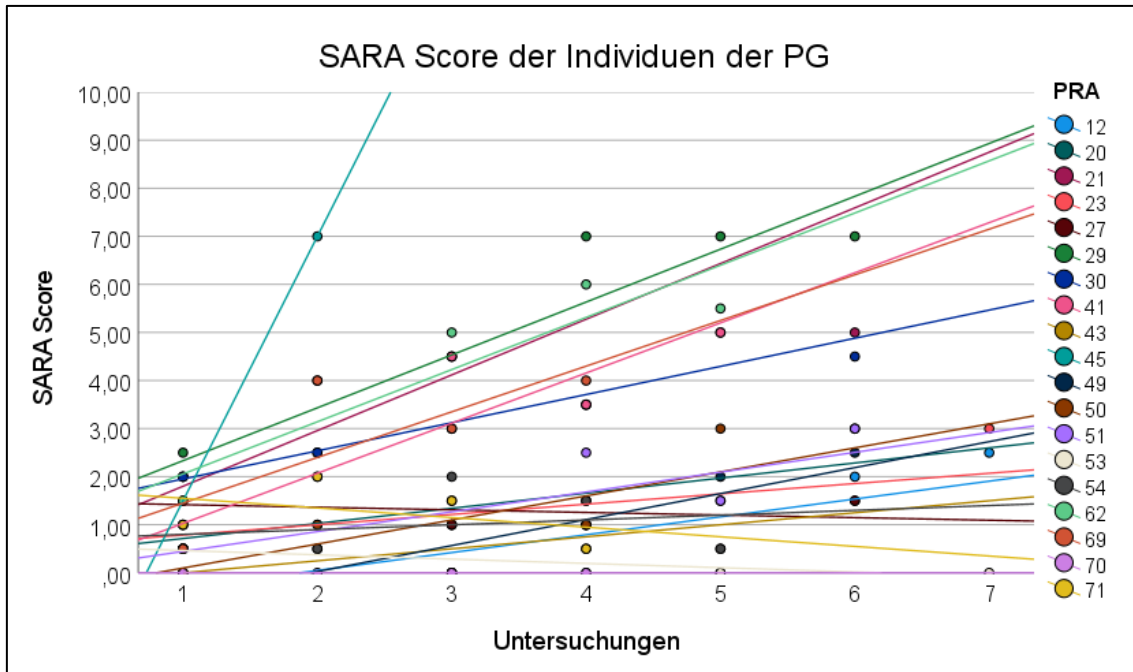


Abbildung 38: SARA Score der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Die ataktischen Proband:innen zeigten beim SARA Score keine signifikanten Unterschiede.

Die longitudinalen Progressionen des INAS Counts und des 9HPTs ergaben keine signifikanten Veränderungen auf individueller Ebene.

3.4.2 Friedman-Test der Romberg-Versuche

Der Romberg-Versuch (RB) zeigte nur bei den präataktischen Proband:innen ein signifikantes Ergebnis im Verlauf der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,053$) sowie im Verlauf der 1. und 6. Untersuchung ($p=0,075$). Die individuellen Verläufe der Körperschwankung bei Durchführung des RB der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 39* dargestellt.

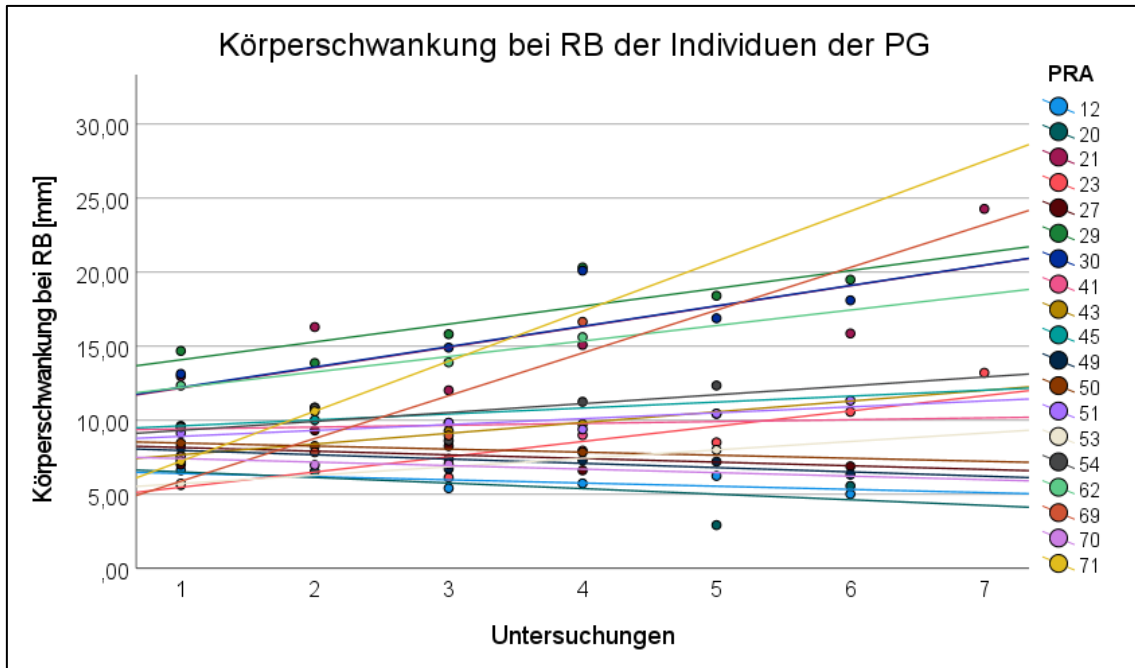


Abbildung 39: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs (RB) der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei RBC zeigten sich nur bei den gesunden Kontrollproband:innen signifikante Unterschiede im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,018$). Die individuellen Verläufe der Körperschwankung bei Durchführung des RBC der gesunden Kontrollgruppe sind in *Abbildung 40* dargestellt.

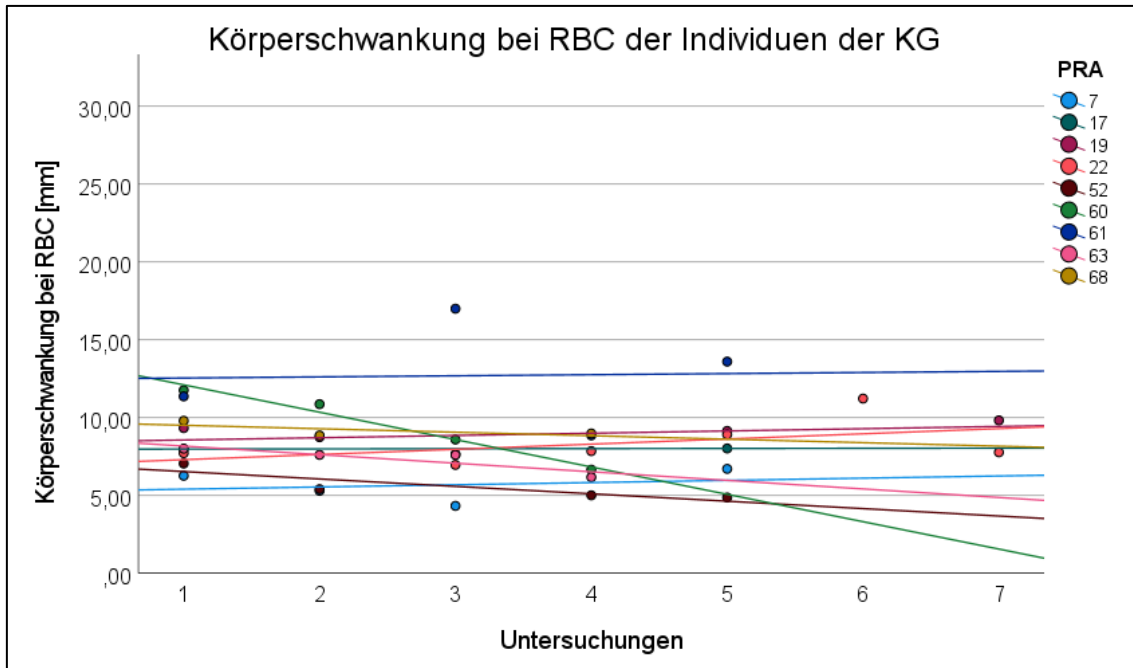


Abbildung 40: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen (RBC) der Individuen der gesunden Kontrollgruppe (KG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei RBCM zeigten sich signifikante Resultate bei den gesunden Kontrollproband:innen, den präataktischen Proband:innen und den ataktischen Proband:innen.

Bei den gesunden Kontrollproband:innen ergab sich ein signifikantes Resultat bei RBCM im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,039$). Die individuellen Verläufe der Körperschwankung bei Durchführung des RBCM der gesunden Kontrollgruppe sind in *Abbildung 41* dargestellt.

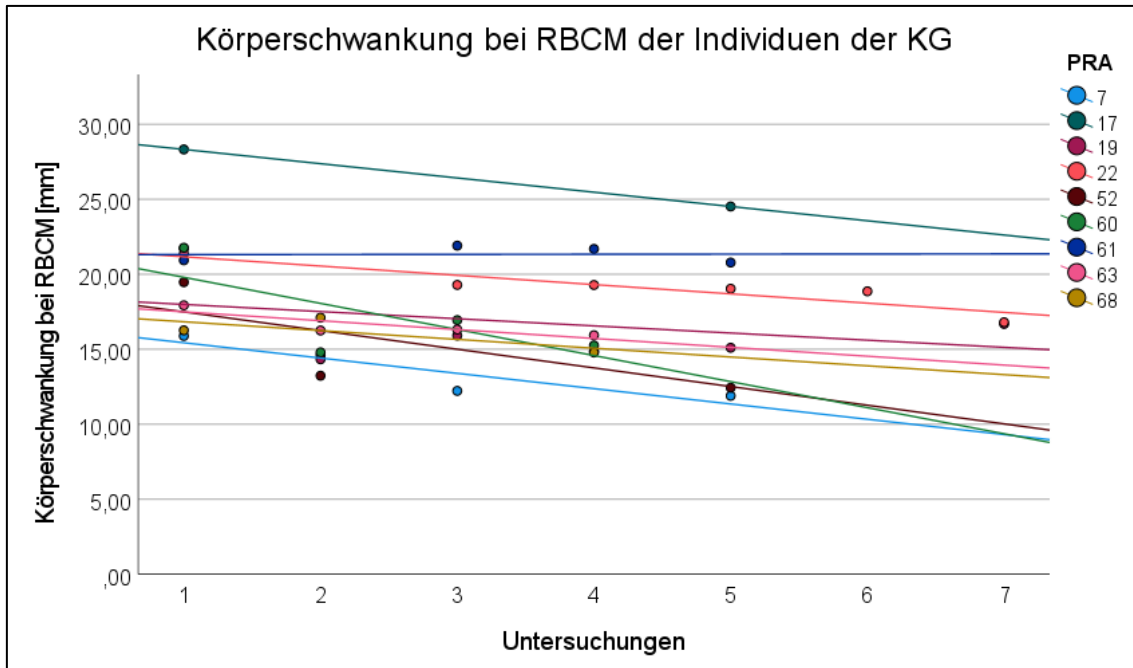


Abbildung 41: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) der Individuen der gesunden Kontrollgruppe (KG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Die präataktischen Proband:innen zeigten bei Durchführung des RBCM signifikante Resultate im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,093$), im Verlauf der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,042$) sowie im Verlauf der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,053$). Die individuellen Verläufe der Körperschwankung bei Durchführung des RBCM der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 42* dargestellt.

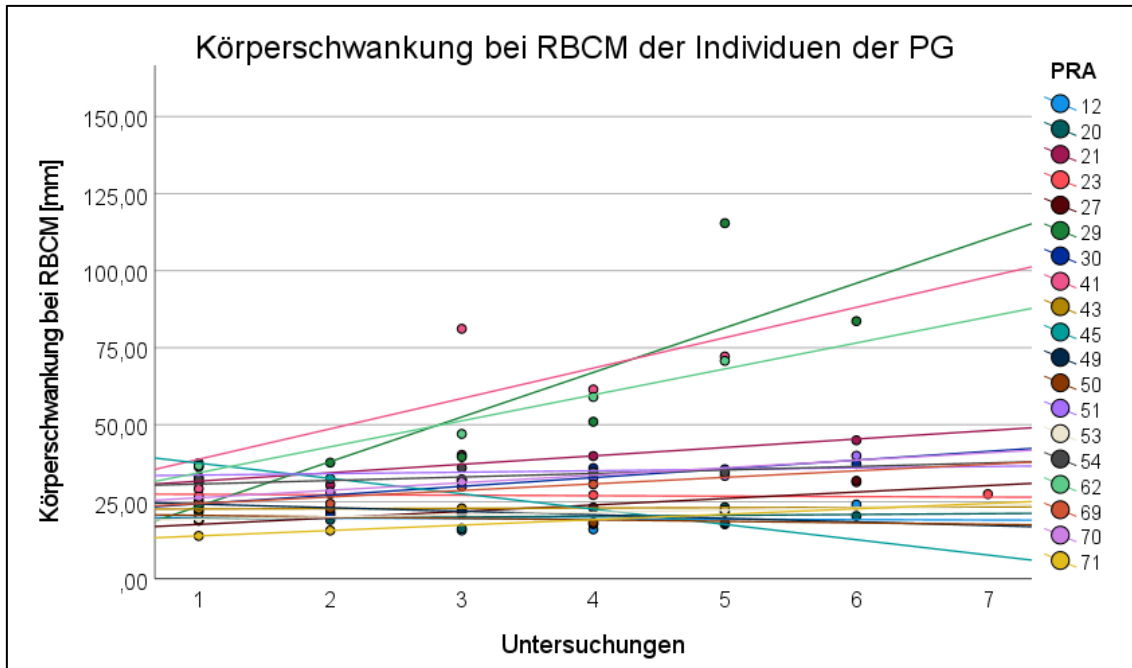


Abbildung 42: Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei den ataktischen Proband:innen zeigten sich keine signifikanten Änderungen des Romberg-Versuchs.

3.4.3 Friedman-Test der Seiltänzerang-Versuche

Bei Auswertung der Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzerangs zeigten nur die präataktischen Proband:innen signifikante Resultate bei TDMSTT.CV. Sie zeigten im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,038$), im Verlauf der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,006$) sowie im Verlauf der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,061$) signifikante Unterschiede. Die individuellen Verläufe des TDMSTT.CV der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 43* dargestellt.

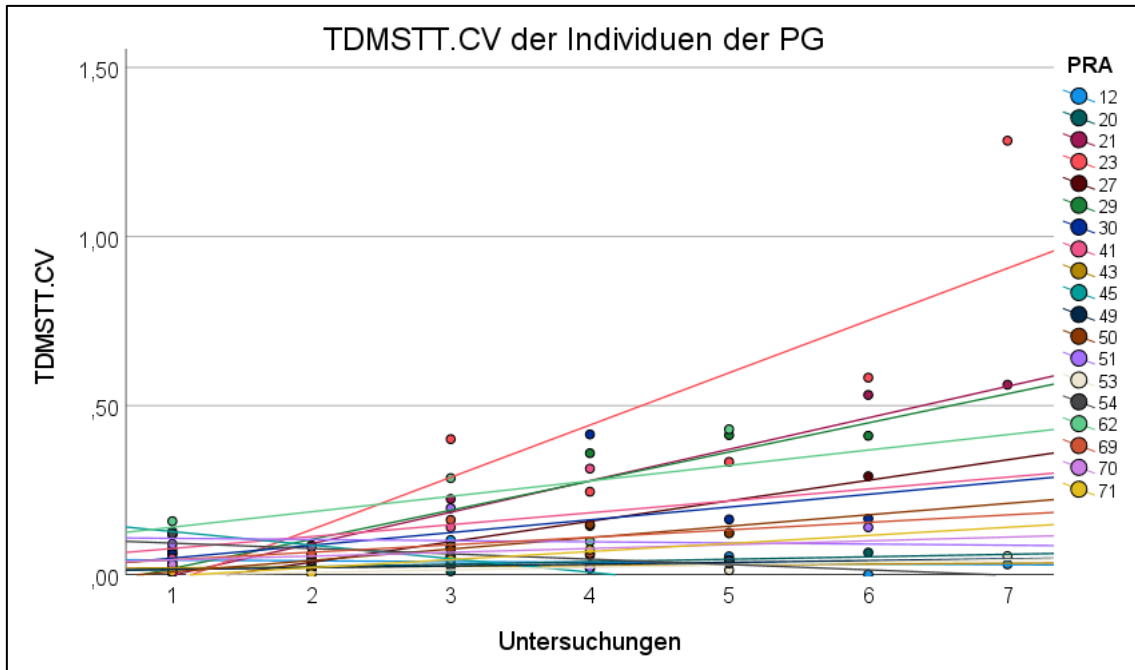


Abbildung 43: Variabilität der Schrittzkluszeit bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV) der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei der Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs zeigten sich ebenfalls nur bei den präataktischen Proband:innen bei TDSTL.CV und TDMSTL.CV signifikante Resultate. Bei TDSTL.CV war ein signifikantes Ergebnis im Verlauf zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,078$) ersichtlich. Die individuellen Verläufe des TDSTL.CV der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 44* dargestellt.

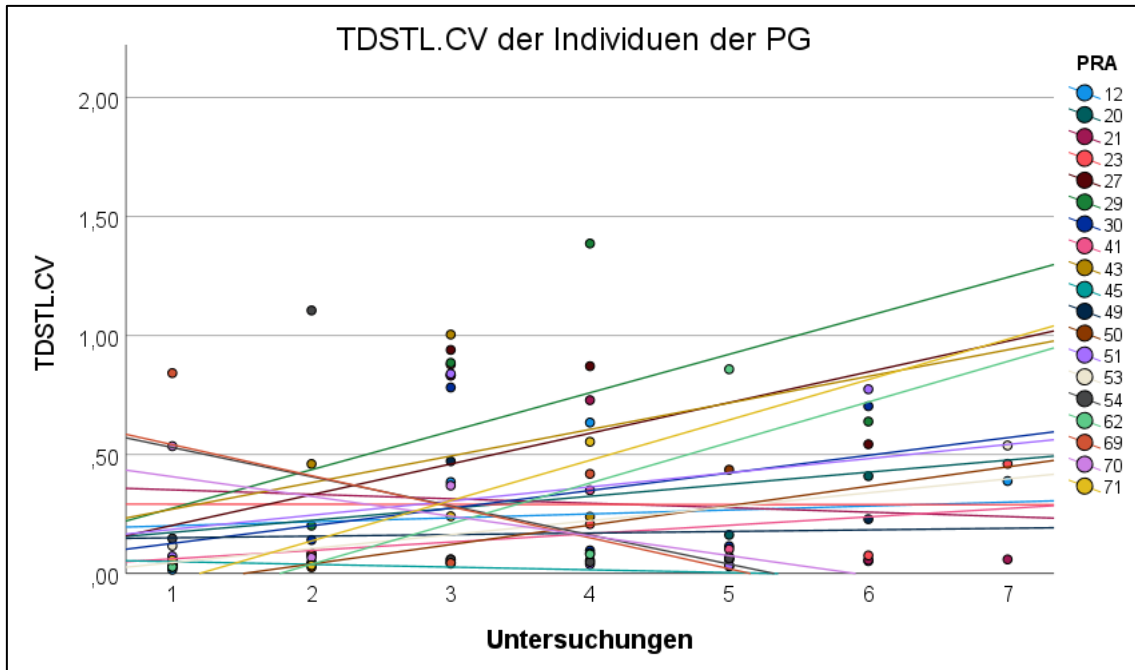


Abbildung 44: Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs (TDSTL.CV) der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Die präataktischen Proband:innen wiesen bei TDMSTL.CV ein signifikantes Resultat im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,004$) sowie im Verlauf der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,054$) auf. Die individuellen Verläufe des TDMSTL.CV der präataktischen Gruppe sind in *Abbildung 45* dargestellt.

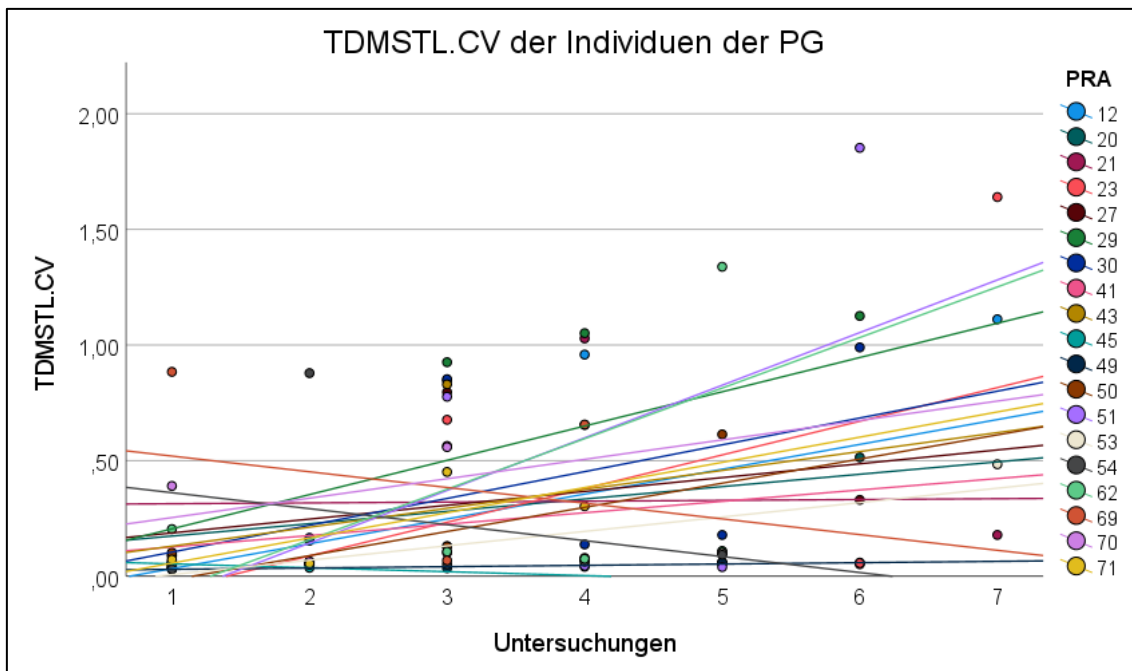


Abbildung 45: Variabilität der Schrittlänge bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV) der Individuen der präattaktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

Bei Auswertung der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs zeigten nur die präattaktischen Proband:innen bei TDMSway signifikante Resultate. Sie zeigten signifikante Unterschiede bei TDMSway im Verlauf der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,029$). Die individuellen Verläufe der Körperschwankung bei TDMSway der präattaktischen Gruppe sind in *Abbildung 46* dargestellt.

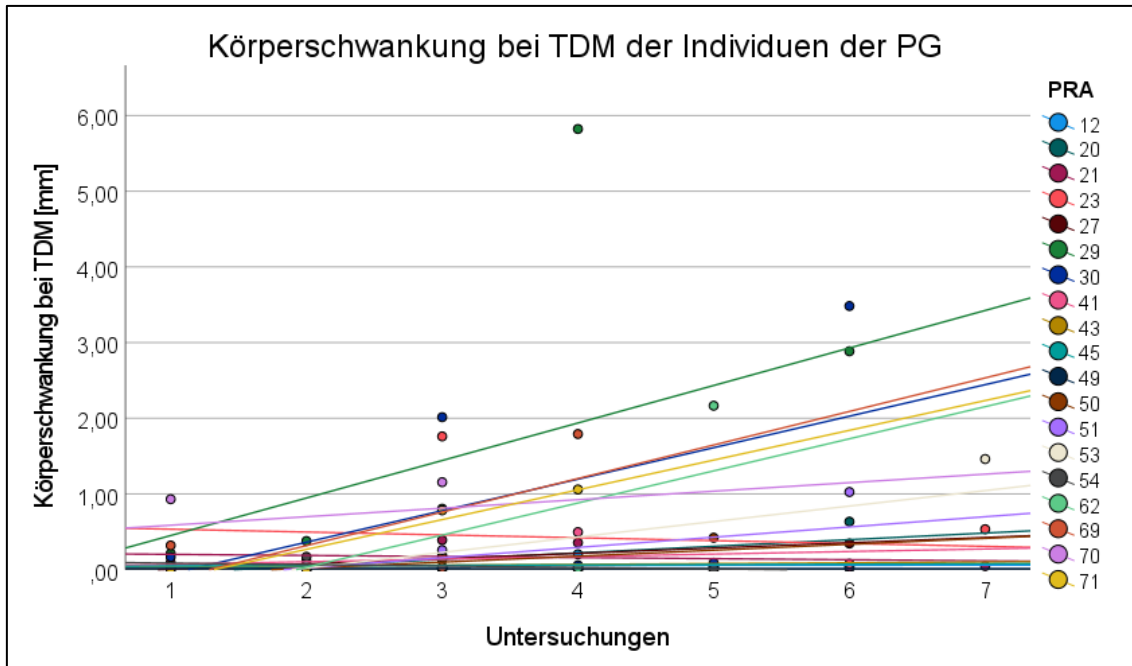


Abbildung 46: Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSway) der Individuen der präataktischen Gruppe (PG); rechts sind die einzelnen Proband:innen (PRA) der Gruppe aufgeführt.

3.5 Darstellung der intraindividuellen longitudinalen Progression anhand des Wilcoxon-Tests nach Anwendung des Friedman-Tests

Im Anschluss an den Friedman-Test wurde der Wilcoxon-Test ausgeführt, um zu prüfen, zwischen welchen beiden Untersuchungen genau der signifikante Unterschied lag.

3.5.1 Wilcoxon-Test der neurologischen Skalen

Der SARA Score zeigte bei den gesunden Kontrollproband:innen knapp nicht-signifikante Resultate ($p=0,059$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,95$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung. Es war ein Anstieg des SARA Scores ersichtlich. Bei der 2. Untersuchung zeigte sich ein Median von 0,00 (IQR=0,50) und bei der 3. Untersuchung ein Median von 1,00 (IQR=1,00).

Der SARA Score wies bei den präataktischen Proband:innen ein signifikantes Ergebnis ($p=0,032$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,62$) zwischen der 1. und 2. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,020$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,57$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,004$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,69$) zwischen der 1. und 4.

Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,016$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,69$) zwischen der 1. und 5. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,012$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,83$) zwischen der 1. und 6. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,042$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,91$) zwischen der 2. und 6. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,012$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$) zwischen der 3. und 6. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,017$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,80$) zwischen der 4. und 6. Untersuchung sowie ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,058$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,51$) zwischen der 5. und 6. Untersuchung auf. Es handelt sich dabei überwiegend um einen Anstieg der SARA Scores. So zeigte sich bei der 1. Untersuchung ein Median von 0,50 (IQR=1,00), bei der 2. Untersuchung ein Median von 2,00 (IQR=3,00), bei der 3. Untersuchung ein Median von 1,50 (IQR=3,75), bei der 4. Untersuchung ein Median von 1,50 (IQR=2,75), bei der 5. Untersuchung ein Median von 1,75 (IQR=4,50) und bei der 6. Untersuchung ein Median von 3,00 (IQR=3,00).

3.5.2 Wilcoxon-Test der Romberg-Versuche

Bei Auswertung des RB ergab sich bei den präataktischen Proband:innen ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,63$) zwischen der 3. und 4. Untersuchung sowie ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,056$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,51$) zwischen der 1. und 4. Untersuchung. Dabei zeigte sich ein Anstieg der Körperschwankung bei Ausführung des Romberg-Versuchs. Bei der 1. Untersuchung lag der Median bei 8,20 mm (IQR=2,53 mm), bei der 3. Untersuchung bei 8,97 mm (IQR=4,98 mm) und bei der 4. Untersuchung bei 9,57 mm (IQR=8,16 mm).

Beim RBC ergab sich bei den gesunden Kontrollproband:innen ein signifikanter Unterschied ($p=0,028$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,90$) zwischen der 1. und 2. Untersuchung. Es zeigte sich eine Zunahme der Körperschwankung bei Durchführung des RBC. Bei der 1. Untersuchung lag der Median bei 8,01 mm (IQR=3,20 mm), bei der 2. Untersuchung lag der Median bei 8,17 mm (IQR=4,46 mm).

Beim RBCM ergaben sich signifikante Resultate bei den gesunden Kontrollproband:innen und den präaktischen Proband:innen.

Die gesunden Kontrollproband:innen zeigten bei RBCM signifikante Ergebnisse ($p=0,046$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,81$) zwischen der 1. und 2. Untersuchung sowie signifikante Ergebnisse ($p=0,046$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,81$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung. Dabei zeigte sich allerdings eine Abnahme der Körperschwankung bei Durchführung des RBCM im Verlauf der Untersuchungen. Der Median der 1. Untersuchung lag bei 20,94 mm (IQR=5,36 mm), der Median der 2. Untersuchung bei 14,70 mm (IQR=1,49 mm) und der Median der 3. Untersuchung bei 16,63 mm (IQR=3,64 mm).

Bei den präaktischen Proband:innen zeigte sich bei RBCM ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,050$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,69$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung. Dabei zeigte sich eine Zunahme der Körperschwankung bei Durchführung des RBCM. Bei der 2. Untersuchung lag der Median bei 24,41 mm (IQR=9,73 mm) und bei der 3. Untersuchung bei 31,46 mm (IQR=18,13 mm).

3.5.3 Wilcoxon-Test der Seiltänzerang-Versuche

Bei der Analyse der Schrittzkluszeit des Seiltänzerangs zeigten die präaktischen Proband:innen bei TDMSTT.CV ein signifikantes Ergebnis ($p=0,007$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,65$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,035$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,56$) zwischen der 1. und 4. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,034$) mit einer mittleren Effektstärke ($r=0,43$) zwischen der 1. und 5. Untersuchung, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,021$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,70$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung sowie ein signifikantes Ergebnis ($p=0,017$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,84$) zwischen der 2. und 4. Untersuchung. Es handelte sich dabei um Zunahmen der Variabilität der Schrittzkluszeit. Der Median der 1. Untersuchung lag bei 0,04 (IQR=0,07), der Median der 2. Untersuchung bei 0,03 (IQR=0,05), der Median der 3. Untersuchung bei 0,08 (IQR=0,14), der Median der 4. Untersuchung bei 0,09 (IQR=0,24) und der Median der 5. Untersuchung bei 0,09 (IQR=0,25).

Die Analyse der Schrittlängenvariabilität des Seiltänzergangs ergab bei den präataktischen Proband:innen ein signifikantes Resultat bei TDSTL.CV und bei TDMSTL.CV. Sie zeigten bei TDSTL.CV ein signifikantes Ergebnis ($p=0,007$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,65$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung. Es zeigte sich ein Anstieg der Schrittlängenvariabilität bei Durchführung des Seiltänzergangs. Der Median bei der 1. Untersuchung lag bei 0,05 (IQR=0,04), der Median der 3. Untersuchung bei 0,47 (IQR=0,80).

Zudem zeigte sich ein signifikantes Resultat bei den präataktischen Proband:innen bei TDMSTL.CV. Sie zeigten ein signifikantes Ergebnis ($p=0,009$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,64$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung sowie ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,050$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,59$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung. Dabei zeigte sich jeweils eine Zunahme der Schrittlängenvariabilität. Der Median der 1. Untersuchung lag bei 0,06 (IQR=0,05), bei der 2. Untersuchung bei 0,06 (IQR=0,08) und bei der 3. Untersuchung bei 0,56 (IQR=0,71).

Bei Analyse der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs ergab sich bei den präataktischen Proband:innen bei TDMSway ein signifikantes Ergebnis ($p=0,028$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,53$) zwischen der 1. und 3. Untersuchung sowie ein signifikantes Ergebnis ($p=0,016$) mit einer großen Effektstärke ($r=0,72$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung. Dabei zeigte sich jeweils eine Zunahme der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzergangs. Bei der 1. Untersuchung zeigte sich ein Median von 0,03 mm (IQR=0,07 mm), bei der 2. Untersuchung ein Median von 0,03 mm (IQR=0,08 mm) und bei der 3. Untersuchung von 0,16 mm (IQR=0,77 mm).

3.5.4 Übersicht der signifikanten Resultate des Friedman-Tests und des Wilcoxon-Tests

In der folgenden Tabelle (*Tabelle 4*) sind die in *Kapitel 3.4* berichteten signifikanten Resultate des SARA Scores sowie der Gang- und Standparameter bei Durchführung des Friedman-Tests zusammengefasst.

Tabelle 4: Resultate des Friedman-Tests

Darstellung der signifikanten Ergebnisse des Friedman-Tests für den SARA Score (SARA), den Romberg-Versuch (RB), den Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC), den Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM), die Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV), die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang (TDSTL.CV), die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV), und die Körperschwankung beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSway). Aufgeführt sind die drei Gruppen (G): die gesunde Kontrollgruppe (KG), die präataktische Gruppe (PG) und die ataktische Gruppe (AG). Der Spiegelstrich (-) steht für die nicht-signifikante Werte.

G	SARA		RB		RBC		RBCM	
	U	p-Wert	U	p-Wert	U	p-Wert	U	p-Wert
KG	1-3	0,037	-	-	1-3	0,018	1-3	0,039
PG	1-3	0,076	1-5	0,053	-	-	1-3	0,093
	1-4	0,077	1-6	0,075			1-4	0,042
	1-5	0,069					1-5	0,053
	1-6	0,052						
AG	-	-	-	-	-	-	-	-
G	TDMSTT.CV		TDSTL.CV		TDMSTL.CV		TDMSway	
	U	p-Wert	U	p-Wert	U	p-Wert	U	p-Wert
KG	-	-	-	-	-	-	-	-
PG	1-3	0,038	1-3	0,078	1-3	0,004	1-3	0,029
	1-4	0,006			1-4	0,054		
	1-5	0,061						
AG	-	-	-	-	-	-	-	-

In der folgenden Tabelle (*Tabelle 5*) sind die in *Kapitel 3.5* berichteten signifikanten Resultate des SARA-Scores sowie der Gang- und Standparameter bei Durchführung des Wilcoxon-Tests tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 5: Resultate des Wilcoxon-Tests

Darstellung der signifikanten Ergebnisse und der knapp nicht-signifikanten Ergebnisse ($p < 0,06$) des Wilcoxon-Tests unter Angabe des Korrelationskoeffizienten r für den SARA Score (SARA), den Romberg-Versuch (RB), den Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC), den Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM), die Variabilität der Schrittzykluszeit beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV), die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV) und die Körperschwankung beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSway). Aufgeführt sind die drei Gruppen (G): die gesunde Kontrollgruppe (KG), die präataktische Gruppe (PG) und die ataktische Gruppe (AG). Der Spiegelstrich (-) steht für die nicht-signifikanten Werte.

G	SARA			RB			RBC		
	U	p-Wert	r	U	p-Wert	r	U	p-Wert	r
KG	2-3	0,059	0,95	-	-	-	1-2	0,028	0,90
PG	1-2	0,032	0,62	1-4	0,056	0,51	-	-	-
	1-3	0,020	0,57	3-4	0,023	0,63			
	1-4	0,004	0,69						
	1-5	0,016	0,69						
	1-6	0,012	0,83						
	2-6	0,042	0,91						
	3-6	0,012	0,84						
	4-6	0,017	0,80						
5-6	0,058	0,51							
AG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G	RBCM			TDMSTT.CV			TDSTL.CV		
	U	p-Wert	r	U	p-Wert	r	U	p-Wert	r
KG	1-2	0,046	0,81	-	-	-	-	-	-
	1-3	0,046	0,81						
PG	2-3	0,050	0,69	1-3	0,007	0,65	1-3	0,007	0,65
				1-4	0,035	0,56			
				1-5	0,034	0,43			
				2-3	0,021	0,70			
				2-4	0,017	0,84			
AG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G	TDMSTL.CV			TDMSway					
	U	p-Wert	r	U	p-Wert	r			
KG	-	-	-	-	-	-			
PG	1-3	0,009	0,64	1-3	0,028	0,53			
	2-3	0,050	0,59	2-3	0,016	0,72			
AG	-	-	-	-	-	-			

3.6 Übersicht der Mediane der signifikanten linearen Regressionen und der signifikanten Resultate des Wilcoxon-Tests

In der folgenden Tabelle (Tabelle 6) sind die Mediane mit Interquartilsabstand (IQR) der signifikanten Resultate der statistischen Auswertung abgebildet. Es handelt sich um die Mediane der signifikanten linearen Regressionen, die in Kapitel 3.3 berichtet werden sowie die signifikanten Resultate des Wilcoxon-Tests, die in Kapitel 3.5 dargestellt sind. Da jeweils nur die Mediane der signifikanten Resultate aufgeführt sind, sind teilweise nur einzelne Gruppen dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht der Mediane der linearen Regressionen und der Resultate des Wilcoxon-Tests

Darstellung der Mediane der Untersuchungen (U1-U7) mit Interquartilsabstand (IQR) unter Angabe der Anzahl an Proband:innen (N) der signifikanten linearen Regressionen sowie der knapp nicht-signifikanten linearen Regressionen ($p < 0,06$) des SARA Scores, des INAS Counts sowie der Romberg-Versuche und der Seiltänzerang-Versuche der gesunden Kontrollgruppe (KG), der präataktischen Gruppe (PG) und der ataktischen Gruppe (AG). Aufgeführt sind der Romberg-Versuch (RB), der Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC) der Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte (RBM) und der Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM). Zudem sind die Variabilität der Schrittzykluszeit beim Seiltänzerang (TDSTT.CV), die Variabilität der Schrittzykluszeit beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV), die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang (TDSTL.CV), die Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV), die Körperschwankung beim Seiltänzerang (TDSway) sowie die Körperschwankung beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSway) dargestellt. Die Angabe der Mediane der Körperschwankung bei RB, RBC, RBM, RBCM, TDSway und TDMSway erfolgt in mm. Der Spiegelstrich (-) bezeichnet die fehlenden Werte sowie die nicht-signifikanten Ergebnisse.

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7
SARA Score							
KG							
N	9	7	6	7	7	2	3
Median	0,50	0,00	1,00	1,50	1,00	1,25	1,00
IQR	1,00	0,50	1,00	1,50	0,50	-	-
PG							
N	19	12	17	17	12	9	4
Median	0,50	2,00	1,50	1,50	1,75	3,00	2,75
IQR	1,00	3,00	3,75	2,75	4,50	3,00	8,75

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7
AG							
N	9	7	6	4	6	7	3
Median	5,00	7,00	10,75	9,50	10,25	12,50	16,50
IQR	3,75	8,00	8,50	6,88	5,00	4,50	-
INAS Count							
KG							
N	5	4	6	7	7	2	2
Median	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,50
IQR	0,50	0,75	0,00	1,00	1,00	0,00	-
PG							
N	8	5	16	17	12	9	4
Median	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,50
IQR	0,75	1,50	2,00	2,00	1,00	1,50	1,75
AG							
N	4	2	3	4	6	7	2
Median	2,50	2,00	3,00	2,50	2,50	3,00	5,50
IQR	1,00	-	-	1,00	2,00	1,00	-
RB							
PG							
N	19	11	15	14	10	9	2
Median	8,20	10,02	8,97	9,57	9,47	10,57	18,74
IQR	2,53	3,01	4,98	8,16	6,52	11,03	-
AG							
N	9	4	6	4	4	5	1
Median	12,49	12,95	13,91	16,41	11,89	23,02	16,91
IQR	5,96	7,21	8,20	17,45	9,99	21,65	0,00
RBC							
KG							
N	9	6	-	-	-	-	-
Median	8,01	8,17	-	-	-	-	-
IQR	3,20	4,46	-	-	-	-	-
AG							
N	9	4	6	4	3	5	1
Median	25,34	27,00	42,90	25,49	19,56	39,14	43,03
IQR	13,55	22,14	26,63	29,03	-	33,85	0,00
RBM							
AG							
N	9	4	6	3	4	5	1
Median	21,29	22,10	23,66	19,67	17,65	26,96	143,60
IQR	6,63	8,34	16,21	-	19,96	29,49	0,00
RBCM							
KG							
N	9	6	6	-	-	-	-
Median	20,94	14,70	16,63	-	-	-	-
IQR	4,65	1,49	3,64	-	-	-	-

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7
PG							
N	19	11	15	14	11	8	1
Median	26,59	24,41	31,46	31,79	33,41	34,55	27,51
IQR	10,55	9,73	18,13	20,80	49,01	17,80	0,00
AG							
N	9	4	6	4	4	4	1
Median	47,68	76,00	74,36	62,55	108,98	71,62	118,90
IQR	28,19	80,47	59,50	30,95	135,35	68,76	0,00
TDSTT.CV							
KG							
N	9	6	6	7	6	1	2
Median	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05
IQR	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,00	-
PG							
N	19	12	17	15	11	9	4
Median	0,02	0,02	0,03	0,05	0,02	0,09	0,06
IQR	0,02	0,02	0,07	0,07	0,11	0,22	0,20
TDMSTT.CV							
KG							
N	9	6	6	7	6	1	2
Median	0,03	0,01	0,04	0,03	0,03	0,27	0,07
IQR	0,02	0,01	0,04	0,02	0,09	0,00	-
PG							
N	19	12	17	14	12	8	4
Median	0,04	0,03	0,08	0,09	0,09	0,23	0,31
IQR	0,07	0,05	0,14	0,24	0,25	0,42	1,07
TDSTL.CV							
PG							
N	19	12	17	-	-	-	-
Median	0,05	0,07	0,47	-	-	-	-
IQR	0,04	0,15	0,80	-	-	-	-
TDMSTL.CV							
PG							
N	19	12	17	14	12	8	4
Median	0,06	0,06	0,56	0,11	0,10	0,42	0,80
IQR	0,05	0,08	0,71	0,66	0,10	1,03	1,25
TDSway							
PG							
N	19	12	17	15	11	9	4
Median	0,02	0,03	0,13	0,03	0,01	0,31	0,21
IQR	0,02	0,04	0,23	0,78	0,02	1,49	0,35
TDMSway							
PG							
N	19	12	17	14	12	8	3
Median	0,03	0,03	0,16	0,04	0,02	0,49	0,53
IQR	0,07	0,08	0,77	0,62	0,07	2,37	-

3.7 Korrelationen zwischen den Gang- und Standparametern und den Jahren bis zum EDO

Im Anschluss wurden die Korrelationen zwischen den Gang- und Standparametern der präataktischen Gruppe zu den einzelnen Untersuchungen und den Jahren bis zum EDO geprüft.

Die Auswertung ergab signifikante negative Korrelationen zwischen den Jahren bis zum EDO und dem SARA Score (bei U2, U4 und U5). Außerdem ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen den Jahren bis zum EDO und RB (bei U1, U3 und U6), RBC (bei U1, U2, U3 und U5), RBM (bei U1, U3, U4, U5 und U6) sowie RBCM (bei U1, U2, U3, U5 und U6). Nach Auswertung des Korrelationskoeffizienten r wiesen die signifikanten Resultate jeweils eine große Effektstärke auf ($r \geq 0,5$). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 7* dargestellt.

Tabelle 7: Darstellung der Korrelationen zwischen dem SARA Score sowie den Romberg-Versuchen und den Jahren bis zum EDO

Darstellung der signifikanten Korrelationen sowie der knapp nicht-signifikante Korrelationen ($p < 0,06$) unter Angabe des p-Wertes und des Korrelationskoeffizienten r zwischen dem SARA Score, dem Romberg-Versuch (RB), dem Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen (RBC), dem Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte (RBM) sowie dem Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) der präataktischen Gruppe und den Jahren bis zum erwarteten Erkrankungsalter (EDO). Der Spiegelstrich (-) steht für die nicht-signifikanten Resultate.

Korrelation	SARA	RB	RBC	RBM	RBCM
Jahre bis EDO bei U1					
r	-	-0,63	-0,64	-0,53	-0,52
p-Wert		0,004	0,003	0,020	0,022
Jahre bis EDO bei U2					
r	-0,59	-	-0,59	-	-0,67
p-Wert	0,045		0,056		0,023
Jahre bis EDO bei U3					
r	-	-0,61	-0,66	-0,75	-0,69
p-Wert		0,016	0,007	0,001	0,004
Jahre bis EDO bei U4					
r	-0,59	-	-	-0,57	-
p-Wert	0,012			0,034	
Jahre bis EDO bei U5					
r	-0,75	-	-0,69	-0,66	-0,67
p-Wert	0,005		0,019	0,039	0,024

Korrelation	SARA	RB	RBC	RBM	RBCM
Jahre bis EDO bei U6					
r	-	-0,68	-	-0,68	-0,88
p-Wert		0,042		0,042	0,004

Es ergaben sich zudem signifikante negative Korrelationen zwischen den Jahren bis zum EDO und TDSTT.CV (bei U1, U5 und U6), TDMSTT.CV (bei U1, U2 und U3), TDMSTL.CV (bei U1), TDSway.CV (bei U1) sowie TDMSway (bei U1 und U5). Die signifikanten Resultate der Korrelation zwischen den Jahren bis zum EDO und TDSway, TDMSTL.CV sowie TDMSTT.CV wiesen jeweils eine mittlere Effektstärke auf ($r=0,30-0,50$). Die signifikanten Resultate der Korrelationen zwischen den Jahren bis zum EDO und TDSTT.CV sowie TDMSway wiesen eine große Effektstärke auf ($r > 0,50$). Die Resultate sind in *Tabelle 8* dargestellt.

Tabelle 8: Darstellung der Korrelationen zwischen den Seiltänzerang-Versuchen und den Jahren bis zum EDO

Darstellung der signifikanten Korrelationen sowie der knapp nicht-signifikanten Korrelationen ($p < 0,06$) unter Angabe des p-Wertes und des Korrelationskoeffizienten r zwischen der Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang (TDSTL.CV), der Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTL.CV), der Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerang (TDSTT.CV), der Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerang auf einer Weichbodenmatte (TDMSTT.CV), der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzerangs (TDSway) sowie der Körperschwankung bei Durchführung des Seiltänzerangs auf einer Weichbodenmatte (TDMSway) der präataktischen Gruppe und den Jahren bis zum erwarteten Erkrankungsalter (EDO). Der Spiegelstrich (-) steht für die nicht-signifikanten Resultate.

Korrelation	TDSTT.CV	TDMSTT.CV	TDMSTL.CV	TDSway	TDMSway
Jahre bis EDO bei U1					
r	-0,53	-0,47	-0,48	-0,45	-0,54
p-Wert	0,019	0,041	0,037	0,054	0,017
Jahre bis EDO bei U2					
r	-	-0,65	-	-	-
p-Wert		0,022			
Jahre bis EDO bei U3					
r	-	-0,48	-	-	-
p-Wert		0,052			

Korrelation	TDSTT.CV	TDMSTT.CV	TDMSTL.CV	TDSway	TDMSway
Jahre bis EDO bei U5					
r	-0,64	-	-	-	-0,63
p-wert	0,033				0,027
Jahre bis EDO bei U6					
r	-0,88	-	-	-	-
p-Wert	0,002				

Aus den Daten dieser Tabelle lässt sich ableiten, dass ein Näherrücken des EDO mit einer Zunahme des SARA Scores, der Körperschwankung bei den Romberg-Versuchen RB, RBC, RBM und RBCM sowie einer Zunahme von TDSTT.CV, TDMSTT.CV und TDMSway zu verschiedenen Untersuchungen einhergeht. TDMSTL.CV und TDSway zeigten nur bei der 1. Untersuchung eine signifikante negative Korrelation.

4 Diskussion

Grundsätzlich wurde in dieser Studie versucht, mit der Bewegungsanalyse eine Darstellung der motorischen longitudinalen Progression der Ataxien im präataktischen und ataktischen Stadium zu erreichen, um damit eine Grundlage für die Entwicklung von *performance outcomes* zu schaffen, die als potenzielle Messgröße für das ataktische Gangbild und somit den Krankheitsverlauf spinocerebellärer Ataxien verwendet werden können.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Diskussion der neurologischen Skalen

Der Kruskal-Wallis-Test bei der 1. Untersuchung ergab signifikante Resultate zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe beim SARA Score ($p=0,000$, $r=0,85$) und beim INAS Count ($p=0,001$, $r=0,90$). Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe beim SARA Score ($p=0,000$, $r=0,80$) und beim INAS Count ($p=0,023$, $r=0,77$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe waren sowohl beim SARA Score ($p=0,426$) als auch beim

INAS Count ($p=0,159$) keine signifikanten Unterschiede ersichtlich. Die Auswertung des 9HPT mit dem Kruskal-Wallis-Test zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung ergab keine signifikanten Resultate.

Sowohl beim SARA Score, als auch beim INAS Count wiesen die Mediane der gesunden Kontrollgruppe die niedrigsten Werte auf, gefolgt von der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe in aufsteigender Reihenfolge.

Bezüglich des SARA Scores zeigt die Studienlage bisher unterschiedliche Resultate. Während in einigen Studien ein signifikanter Unterschied des SARA Scores zwischen der gesunden Kontrollgruppe und präataktischen Proband:innen gezeigt werden konnte (Velázquez-Pérez et al., 2017, Jacobi et al., 2020), wurde in anderen Studien nachgewiesen, dass der SARA Score aufgrund der niedrigen Werte von Proband:innen im präataktischen Stadium nicht zwischen gesunden Proband:innen und präataktischen Proband:innen differenzieren konnte (Velázquez-Pérez et al., 2009, Velázquez-Pérez et al., 2021). In einer weiteren Studie wurde zudem gezeigt, dass anhand des SARA Scores keine geringfügigen Änderungen des Bewegungsmusters erfasst werden können (Buckley et al., 2019).

In dieser Arbeit zeigte die Darstellung der linearen Regression des SARA Scores der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,051$, $f=0,34$) einen Median von 0,50 (IQR=1,00) bei der 1. Untersuchung und einen Anstieg von 0,11. Der Median und der Anstieg waren geringer als in den beiden anderen Gruppen. Sowohl in der präataktischen ($p=0,000$, $f=0,39$) als auch in der ataktischen Gruppe ($p=0,000$, $f=0,85$) zeigte die lineare Regression des SARA Scores ebenfalls einen Anstieg über die Untersuchungen hinweg. Die präataktische Gruppe zeigte mit einem Median von 0,50 (IQR=1,00) bei der 1. Untersuchung einen geringeren Median als die ataktische Gruppe mit 5,00 (IQR=3,75). Zudem zeigte die präataktische Gruppe einen geringeren Anstieg (0,43) als die ataktische Gruppe (1,36). Das R^2 der linearen Regressionen des SARA Scores betrug bei der gesunden Kontrollgruppe allerdings nur 0,10 und bei der präataktischen Gruppe 0,13. In der ataktischen Gruppe lag das R^2 bei 0,42.

Die lineare Regression des INAS Counts der gesunden Kontrollgruppe ($p=0,001$, $f=0,65$) zeigte bei der 1. Untersuchung einen Median von 0,00 (IQR=0,50) und eine Steigung von 0,20. Die lineare Regression des INAS Counts der präataktischen Gruppe ($p=0,010$, $f=0,32$) zeigte bei der 1. Untersuchung einen höheren Median von 1,00 (IQR=0,75) und eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ähnliche Steigung von 0,19. Die lineare Regression der ataktischen Gruppe ($p=0,019$, $f=0,49$) zeigte bei der 1. Untersuchung den höchsten Median von 2,50 (IQR=1,00) und mit 0,31 die ausgeprägteste Steigung. In der gesunden Kontrollgruppe lag das R^2 bei 0,30, bei der ataktischen Gruppe lag das R^2 bei 0,20. Bei der präataktischen Gruppe lag das R^2 allerdings nur bei 0,09. Die lineare Regression des 9HPTs zeigte keine signifikanten Resultate.

Der Versuch der Anwendung polyphasischer Modelle statt der Abbildung der longitudinalen Progression mittels der linearen Regression erbrachte in dieser Arbeit, vermutlich aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße mit verschiedenen SCA-Subtypen und unterschiedlichen Studieneintritten bezüglich des EDO keine signifikanten Resultate, weshalb die lineare Regression zur Darstellung der longitudinalen Progression verwendet wurde. Dies wurde in *Kapitel 3.3* eingehend erläutert. In einer anderen Studie basierend auf einer größeren Stichprobe, konnte gezeigt werden, dass der fortschreitende Krankheitsverlauf der SCAs 1, 2, 3 und 6 vor und nach Krankheitsbeginn anhand der neurologischen Skalen SARA, INAS und SCAFI präzise mit einem linear gemischten Modell erfasst werden konnte, das neben linearen Zeiteffekten auch quadratische und kubische Zeiteffekte berücksichtigt (Jacobi et al., 2023). In der gleichen Studie zeigte sich bei SARA, INAS und SCAFI von Patient:innen mit SCA 1, 2 und 3 ein sigmoidaler Verlauf, der nach einem Anstieg (SARA, INAS) bzw. Abfall (SCAFI) beginnend bei ca. 10-15 Jahren vor Krankheitsbeginn, einen fast linearen Verlauf im Zeitraum von 10 Jahren vor bis 10 Jahren nach Krankheitsbeginn beschrieb. Anschließend flachte die Kurve ab. 20 Jahre nach Krankheitsbeginn zeigte der INAS zudem die Entwicklung eines Plateaus. Bei Patient:innen mit SCA 1 war allerdings beim SARA Score kein Abflachen im Verlauf ersichtlich, sondern ein ab ca. 10-15 Jahren vor Krankheitsbeginn startender durchgehender linearer Anstieg. Bei Patient:innen mit SCA 6

entwickelte der SARA und der SCAFI 20 Jahre nach Krankheitsbeginn ein Plateau. Der INAS stellte bei Patient:innen mit SCA6 einen langsameren, durchgehend fast linearen Anstieg dar (Jacobi et al., 2023).

Aufgrund des niedrigen R^2 der linearen Regression der gesunden Kontrollgruppe beim SARA Score sowie der präataktischen Gruppe beim SARA Score und INAS Count in dieser Arbeit sowie unter Berücksichtigung der berichteten Studie von Jacobi et al. (Jacobi et al., 2023), besteht also die Möglichkeit, dass insbesondere in der präataktischen Gruppe die longitudinale Progression mittels der linearen Regression nicht hinreichend dargestellt werden kann. Weitere Studien, die den Krankheitsverlauf anhand der Bewegungsanalyse mit polyphasischen Modellen darstellen, sind daher für die weitere Forschung von Bedeutung.

Mittels des Friedman-Tests in Kombination mit dem Wilcoxon-Test zeigte sich bei den gesunden Kontrollproband:innen lediglich beim SARA eine knapp nicht-signifikante Zunahme des SARA Scores ($p=0,059$, $r=0,95$) zwischen der 2. und 3. Untersuchung.

Bei den präataktischen Proband:innen konnten ebenfalls nur beim SARA signifikante Unterschiede gezeigt werden. Die präataktischen Proband:innen zeigten beim SARA bereits zwischen der 1. und 2. Untersuchung ($p=0,032$, $r=0,62$) einen signifikanten Anstieg sowie zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,020$, $r=0,57$), der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,004$, $r=0,69$), der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,016$, $r=0,69$), der 1. und 6. Untersuchung ($p=0,012$, $r=0,83$), der 2. und 6. Untersuchung ($p=0,042$, $r=0,91$), der 3. und 6. Untersuchung ($p=0,012$, $r=0,84$), der 4. und 6. Untersuchung ($p=0,017$, $r=0,80$) und ein knapp nicht-signifikantes Ergebnis ($p=0,058$, $r=0,51$) zwischen der 5. und 6. Untersuchung.

Die ataktischen Proband:innen zeigten bei den neurologischen Skalen keine signifikanten Unterschiede.

Es lassen sich also in den präataktischen Proband:innen intraindividuell bei nahezu jeder Untersuchung signifikante Veränderungen und somit die fortschreitenden motorischen Veränderungen der SCAs mittels des SARA Scores darstellen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studie von Schmitz-Hübsch et al. überein (Schmitz-Hübsch et al., 2010). Im Gegensatz zu den

Resultaten der vorliegenden Arbeit, konnten Jacobi et al. in ihrer Studie von 2020 bei Proband:innen mit den Mutationen von SCA 1, 2 und 3 eine Verschlechterung der Werte des SARA Scores und des INAS Counts feststellen, während die Werte der Nicht-Mutationsträger:innen sich über die Zeit nicht veränderten (Jacobi et al., 2020).

Es stellt sich bei den Ergebnissen dieser Arbeit die Frage, warum auch bei der gesunden Kontrollgruppe ein Anstieg der Mittelwerte zu verzeichnen war. Ein möglicher Grund wäre die Zunahme des Alters in dem langen Erhebungszeitraum von mehreren Jahren. Ein weiterer Erklärungsansatz für den SARA Score wäre, dass die Proband:innen sich an die Konditionen der Untersuchung und das Versuchslabor gewöhnt haben und somit die Motivation für die bestmögliche Ausführung der einzelnen Versuche gesunken sein könnte. Die Auswertung des INAS Counts und des 9HPT durch den Friedman-Test in Kombination mit dem Wilcoxon-Test zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

In dieser Arbeit kann der 9HPT-Test bei der 1. Untersuchung mit dem Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe zeigen. Auch die lineare Regression und die Auswertung des Friedman-Tests in Kombination mit dem Wilcoxon-Test ergaben keine signifikanten Resultate. Der 9HPT-Test erlaubt daher in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen der gesunden Kontrollgruppe, der präataktischen und der ataktischen Gruppe und eignet sich zudem nicht für eine Darstellung der longitudinalen Progression. Andere Forschungsergebnissen konnten eine longitudinale Progression über die Zeit darstellen und wiesen eine Abnahme des SCAFI um 0,30 Punkte pro Jahr bei Proband:innen mit SCA 3 in einer zweijährigen longitudinalen Kohortenstudie in China nach (Peng et al., 2022). Eine mögliche Ursache dafür, dass in dieser Arbeit keine signifikante Darstellung des Krankheitsverlaufs möglich war, sind die fehlenden Werte von 9HPT bei der 1. und der 2. Untersuchung. So waren bei einer Anzahl von 37 Proband:innen bei der 1. Untersuchung zwölf Werte vorhanden und bei der 2. Untersuchung lediglich zehn Werte. Grund dafür ist die

Tatsache, dass die Erfassung des SCAFI erst im Verlauf der Studie ergänzt wurde.

Zusammenfassend war anhand des SARA Scores also eine detaillierte Darstellung des Krankheitsverlaufs für die präataktische Gruppe und die ataktische Gruppe möglich sowie auch auf intraindividuelle Ebene für die präataktischen Proband:innen. Aufgrund des niedrigen R^2 der linearen Regression des SARA Scores (KG, PG) und des INAS Counts (PG) sowie der Forschungsergebnisse von Jacobi et al. (Jacobi et al., 2023), besteht die Möglichkeit, dass der Krankheitsverlauf durch ein polyphasisches Modell besser dargestellt werden kann. Da aber eine Unterscheidung der präataktischen Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe anhand der neurologischen Skalen bei der 1. Untersuchung nicht möglich war, besteht ebenso die Möglichkeit, dass die neurologischen Skalen die präataktische longitudinale Progression nicht so sensibel erfassen können wie eine Bewegungsanalyse.

4.1.2 Diskussion der Romberg-Versuche

Die Fähigkeit des Menschen, das Gleichgewicht zu halten, setzt sich aus dem Zusammenspiel von drei Komponenten zusammen: der Tiefensensibilität (Propriozeption), dem visuellen System und dem vestibulären System. Der Ausfall einer dieser Mechanismen kann bei gesunden Menschen durch die anderen beiden Anteile kompensiert werden, ein Ausfall von mindestens zwei Systemen führt zu einer Beeinträchtigung der Balancefähigkeit. Bei Patient:innen mit zerebellärer Ataxie führt der Romberg-Versuch in der Regel bereits mit offenen Augen zu einem instabilen Standbild (Zhang et al., 2021). Die Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen ist daher bereits eine schwierigere Aufgabe, die Durchführung des Romberg-Versuchs auf einer Weichbodenmatte, bzw. mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte stellt aufgrund der Komplexität eine zunehmende Herausforderung für die Patient:innen dar (Ilg et al., 2016).

In dieser Arbeit zeigte der Kruskal-Wallis-Test bei der 1. Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der

ataktischen Gruppe bei RB ($p=0,000$, $r=0,82$), RBC ($p=0,000$, $r=0,84$), RBM ($p=0,000$, $r=0,84$) und RBCM ($p=0,000$, $r=0,82$) sowie zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe bei RB ($p=0,007$, $r=0,57$), RBC ($p=0,008$, $r=0,59$), RBM ($p=0,001$, $r=0,65$) und RBCM ($p=0,002$, $r=0,67$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe bei RB ($p=0,029$, $r=0,48$), RBC ($p=0,008$, $r=0,59$) und RBCM ($p=0,042$, $r=0,47$). Hierbei zeigte die gesunde Kontrollgruppe jeweils die niedrigsten Mediane, gefolgt von der präataktischen und der ataktischen Gruppe in aufsteigender Reihenfolge.

Diese Ergebnisse passen zu den Resultaten von Ilg et al., bei denen ebenfalls eine erhöhte Körperschwankung bei präataktischen und ataktischen Proband:innen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe in den Versuchen RB, RBC und RBCM sichtbar wurde (Ilg et al., 2016).

Im Vergleich dazu zeigten in dieser Arbeit die neurologischen Skalen SARA, INAS und 9HPT bei der 1. Untersuchung keine signifikante Unterscheidung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe und ließen eine solche Differenzierung somit nicht zu. Die Unterscheidung zwischen der präataktischen Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe in der 1. Untersuchung war daher einzig durch die Bewegungsanalyse möglich.

In anderen Studien konnte ebenfalls belegt werden, dass mit der Bewegungsanalyse eine präzisere Darstellung der motorischen Veränderungen im frühen Stadium der Krankheit möglich war, als mit dem SARA Score (Shirai et al., 2019, Ilg et al., 2016, Storey, 2013). Das Gleiche gilt für bildgebende Verfahren bei Patient:innen mit SCA 1, 3 und 6 (Reetz et al., 2013).

Die lineare Regression der gesunden Kontrollgruppe zeigte in den Romberg-Versuchen RB, RBC, RBM und RBCM keine signifikanten Resultate.

In der präataktischen Gruppe zeigten nur die linearen Regressionen von RB ($p=0,018$, $f=0,27$) und RBCM ($p=0,009$, $f=0,30$) signifikante Ergebnisse.

Der Median bei der 1. Untersuchung war bei RB (8,20 mm, IQR=2,53 mm) deutlich geringer als bei RBCM (26,59 mm, IQR=10,55 mm) und auch die Steigung der linearen Regression zeigte sich bei RB (0,63) deutlich geringer als bei RBCM (2,88).

In der ataktischen Gruppe zeigten die linearen Regressionen des RB ($p=0,013$, $f=0,47$), RBC ($p=0,006$, $f=0,54$), RBM ($p=0,004$, $f=0,56$) und RBCM ($p=0,038$, $f=0,40$) signifikante Resultate. Die Mediane zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung zeigten den geringsten Wert bei RB (12,49 mm, IQR=5,96 mm), gefolgt von RBM (21,29 mm, IQR=6,62 mm), RBC (25,34 mm, IQR=13,55 mm) und RBCM (47,68 mm, IQR=28,19 mm) in aufsteigender Reihenfolge. Die Steigung der linearen Regression zeigte den niedrigsten Wert bei RB (1,59), gefolgt von RBC (4,51), RBM (5,95) und RBCM (7,70) in aufsteigender Reihenfolge. Es zeigten sich also mit zunehmender Komplexität in der Durchführung der Versuche (mit geschlossenen Augen, auf einer Weichbodenmatte oder mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte), sowohl ansteigende Mediane bei der 1. Untersuchung, als auch eine zunehmende Steigung der linearen Regression. Die Zunahme der Körperschwankung bei Steigerung der motorischen Komplexität der Romberg-Versuche decken sich mit den Forschungsergebnissen von Ilg et al.. Im frühataktischen Stadium besteht daher die Chance, durch solche komplexen Bewegungsabläufe motorische Veränderungen im Bewegungsmuster bereits früher zu detektieren (Ilg et al., 2016).

Im Vergleich der präataktischen Gruppe mit der ataktischen Gruppe zeigten sich bei RB und RBCM außerdem deutlich höhere Werte der ataktischen Gruppe bezüglich der Mediane der 1. Untersuchung und der Steigung der linearen Regression.

RBC und RBM zeigten jeweils nur in der ataktischen Gruppe signifikante Resultate. RBC zeigte einen höheren Ausgangswert bei der linearen Regression, aber eine geringere Steigung im Verlauf als RBM. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die 7. Untersuchung bei RB, RBC, RBM und RBCM nur aus einem Wert besteht. Eine umfassende Beurteilung, welche der Aufgaben eine größere Herausforderung darstellt, ist aufgrund dieser Datenlage daher nicht möglich.

Das R^2 der linearen Regressionen lag in der präataktischen Gruppe bei RB nur bei 0,07 und bei RBCM nur bei 0,08. In der ataktischen Gruppe lag es bei RB bei 0,18, bei RBC bei 0,23, bei RBM bei 0,24 und bei RBCM bei 0,14. Auch hier besteht also, wie in der Diskussion der neurologischen Skalen, die in *Kapitel 4.1.1* aufgeführt ist, die Möglichkeit, dass die longitudinale Progression der Romberg-

Versuche insbesondere der präataktischen Gruppe durch ein polyphasisches Modell präziser abgebildet werden könnte.

Bei Durchführung des Friedman-Tests mit anschließender Durchführung des Wilcoxon-Tests ergaben sich bei den gesunden Kontrollproband:innen eine signifikante Zunahme bei RBC zwischen der 1. und 2. Untersuchung ($p=0,028$, $r=0,90$) sowie eine signifikante Abnahme bei RBCM zwischen der 1. und 2. Untersuchung ($p=0,046$, $r=0,81$) sowie der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,046$, $r=0,81$).

Bei den präataktischen Proband:innen zeigten sich signifikante Zunahmen der Körperschwankung für RB und RBCM. Die Durchführung des RB ergab eine signifikante Zunahme der Körperschwankung zwischen der 3. und 4. Untersuchung ($p=0,023$, $r=0,63$) sowie eine knapp nicht-signifikante Zunahme zwischen der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,056$, $r=0,51$). Zudem zeigte sich eine knapp nicht-signifikante Zunahme der Körperschwankung bei Durchführung des Romberg-Versuchs mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte (RBCM) zwischen der 2. und 3. Untersuchung ($p=0,050$, $r=0,69$).

Bei den ataktischen Proband:innen waren keine signifikanten Änderungen ersichtlich.

Vergleicht man die Resultate mit dem SARA Score zeigt sich anhand der signifikanten Unterschiede eine deutlich detailliertere Darstellung der longitudinalen Progression mittels des SARA Scores.

Bezüglich der signifikanten Änderungen der Körperschwankung in der gesunden Kontrollgruppe bei RBC und RBCM zeigten sich signifikante Änderungen bei RBC und RBCM auf individueller Ebene, während die lineare Regression keine signifikanten Resultate erbrachte. Es handelte sich bei den signifikanten Änderungen aber bei RBC um eine Zunahme, bei RBCM um eine Abnahme der Körperschwankung, während der SARA Score der gesunden Kontrollgruppe eine leichte Zunahme verzeichnete. Die Abnahme der Körperschwankung ist möglicherweise durch eine Lernerfahrung in den motorischen Übungen im Verlauf der Untersuchungen erklärbar.

Bezüglich der fehlenden signifikanten Resultate der ataktischen Proband:innen ist zu beachten, dass die Zunahme der Komplexität der Versuche in dieser

Gruppe limitiert ist. So können stark ataktische Proband:innen die komplexeren Romberg-Versuche aufgrund der Progredienz der Erkrankung nicht mehr adäquat ausführen, während sie mittels des SARA Scores noch differenzierter dargestellt werden können.

Zusammenfassend war anhand der Romberg-Versuche bei der Baseline-Untersuchung eine Unterscheidung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe bei RB, RBC und RBCM möglich, die durch die neurologischen Skalen nicht nachweisbar war. Die Darstellung der longitudinalen Progression per linearer Regression ist in der präataktischen Gruppe bei RB und RBCM möglich, in der ataktischen bei RB, RBC, RBM und RBCM. Allerdings liegt das R^2 der linearen Regression bei RB und RBCM in beiden Gruppen $< 0,20$. Eine Verlaufsdarstellung auf individueller Ebene bei den präataktischen Proband:innen ist bei RB und RBCM möglich. Verglichen mit dem SARA Score ist die Verlaufsdarstellung auf individueller Ebene mit dem SARA Score aber präziser möglich.

4.1.3 Diskussion der Seiltänzerang-Versuche

Der Seiltänzerang erfordert den Einsatz und die komplexe zeitliche und motorische Koordination vieler einzelner Muskeln sowie ein hohes Maß an Balancefähigkeit und Haltungskontrolle. Er wird als einer der sensitivsten Tests zur Prüfung des ataktischen Gangbilds gewertet (Cabarau et al., 2023).

Die Analyse der Seiltänzerang-Versuche zeigte in dieser Arbeit eine größere Variabilität als die Auswertung der Romberg-Versuche.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test konnten bei der 1. Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der ataktischen Gruppe bei TDSTT.CV ($p=0,000$, $r=0,84$) und TDMSTT.CV ($p=0,000$, $r=0,84$) gezeigt werden. Zwischen der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede bei TDSTT.CV ($p=0,001$, $r=0,67$) und TDMSTT.CV ($p=0,000$, $r=0,75$). Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe war sowohl bei TDSTT.CV ($p=0,085$) als auch bei TDMSTT.CV ($p=0,388$) keine signifikante Differenzierung möglich. Die Analyse

von TDSTL.CV, TDMSTL.CV, TDSway und TDMSway mit dem Kruskal-Wallis-Test erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Bei TDSTT.CV und TDMSTT.CV zeigte die gesunde Kontrollgruppe die niedrigsten Werte, gefolgt von der präataktischen Gruppe und der ataktischen Gruppe in aufsteigender Reihenfolge.

Ilg et al. stellten 2016 ebenfalls bei den präataktischen und ataktischen Proband:innen im Seiltänzerengang auf hartem und auf weichem Untergrund im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Variabilität der Schrittzkluszeit fest. Zudem konnte bei Ilg et al. aber auch eine signifikant erhöhte Schrittlängenvariabilität festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Resultaten dieser Arbeit war dort darüber hinaus eine Differenzierung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den präataktischen Proband:innen anhand der Schrittzkluszeitvariabilität und der Schrittlängenvariabilität des Seiltänzerengangs auf harten und weichem Untergrund möglich. Gleiches gilt für die Differenzierung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und einer Untergruppe an Proband:innen, die einen SARA Score von < 1 und in den Kategorien *Posture&Gait* des SARA Scores (Summenscore der Kategorien *Gait*, *Stance* und *Sitting*) 0 Punkte aufzeigten (Ilg et al., 2016).

Auch in anderen Studien konnte eine Unterscheidung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und präataktischen Proband:innen anhand des Seiltänzerengangs gezeigt werden. So wiesen Velázquez-Pérez et al. in einer Studie nach, dass präataktische Proband:innen mit SCA 2 im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beim Seiltänzerengang eine verstärkte Bewegung des Rumpfes im Lumbal- und Sternumbereich sowie einen erhöhten Bewegungsradius der Arme aufwiesen. Diese Bewegungsanalyse wurden mit tragbaren Trägheitssensoren durchgeführt (Velázquez-Pérez et al., 2021).

Bei der linearen Regression zeigten sich signifikante Resultate bei der gesunden Kontrollgruppe bei den linearen Regressionen bei TDSTT.CV ($p=0,008$, $f=0,46$) und TDMSTT.CV ($p=0,004$, $f=0,52$).

Der Median bei der 1. Untersuchung war bei TDSTT.CV mit 0,01 (IQR=0,01) niedriger als bei TDMSTT.CV mit 0,03 (IQR=0,02). Die Steigung zeigte sich bei TDSTT.CV mit 0,004 ebenfalls niedriger als bei TDMSTT.CV mit 0,01.

Bei der präataktischen Gruppe waren signifikante Resultate bei den linearen Regressionen von TDSTT.CV ($p=0,011$, $f=0,27$), TDMSTT.CV ($p=0,000$, $f=0,55$), TDMSTL.CV ($p=0,000$, $f=0,40$), TDSway ($p=0,041$, $f=0,23$) und TDMSway ($p=0,015$, $f=0,27$) ersichtlich.

Bei der präataktischen Gruppe zeigte sich der Median bei der 1. Untersuchung bei TDSTT.CV mit 0,02 (IQR=0,02) niedriger als bei TDMSTT.CV mit 0,04 (IQR=0,07). Die Steigung zeigte sich bei TDSTT.CV mit 0,01 ebenfalls niedriger als bei TDMSTT.CV mit 0,05. Bei der Variabilität der Schrittzkluszeit zeigte sich also eine Zunahme der Werte bei Zunahme der Komplexität (Durchführung auf einer Weichbodenmatte) zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung und bei der longitudinalen Progression.

Bei TDMSTL.CV zeigte lediglich die präataktische Gruppe eine signifikante lineare Regression ($p=0,000$, $f=0,40$) mit einem Median von 0,06 (IQR=0,05) und einer Steigung von 0,09. Im Gegensatz zu den Resultaten dieser Arbeit konnten Ilg et al. eine Zunahme der Schrittlängenvariabilität bei präataktischen Mutationsträger:innen bei Durchführung des Seiltänzergangs auf einer Weichbodenmatte verglichen mit der Durchführung auf hartem Untergrund zeigen (Ilg et al., 2016).

Bei TDSway zeigte die präataktische Gruppe mit einem Median von 0,02 mm (IQR=0,02 mm) einen niedrigeren Wert als TDMSway mit einem Median von 0,03 mm (IQR=0,07 mm). Die Steigung der linearen Regression war allerdings bei TDMSway mit 0,13 geringer als bei TDSway mit 0,17. Die Auswertung der Körperschwankungen beim Seiltänzergang zeigte also nur bei der 1. Untersuchung eine Zunahme der Körperschwankung bei Zunahme der Komplexität und nicht in der longitudinalen Progression.

Die ataktische Gruppe zeigte keine signifikanten Resultate.

Im Vergleich der Gruppen zeigte die gesunde Kontrollgruppe bei TDSTT.CV verglichen mit TDMSTT.CV bei der 1. Untersuchung einen niedrigeren Median und eine geringere Steigung als die präataktische Gruppe.

Das R^2 lag in der gesunden Kontrollgruppe bei TDSTT.CV bei 0,18 und bei TDMSTT.CV bei 0,23. In der präataktischen Gruppe zeigten sich allerdings bei TDSTT.CV mit 0,07, bei TDMSTL.CV mit 0,14, bei TDSway mit 0,05 sowie bei TDMSway mit 0,07 sehr niedrige Werte. Lediglich bei TDMSTT.CV zeigte sich ein Wert von 0,23.

Auch hier stellt sich also, wie auch bei den neurologischen Skalen, die in *Kapitel 4.1.1* besprochen werden, die Frage, ob ein polyphasisches Modell insbesondere bei der präataktischen Gruppe eine präzisere Verlaufsdarstellung abbilden könnte.

Der Friedman-Test mit anschließendem Wilcoxon-Test zeigte bei der gesunden Kontrollgruppe keine signifikanten Resultate.

In der präataktischen Gruppe waren signifikante Zunahmen der Variabilität der Schrittzkluszeit bei TDMSTT.CV zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,007$, $r=0,65$), der 1. und 4. Untersuchung ($p=0,035$, $r=0,56$), der 1. und 5. Untersuchung ($p=0,034$, $r=0,43$), der 2. und 3. Untersuchung ($p=0,021$, $r=0,70$) sowie der 2. und 4. Untersuchung ($p=0,017$, $r=0,84$) ersichtlich.

Außerdem zeigte die präataktische Gruppe eine signifikante Zunahme der Schrittlängenvariabilität bei TDSTL.CV zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,007$, $r=0,65$) und bei TDMSTL.CV zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,009$, $r=0,64$) sowie eine knapp nicht-signifikante Zunahme zwischen der 2. und 3. Untersuchung ($p=0,050$, $r=0,59$). Zudem wies die präataktische Gruppe bei TDMSway signifikante Unterschiede zwischen der 1. und 3. Untersuchung ($p=0,028$, $r=0,53$) sowie der 2. und 3. Untersuchung ($p=0,016$, $r=0,72$) auf.

In der ataktischen Gruppe waren beim Wilcoxon-Test keine signifikanten Resultate ersichtlich.

In dieser Arbeit war mit den Seiltänzerang-Versuchen eine detailliertere Darstellung der intraindividuellen longitudinalen Progression in der präataktischen Gruppe möglich als durch die Romberg-Versuche. Verglichen mit der intraindividuellen longitudinalen Progression des SARA Scores der präataktischen Gruppe zeigte sich aber eine weniger detaillierte Verlaufsdarstellung.

Bezüglich der fehlenden signifikanten Resultate der ataktischen Gruppe ist, wie auch bei den Romberg-Versuchen, zu bedenken, dass die Komplexität der Aufgabe mit fortschreitender Erkrankung eine zunehmende Herausforderung darstellt und die Erfassung von Daten in dieser Gruppe daher begrenzt ist.

Zusammenfassend zeigte sich, dass der Seiltänzerengang dazu geeignet ist, die Veränderung des Bewegungsmusters der präataktischen Gruppe darzustellen, die Veränderung des Bewegungsmusters der ataktischen Gruppe in dieser Arbeit aber nicht ausreichend abbildet. Eine Unterscheidung zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der präataktischen Gruppe zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung war mit dem Seiltänzerengang nicht möglich.

4.1.4 Diskussion der Korrelationen

Zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung bestand bei der präataktischen Gruppe jeweils eine signifikante negative Korrelation zwischen RB ($p=0,004$, $r=-0,63$), RBC ($p=0,003$, $r=-0,64$), RBM ($p=0,020$, $r=-0,53$) sowie RBCM ($p=0,022$, $r=-0,52$) und den Jahren bis zum EDO. Außerdem war eine signifikante negative Korrelation zwischen TDSTT.CV ($p=0,019$, $r=-0,53$), TDMSTT.CV ($p=0,041$, $r=-0,47$), TDMSTL.CV ($p=0,037$, $r=-0,48$), TDMSway ($p=0,017$, $r=-0,54$) sowie eine knapp nicht signifikante negative Korrelation zwischen TDSway ($p=0,054$, $r=-0,45$) und den Jahren bis zum EDO ersichtlich.

Mit Näherrücken der Manifestation der Erkrankung zeigte sich beim SARA Score, bei TDSTT.CV und bei TDMSway eine Zunahme der Stärke der negativen Korrelation. Auch bei RB, RBC, RBM und RBCM zeigte sich vorwiegend diese Entwicklung. Dies spricht dafür, dass das Näherrücken des Krankheitsbeginns mit zunehmenden motorischen Veränderungen einhergeht.

Bei Ilg et al. konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen der Schrittlängenvariabilität auf einer Weichbodenmatte und den Jahren bis zum EDO in der präataktischen Gruppe gezeigt werden. Der EDO wurde dabei mit dem gleichen Modell wie in dieser Arbeit berechnet. In der gleichen Studie von Ilg et al. konnte zudem gezeigt werden, dass komplexe motorische Aufgaben, wie die Durchführung der Bewegungsabläufe auf einer Weichbodenmatte, verglichen mit der Durchführung auf hartem Untergrund mit zunehmender Nähe

zum EDO zu einem stärkeren Körperschwanken bzw. zu einer ausgeprägteren Schrittlängenvariabilität führen, als das bei der Durchführung auf hartem Untergrund der Fall war (Ilg et al., 2016).

4.2 Limitationen und Stärken der Studie

Bei abschließender Betrachtung der durchgeführten Studie ist als größte Limitation die Anzahl an Proband:innen mit unterschiedlichen Studieneintritten bezüglich des jeweiligen Krankheitsausbruchs und die Schwierigkeit der lückenlosen kontinuierlichen Erhebung der Bewegungsdaten über Jahre hinweg in einem regelmäßigen Abstand zu nennen.

Die Ursache hierfür liegt vor allem darin begründet, dass bei dieser seltenen Erkrankung eine Rekrutierung von Proband:innen aus ganz Deutschland notwendig war. Der zeitliche Aufwand der Proband:innen für einen einzelnen Erhebungstermin war also mitunter enorm und eine Reise nach Tübingen musste mit dem Arbeits- und Familienleben abgestimmt werden. Dies stellte ein Hindernis für eine regelmäßige Studienteilnahme dar.

Eine weitere Limitation der Studie besteht darin, dass in der Gruppe der Studienteilnehmer:innen vier unterschiedliche SCA-Subtypen eingeschlossen wurden, die mitunter verschiedene Frühsymptome aufweisen. Diese Limitation wurde bereits in einer anderen Studie bei Patient:innen mit SCA festgestellt (Ilg et al., 2016). Da 66,67% der Ataxie-Patient:innen als erstes Symptom Gangunsicherheiten aufweisen (Dürr, 2010) und die SCAs 1, 2, 3 und 6 auf dem gleichen Pathomechanismus von vermehrten CAG-Triplett-Wiederholungen beruhen, wurden die genannten SCAs für diese Studie dennoch zusammengefasst.

Des Weiteren konnten Faktoren, die den Krankheitsprogress beeinflussen, wie beispielsweise sportliche Freizeitaktivitäten und der Beruf bzw. die Berufstätigkeit der einzelnen Proband:innen, aufgrund der geringen Anzahl an Proband:innen nicht berücksichtigt werden. Eine Person der Gruppe der präataktischen Proband:innen engagierte sich beispielsweise, solange es das Krankheitsbild zuließ, intensiv in einem Fußballverein. Dabei wurde durch tägliches Training die

Balance, Kraft, Ausdauer und Koordination der Proband:innen geschult, was einen starken Einfluss auf den Krankheitsprogress zeigen kann.

Zu den Stärken der Studie zählen der lange Beobachtungszeitraum mit *Follow-up* Untersuchungen über bis zu sieben Jahre hinweg. Zudem wurde das Bewegungsprotokoll, das in den einzelnen *Follow-up* Untersuchungen durchgeführt wurde, bereits in der Studie von Ilg et al. geprüft (Ilg et al., 2016). Es handelte sich bei diesem Bewegungsprotokoll um einen standardisierten Bewegungsablauf, der unter kontrollierten Laborbedingungen erhoben wurde, sodass die *Follow-up* Untersuchungen gut miteinander verglichen werden konnten, wobei lediglich Momentaufnahmen im klinischen Setting und nicht im häuslichen Umfeld der Proband:innen erfasst wurden.

Die Effekte, die trotz der geringen Anzahl an Proband:innen beobachtet werden konnten, könnten, wenn sie in einer so kleinen Population auftreten, von besonderer Relevanz sein.

4.3 Ausblick

In dieser Studie nahmen Proband:innen mit den SCAs 1, 2, 3 und 6 über mehrere Jahre hinweg an regelmäßigen Untersuchungen teil. Bei ihnen wurde eine standardisierte Bewegungsanalyse unter Laborbedingungen durchgeführt. Außerdem wurden die neurologischen Skalen SARA, INAS und SCAFI erhoben. Um einen umfassenderen Eindruck von den individuellen Bewegungseinschränkungen der Proband:innen zu erhalten, werden statt dem statischen 3D Motion Capture System zunehmend auch portable Bewegungssensoren verwendet (Shirai et al., 2015, Van de Warrenburg et al., 2005, Velázquez-Pérez et al., 2021). Diese Form der Erhebung ermöglicht eine Aufnahme im persönlichen und häuslichen Umfeld der Proband:innen und setzt die Bewegungseinschränkungen in Bezug zu den jeweiligen individuellen Erfordernissen. Ein weiterer Vorteil dieser portablen Systeme besteht darin, dass sie den Proband:innen nach entsprechender Schulung zugeschickt werden können, was einen geringeren Reiseaufwand für die einzelnen Proband:innen bedeuten würde und niederschwelliger eine Studienteilnahme ermöglichen

könnte. Dies ermöglicht die Erfassung eines größeren Datensatzes von Gang- und Standparametern.

Weitere Studien mit einer Kombination aus der statischen und der portablen Methode könnten die jeweiligen Vorteile nutzen und ein umfänglicheres Bild der individuellen Bewegungseinschränkungen generieren.

Ein anderer Ansatz zur weiteren Forschung besteht darin, die Bewegungsanalyse für einzelne SCAs spezifisch auszuwerten, da diese initial mitunter verschiedene Symptome aufweisen. Hierfür wäre ebenfalls eine zusätzliche Erfassung von Gang- und Standparametern mit portablen Messsystemen zur Erhebung eines größeren Datensatzes sinnvoll.

Für die Verwendung der quantitativen Bewegungsanalyse als *performance outcome* wird es in Zukunft zudem wichtig sein, exakte *Cut-off*-Werte zu definieren, die eine Verbesserung der Symptomatik besonders im präataktischen Bereich belegen können. Dafür ist es sinnvoll, weitere Studien durchzuführen, um die natürliche motorische longitudinale Progression der präataktischen und ataktischen Patient:innen noch genauer zu erforschen und die Definition solcher *Cut-off* Werte zu ermöglichen.

Eine weitere Entwicklung hinsichtlich des SARA Scores ist die App *SARA home*. Sie ermöglicht Patient:innen mit Ataxie mit Hilfe einer Videoanleitung einen modifizierten SARA Score eigenständig von zu Hause aus zu erheben. Der Vorteil besteht darin, dass keine kosten- und zeitintensiven Fahrten für die Erhebung des SARA Scores erforderlich sind und auch tägliche Fluktuationen des SARA Scores erfasst werden können. Zu Zeiten der COVID-Pandemie bot die Möglichkeit einer Erfassung zu Hause zusätzlich den Schutz vor einer potenziellen Ansteckung. In dem modifizierten SARA Score werden neben den *Items Gait* und *Stance*, auch die *Items Fast alternating hand movements*, *Nose-finger Test* und *Speech disturbance* erfasst. Im Gegensatz zum SARA Score zeigen bereits 28 Punkte die schwerste Form der Ataxie an. Der Score von *SARA home* zeigt eine hohe Korrelation mit dem SARA Score (Grobe-Einsler et al., 2021).

Um die aktuelle Entwicklung zielgerichteter molekularer Behandlungsansätze für spezifische Formen von SCAs zu unterstützen und zu erleichtern, wurde 2021

die *Ataxia Global Initiative (AGI)* gegründet. Es handelt sich dabei um eine weltweite Forschungsplattform, die Forschende, Ärzt:innen, aber auch Vertreter:innen von Patient:innen und Industrieunternehmen mit einander verknüpft. Die Implementierung dieser Institution trägt über eine Zentralisierung der Forschungsergebnisse, verbesserte Kommunikationswege und die Integration der Bedürfnisse der Patient:innen zu einer Verbesserung der ataxiespezifischen Forschung bei.

5 Zusammenfassung

Bei den spinocerebellären Ataxien (SCAs) 1, 2, 3 und 6 handelt es sich um seltene, autosomal-dominant vererbte, progressiv-degenerative Erkrankungen. Bei zwei Dritteln aller Menschen mit SCA treten Gangprobleme als erstes Symptom der Erkrankung auf. Gangprobleme und Gleichgewichtsstörungen werden von Menschen mit SCA als größte Einschränkung im Alltag wahrgenommen.

Es wird davon ausgegangen, dass sich ataxiespezifische Veränderungen der Motorik bereits Jahre vor der Manifestation der Ataxie entwickeln. Zum Zeitpunkt der Manifestation ist auf pathophysiologischer Ebene bereits ein irreversibler Neuronenverlust eingetreten. Daher bietet das Zeitfenster vor der Manifestation der Ataxie die Chance, durch den Einsatz von *disease-modifying drugs* den irreversiblen Neuronenverlust und die weitere Progression der Erkrankung zu verhindern. In präklinischen Studien konnten mit *disease-modifying drugs* bereits erste Erfolge erzielt werden. Verschiedene klinische Studien bezüglich dieser Thematik befinden sich in der Vorbereitung.

Grundlegend für die Entwicklung und Beurteilung des Therapieerfolgs der *disease-modifying drugs* ist die Identifizierung von Biomarkern zur objektiven Erfassung des Krankheitsverlaufs sowie von *performance outcomes* (PerfO) zur Erfassung von Aspekten, die für Personen mit SCA im Alltag relevant und bedeutungsvoll sind. Diese Alltagsrelevanz wird von der U.S. Food and Drug Administration für die Zulassung der PerfO gefordert. Bewegungsparameter erfüllen diese Anforderung, da sie motorischen Veränderungen erfassen, die von Menschen mit SCA als größte Alltagseinschränkung gewertet werden. Um

Bewegungsparameter als PerfO verwenden zu können, ist die Kenntnis der natürlichen motorischen präataktischen und ataktischen longitudinalen Progression der SCAs 1, 2, 3 und 6 erforderlich.

In dieser Arbeit wurde daher eine standardisierte Bewegungsanalyse komplexer Gang- und Standübungen mit dem 3D Motion Capture System von VICON bei präataktischen und ataktischen Proband:innen über mehrere Jahre hinweg durchgeführt, mit gesunden Kontrollproband:innen verglichen und statistisch ausgewertet. Präataktische Proband:innen wurden als SCA-Mutationsträger:innen mit einem Score der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) < 3 definiert. Neben dem SARA erfolgte zusätzlich die Erfassung der neurologischen Skalen *Inventory of Non-Ataxia Signs* (INAS) und *Spinocerebellar ataxia Functional Index* (SCAFI). Sowohl die Gang- und Standparameter als auch die neurologischen Skalen wurden auf Korrelation mit dem erwarteten Erkrankungsbeginn (EDO) überprüft. Der EDO wurde nach dem Modell von Tezenas du Montcel et al. basierend auf der individuellen Anzahl an CAG-Triplett-Wiederholungen und dem SCA-Genotyp berechnet.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass motorische Veränderungen bei präataktischen Proband:innen besonders bei der Durchführung komplexer Gang- und Standübungen detektierbar werden. Daher wurden die Gang- und Standübungen in steigender Komplexität auf hartem Untergrund, mit geschlossenen Augen, auf einer Weichbodenmatte und mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte, durchgeführt.

Bei der Baseline-Untersuchung konnte die präataktische Gruppe von der gesunden Kontrollgruppe beim Romberg-Versuch, beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen und beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte unterschieden werden. Diese Unterscheidung zwischen den präataktischen Proband:innen und der gesunden Kontrollgruppe bei der Baseline-Untersuchung war durch den SARA, INAS und SCAFI nicht möglich. Dies spricht für eine niedrigere Sensitivität des SARA Scores im präataktischen Stadium und bestärkt die Notwendigkeit, PerfO für die präzisere Erfassung der motorischen longitudinalen Progression im präataktischen Stadium zu entwickeln.

Zudem war in der präataktischen und der ataktischen Gruppe eine signifikante Erhöhung der Körperschwankung bei steigender Komplexität der einzelnen Romberg-Versuche (Romberg-Versuch, Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen, Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte und Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte) ersichtlich. Die signifikante Erhöhung der Körperschwankung bei steigender Komplexität zeigte sich ebenfalls für die Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerengang auf hartem Untergrund und auf einer Weichbodenmatte. Dies zeigt, dass in Koordination, Haltung und Balance herausfordernde Bewegungen zu ausgeprägteren motorischen Veränderungen führen. Es eröffnet die Chance, minimale Bewegungsveränderungen im präataktischen Stadium durch komplexe Bewegungsabläufe sensitiver zu quantifizieren.

Für die Erfassung der motorischen longitudinalen Progression im präataktischen und ataktischen Stadium über mehrere Jahre wurde das Modell der linearen Regression verwendet. Anhand dieses Modells war in der präataktischen Gruppe die Darstellung der motorischen longitudinalen Progression beim Romberg-Versuch, beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte, bei der Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerengang auf hartem Untergrund und auf einer Weichbodenmatte, bei der Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerengang auf einer Weichbodenmatte sowie bei der Körperschwankung beim Seiltänzerengang auf hartem Untergrund und auf einer Weichbodenmatte möglich. In der ataktischen Gruppe war dies beim Romberg-Versuch, beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen, beim Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte sowie beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte möglich.

Auf individueller Ebene konnten bei der präataktischen Gruppe signifikante Änderungen der longitudinalen Progression der Untersuchungen beim Romberg-Versuch, beim Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte, bei der Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerengang auf einer Weichbodenmatte, bei der Variabilität der Schrittlänge beim Seiltänzerengang auf hartem Untergrund und auf einer Weichbodenmatte sowie bei der Körperschwankung beim Seiltänzerengang auf einer Weichbodenmatte

festgestellt werden. In der ataktischen Gruppe konnte die Änderung der motorischen longitudinalen Progression auf individueller Ebene nicht dargestellt werden.

Durch die Romberg-Versuche und den Seiltänzerengang war also die Quantifizierung von motorischen Änderungen für die präataktische und ataktische Gruppe sowie für die einzelnen Individuen der präataktischen Gruppe möglich.

Zudem konnte bei der präataktischen Gruppe in den meisten Fällen eine signifikante negative Korrelation zwischen den Jahren bis zum EDO und dem SARA Score, dem Romberg-Versuch, dem Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen, dem Romberg-Versuch auf einer Weichbodenmatte und dem Romberg-Versuch mit geschlossenen Augen auf einer Weichbodenmatte nachgewiesen werden. Diese negative Korrelation verstärkte sich in den meisten Fällen mit Näherrücken des Krankheitsbeginns. Gleiches gilt für die Jahre bis zum EDO und die Variabilität der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerengang sowie die Körperschwankung beim Seiltänzerengang auf einer Weichbodenmatte. Dies spricht dafür, dass das Näherrücken des Krankheitsbeginns zu zunehmenden motorischen Veränderungen bei den genannten Untersuchungen führte.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit (1) die Unterscheidung zwischen präataktischen Proband:innen und der gesunden Kontrollgruppe anhand der Bewegungsanalyse gezeigt werden (2) zunehmende motorische Veränderungen präataktischer Proband:innen bei Zunahme der Komplexität der Bewegungen detektiert werden (3) die natürliche motorische longitudinale Progression präataktischer und ataktischer Proband:innen abgebildet werden sowie (4) eine negative Korrelation zwischen dem näher rückenden Krankheitsbeginn und den Bewegungsparametern nachgewiesen werden. Somit bilden diese Resultate eine Grundlage für die weitere Entwicklung von *performance outcomes*.

6 Literaturverzeichnis

- Abele M, Bürk K, Andres F, Topka H, Laccone F, Bösch S, Brice A, Cancel G, Dichgans J and Klockgether T (1997) Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 120 (Pt 12): 2141-2148.
- Aggarwal A, Gupta R and Agarwal R (2018) Design and development of integrated insole system for gait analysis. 2018 Eleventh International Conference on Contemporary Computing (IC3). Noida, India: IEEE. 1-5.
- Ashizawa T, Öz G and Paulson HL (2018) Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol* 14 (10): 590-605.
- Ayala IN, Aziz S, Argudo JM, Yopez M, Camacho M, Ojeda D, Aguirre AS, Oña S, Andrade AF, Vasudhar A, Moncayo JA, Hassen G, Ortiz JF and Tambo W (2022) Use of riluzole for the treatment of hereditary ataxias: a systematic review. *Brain Sci* 12 (8): 1040.
- Benussi A, Cantoni V, Manes M, Libri I, Dell’Era V, Datta A, Thomas C, Ferrari C, Di Fonzo A, Fancellu R, Grassi M, Brusco A, Alberici A and Borroni B (2021) Motor and cognitive outcomes of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia. *Brain* 144 (8): 2310–2321.
- Brooker SM, Edamakanti CR, Akasha SM, Kuo S-H and Opal P (2021) Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges. *Ann Clin Transl Neurol* 8 (7): 1543–1556.
- Buckley C, Alcock L, McArdle R, Rehman RZU, Del Din S, Mazza C, Yarnall AJ and Rochester L (2019) The role of movement analysis in diagnosing and monitoring neurodegenerative conditions: insights from gait and postural control. *Brain Sci* 9 (2): 34.
- Buckley E, Mazzà C and McNeill A (2018) A systematic review of the gait characteristics associated with cerebellar ataxia. *Gait Posture* 60: 154-163.
- Buijsen RAM, Toonen LJA, Gardiner SL and van Roon-Mom WMC (2019) Genetics, mechanisms, and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias. *Neurotherapeutics* 16 (2): 263-286.
- Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, Dürr A, Leavitt BR, Roos RAC, Scahill RI, Tabrizi SJ, Zetterberg H, Langbehn D and Wild EJ (2017) Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Neurol* 16 (8): 601-609.
- Cabaraux P, Agrawal SK, Cai H, Calabro RS, Casali C, Damm L, Doss S, Habas C, Horn AKE, Ilg W, Louis ED, Mitoma H, Monaco V, Petracca M, Ranavolo A, Rao AK, Ruggieri S, Schirinzi T, Serrao M, Summa S, Strupp M, Surgent O, Synofzik M, Tao S, Terasi H, Torres-Russotto D, Travers B, Roper JA and Manto M (2023) Consensus paper: ataxic gait. *Cerebellum* 22 (3): 394-430.

- Chen ZS, Wong AKY, Cheng TC, Koon AC and Chan HYE (2019) FipoQ/FBXO33, a Cullin-1-based ubiquitin ligase complex component modulates ubiquitination and solubility of polyglutamine disease protein. *J Neurochem* 149 (6): 781-798.
- Chuang R (2023) RE: MERA study closure [online]. URL: https://www.ataxia.org/wp-content/uploads/2023/04/Biogen260SA101_Study-closure-letter-to-patientadvocacyNAF_finalsigned.pdf?_gl=1*1n1rrs5%20*_up*MQ..*_ga*MTQ5MTQ1NjU3MC4xNjgzMjEyMjcw*_ga_DS87ENME%2033*MTY4MzIxMjI2OC4xLjAuMTY4MzIxMjI2OC4wLjAuMA [access 04/05/2023].
- Coarelli G, Brice A and Dürr A (2018) Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res* 7 (F1000 Faculty Rev): 1781.
- Coarelli G, Heinzmann A, Ewenczyk C, Fischer C, Chupin M, Monin M-L, Hurmic H, Calvas F, Calvas P, Goizet C, Thobois S, Anheim M, Nguyen K, Devos D, Verny C, Ricigliano VAG, Mangin J-F, Brice A, Tezenas du Montcel S and Dürr A (2022) Safety and efficacy of riluzole in spinocerebellar ataxia type 2 in france (ATRIL): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 21 (3): 225-233.
- Coarelli G, Wirth T, Tranchant C, Koenig M, Dürr A and Anheim M (2023) The inherited cerebellar ataxias: an update. *J Neurol* 270 (1): 208-222.
- Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. edition. New York, USA: Lawrence Erlbaum Associates. 79-81.
- Costa MDC, Ashraf NS, Fischer S, Yang Y, Schapka E, Joshi G, McQuade TJ, Dharia RM, Dulchavsky M, Ouyang M, Cook D, Sun D, Larsen MJ, Gestwicki JE, Todi SV, Ivanova MI and Paulson HL (2016) Unbiased screen identifies aripiprazole as a modulator of abundance of the polyglutamine disease protein, ataxin-3. *Brain* 139 (11): 2891-2908.
- Cummings J (2017) Disease modification and neuroprotection in neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener* 6: 25.
- Ding Y, Adachi H, Katsuno M, Sahashi K, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H and Sobue G (2016) BIIB021, a synthetic hsp90 inhibitor, induces mutant ataxin-1 degradation through the activation of heat shock factor 1. *Neuroscience* 327: 20-31.
- Dinno A (2015) Nonparametric pairwise multiple comparisons in independent groups using dunn's test. *Stata J* 15 (1): 292-300.
- Dürr A and Brice A (2000) Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol* 13 (4): 407-413.
- Dürr A (2010) Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9 (9): 885-894.
- FDA-NIH Biomarker Working Group (2016) BEST (biomarkers, endpoints, and other tools) Resource [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/> [access 10/11/2024].

- Fleszar Z, Dufke C, Sturm M, Schüle R, Schöls L, Haack TB and Synofzik M (2023) Short-read genome sequencing allows 'en route' diagnosis of patients with atypical friedreich ataxia. *J Neurol* 270 (8): 4112-4117.
- França C, de Andrade DC, Silva V, Galhardoni R, Barbosa ER, Teixeira MJ and Cury RG (2020) Effects of cerebellar transcranial magnetic stimulation on ataxias: a randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 80: 1-6.
- Friedman M (1937) The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *J Am Stat Assoc* 32 (200): 675-701.
- Friedrich J, Kordasiewicz HB, O'Callaghan B, Handler HP, Wagener C, Duvick L, Swayze EE, Rainwater O, Hofstra B, Benneyworth M, Nichols-Meade T, Yang P, Chen Z, Perez Ortiz J, Clark HB, Öz G, Larson S, Zoghbi HY, Henzler C and Orr HT (2018) Antisense oligonucleotide-mediated ataxin-1 reduction prolongs survival in SCA1 mice and reveals disease-associated transcriptome profiles. *JCI Insight* 3 (21): e123193.
- Geschwind DH, Perlman S, Figueroa CP, Treiman LJ and Pulst SM (1997) The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 60 (4): 842-850.
- Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E, Federico A, Plasmati R, Frontali M and Wood NW (1998) The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families. Frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 121 (Pt 3): 459-467.
- Globas C, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Depondt C, DiDonato S, Dürr A, Filla A, Klockgether T, Mariotti C, Melegh B, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Timmann D, Van de Warrenburg BPC, Bauer P and Schöls L (2008) Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* 23 (15): 2232-2238.
- Grobe-Einsler M, Taheri Amin A, Faber J, Schaprian T, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Diallo A, Tezenas du Montcel S and Klockgether T (2021) Development of SARA home, a new video-based tool for the assessment of ataxia at home. *Mov Disord* 36 (5): 1242-1246.
- Grobe-Einsler M, Taheri Amin A, Faber J, Völkel H, Synofzik M and Klockgether T (2024) Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA): development of a training tool and certification program. *Cerebellum* 23 (3): 877-880.
- Hickey A, Gunn E, Alcock L, Del Din S, Godfrey A, Rochester L and Galna B (2016) Validity of a wearable accelerometer to quantify gait in spinocerebellar ataxia type 6. *Physiol Meas* 37 (11): N105-N117.
- Hübener-Schmid J, Kuhlbrodt K, Peladan J, Faber J, Santana MM, Hengel H, Jacobi H, Reetz K, Garcia-Moreno H, Raposo M, van Gaalen J, Infante J, Steiner KM, de Vries J, Verbeek MM, Giunti P, Pereira de Almeida L, Lima M, van de Warrenburg BPC, Schöls L, Klockgether T and Synofzik M (2021) Polyglutamine-expanded ataxin-3: a target engagement marker for

- spinocerebellar ataxia type 3 in peripheral blood. *Mov Disord* 36 (11): 2675-2681.
- Ilg W, Golla H, Thier P and Giese MA (2007) Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait. *Brain* 130 (Pt 3): 786-798.
- Ilg W, Giese MA, Gizewski ER, Schoch B and Timmann D (2008) The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait. *Brain* 131 (Pt 11): 2913-2927.
- Ilg W, Synofzik M, Brötz D, Burkard S, Giese MA and Schöls L (2009) Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 73 (22): 1823-1830.
- Ilg W, Brötz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L and Synofzik M (2010) Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 25 (13): 2239-2246.
- Ilg W, Schatton C, Schicks J, Giese MA, Schöls L and Synofzik M (2012) Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology* 79 (20): 2056-2060.
- Ilg W and Timmann D (2013a) Gait ataxia--specific cerebellar influences and their rehabilitation. *Mov Disord* 28 (11): 1566-1575.
- Ilg W, Christensen A, Mueller OM, Goericke SL, Giese MA and Timmann D (2013b) Effects of cerebellar lesions on working memory interacting with motor tasks of different complexities. *J Neurophysiol* 110 (10): 2337-2349.
- Ilg W, Fleszar Z, Schatton C, Hengel H, Harmuth F, Bauer P, Timmann D, Giese M, Schöls L and Synofzik M (2016) Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity. *Mov Disord* 31 (12): 1891-1900.
- Ilg W, Müller B, Faber J, van Gaalen J, Hengel H, Vogt IR, Hennes G, van de Warrenburg BPC, Klockgether T, Schöls L, Synofzik M and ESMI Consortium (2022) Digital gait biomarkers allow to capture 1-year longitudinal change in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* 37 (11): 2295–2301.
- Ilg W, Milne S, Schmitz-Hübsch T, Alcock L, Beichert L, Bertini E, Mohamed Ibrahim N, Dawes H, Gomez CM, Hanagasi H, Kinnunen KM, Minnerop M, Németh AH, Newman J, Ng YS, Rentz C, Samanci B, Shah VV, Summa S, Vasco G, McNames J, Horak FB and Ataxia Global Initiative (AGI) working group Digital Motor Biomarkers (2024) Quantitative gait and balance outcomes for ataxia trials: consensus recommendations by the ataxia global initiative working group on digital-motor biomarkers. *Cerebellum* 23 (4): 1566-1592.
- Jacobi H, Hauser T-K, Giunti P, Globas C, Bauer P, Schmitz-Hübsch T, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J-S, Ratzka S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, Tezenas du Montcel S, Borkert J, Schulz JB and Klockgether T (2012) Spinocerebellar ataxia types 1, 2,

- 3 and 6: the clinical spectrum of ataxia and morphometric brainstem and cerebellar findings. *Cerebellum* 11 (1): 155-166.
- Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Dürr A, Küper M, Timmann D, Linnemann C, Schöls L, Kaut O, Schaub C, Filla A, Baliko L, Melegh B, Kang J-S, Giunti P, van de Warrenburg BPC, Fimmers R and Klockgether T (2013a) Inventory of non-ataxia signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum* 12 (3): 418-428.
- Jacobi H, Reetz K, Tezenas du Montcel S, Bauer P, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Sulek A, Dürr A, Charles P, Filla A, Antenora A, Schöls L, Schicks J, Infante J, Kang J-S, Timmann D, Di Fabio R, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Boesch S, Bürk K, Peltz A, Schulz JB, Dufaure-Garé I and Klockgether T (2013b) Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 12 (7): 650-658.
- Jacobi H, Tezenas du Montcel S, Romanzetti S, Harmuth F, Mariotti C, Nanetti L, Rakowicz M, Makowicz G, Dürr A, Monin M-L, Filla A, Roca A, Schöls L, Hengel H, Infante J, Kang J-S, Timmann D, Casali C, Masciullo M, Baliko L, Melegh B, Nachbauer W, Bürk-Gergs K, Schulz JB, Riess O, Reetz K and Klockgether T (2020) Conversion of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 to manifest ataxia (RISCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 19 (9): 738-747.
- Jacobi H, Schaprian T, Schmitz-Hübsch T, Schmid M, Klockgether T and EUROSCA and RISCA Study Groups (2023) Disease progression of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6 before and after ataxia onset. *Ann Clin Transl Neurol* 10 (10): 1833–1843.
- Klockgether T, Ashizawa T, Brais B, Chuang R, Dürr A, Fogel B, Greenfield J, Hagen S, Jardim LB, Jiang H, Onodera O, Pedroso JL, Soong B-W, Szmulewicz D, Graessner H, Synofzik M and Ataxia Global Initiative (AGI) (2022) Paving the way toward meaningful trials in ataxias: an ataxia global initiative perspective. *Mov Disord* 37 (6): 1125–1130.
- Kruskal WH and Wallis WA (1952) Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 47 (260): 583-621.
- Lee LKC, Leong LI, Liu Y, Luo M, Chan HYE and Choi CHJ (2021) Preclinical nanomedicines for polyglutamine-based neurodegenerative diseases. *Mol Pharm* 18 (2): 610-626.
- Lei L-F, Yang G-P, Wang J-L, Chuang D-M, Song W-H, Tang B-S and Jiang H (2016) Safety and efficacy of valproic acid treatment in SCA3/MJD patients. *Parkinsonism Relat Disord* 26: 55-61.
- Li Q-F, Yi Dong Y, Yang L, Xie J-J, Ma Y, Du Y-C, Cheng H-L, Wang N and Wu Z-Y (2019) Neurofilament light chain is a promising serum biomarker in spinocerebellar ataxia type 3. *Mol Neurodegener* 14 (1): 39.
- Maas RPPWMM, van Gaalen J, Klockgether T and van de Warrenburg BPC (2015) The preclinical stage of spinocerebellar ataxias. *Neurology* 85 (1): 96–103.

- Maas RPPWM, Teerenstra S, Toni I, Klockgether T, Schutter DJLG and van de Warrenburg BPC (2022) Cerebellar transcranial direct current stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neurotherapeutics* 19 (4): 1259-1272.
- Mann HB and Whitney DR (1947) On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Statist* 18 (1): 50-60.
- Manor B, Greenstein PE, Davila-Perez P, Wakefield S, Zhou J and Pascual-Leone A (2019) Repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia: a pilot randomized controlled trial. *Front Neurol* 10: 73.
- Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ and Gomez CM (2005) Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 20 (11): 1405-1412.
- Matsumura R, Futamura N, Fujimoto Y, Yanagimoto S, Horikawa H, Suzumura A and Takayanagi T (1997) Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 49 (5): 1238-1243.
- Miller VM, Xia H, Marrs GL, Gouvion CM, Lee G, Davidson BL and Paulson HL (2003) Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (12): 7195-7200.
- Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M and Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trialists Collaboration (2012) Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 26 (5): 515-522.
- Miyazaki Y, Du X, Muramatsu S-I and Gomez CM (2016) An miRNA-mediated therapy for SCA6 blocks IRES-driven translation of the CACNA1A second cistron. *Sci Transl Med* 8 (347): 347ra94.
- Moore LR, Rajpal G, Dillingham IT, Qutob M, Blumenstein KG, Gattis D, Hung G, Kordasiewicz HB, Paulson HL and McLoughlin HS (2017) Evaluation of antisense oligonucleotides targeting atxn3 in sca3 mouse models. *Mol Ther Nucleic Acids* 7: 200-210.
- Mundwiler A and Shakkottai VG (2018) Autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol* 147: 173-185.
- National Library of Medicine (2023) *Clinicaltrials.gov* [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0516055823> [access 04/04/2020].
- Park J, Al-Ramahi I, Tan Q, Mollema N, Diaz-Garcia JR, Gallego-Flores T, Lu H-C, Lagalwar S, Duvick L, Kang H, Lee Y, Jafar-Nejad P, Sayegh LS, Richman R, Liu X, Gao Y, Shaw CA, Arthur JSC, Orr HT, Westbrook TF, Botas J and Zoghbi HY (2013) RAS-MAPK-MSK1 pathway modulates ataxin 1 protein levels and toxicity in SCA1. *Nature* 498 (7454): 325-331.
- Peng Y, Peng L, Chen Z, Peng H, Wang P, Zhang Y, Li Y, Wang C, Shi Y, Hou X, Long Z, Yuan H, Wan N, Wan L, Xu K, Lei L, Wang S, He L, Xie Y,

- Gong Y, Deng Q, Zou G, Tang Z, Shen L, Xia K, Qiu R, Klockgether T, Tang B and Jiang H (2022) The natural history of spinocerebellar ataxia type 3 in mainland china: a 2-year cohort study. *Front Aging Neurosci* 14: 917126.
- Pirker W and Katzenschlager R (2017) Gait disorders in adults and the elderly : A clinical guide. *Wien Klin Wochenschr* 129 (3-4): 81–95.
- Prudencio M, Garcia-Moreno H, Jansen-West KR, Al-Shaikh RH, Gendron TF, Heckman MG, Spiegel MR, Carlomagno Y, Daugherty LM, Song Y, Dunmore JA, Byron N, Oskarsson B, Nicholson KA, Staff NP, Gorcenco S, Puschmann A, Lemos J, Januário C, LeDoux MS, Friedman JH, Polke J, Labrum R, Shakkottai V, McLoughlin HS, Paulson HL, Konno T, Onodera O, Ikeuchi T, Tada M, Kakita A, Fryer JD, Karremo C, Gomes I, Caviness JN, Pittelkow MR, Aasly J, Pfeiffer RF, Veerappan V, Eggenberger ER, Freeman WD, Huang JF, Uitti RJ, Wierenga KJ, Marin Collazo IV, Tipton PW, van Gerpen JA, van Blitterswijk M, Bu G, Wszolek ZK, Giunti P and Petrucelli L (2020) Toward allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic marker for spinocerebellar ataxia type 3. *Sci Transl Med* 12 (566): eabb7086.
- Reetz K, Costa AS, Mirzazade S, Lehmann A, Juzek A, Rakowicz M, Boguslawska R, Schöls L, Linnemann C, Mariotti C, Grisoli M, Dürr A, van de Warrenburg BPC, Timmann D, Pandolfo M, Bauer P, Jacobi H, Hauser T-K, Klockgether T, Schulz JB and ataxia Study Group Investigators (2013) Genotype-specific patterns of atrophy progression are more sensitive than clinical decline in SCA1, SCA3 and SCA6. *Brain* 136 (Pt 3): 905-917.
- Reetz K, Rodríguez-Labrada R, Dogan I, Mirzazade S, Romanzetti S, Schulz JB, Cruz-Rivas EM, Alvarez-Cuesta JA, Aguilera Rodríguez R, Gonzalez Zaldivar Y, Auburger G and Velázquez-Pérez L (2018) Brain atrophy measures in preclinical and manifest spinocerebellar ataxia type 2. *Ann Clin Transl Neurol* 5 (2): 128-137.
- Rodríguez-Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Aguilera Rodríguez R, Laffita Pérez D, Canales-Ochoa N, Medrano-Montero J, Estupiñán Rodríguez A, Osorio Borjas M, Góngora Marrero M, Reynaldo Cejas L, González-Zaldivar Y and Almaguer Gotay D (2018) Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: a 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. *Mov Disord* 33 (9): 1481-1487.
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L, Auburger G, Ziemann U, Canales-Ochoa N, Medrano-Montero J, Vázquez-Mojena Y and González-Zaldivar Y (2016) Spinocerebellar Ataxia type 2: measures of saccade changes improve power for clinical trials. *Mov Disord* 31 (4): 570-578.
- Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L and Ziemann U (2018) Transcranial magnetic stimulation in hereditary ataxias: diagnostic utility, pathophysiological insight and treatment. *Clin Neurophysiol* 129 (8): 1688-1698.
- Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A,

- Vanacore N, Casali C and Ristori G (2015) Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 14 (10): 985-991.
- Salchow-Hömmen C, Skrobot M, Jochner MCE, Schauer T, Kühn AA and Wenger N (2022) Review-emerging portable technologies for gait analysis in neurological disorders. *Front Hum Neurosci* 16: 768575.
- Schatton C, Synofzik M, Fleszar Z, Giese MA, Schöls L and Ilg W (2017) Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: a rater-blinded, intra-individually controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 39: 80-84.
- Schmidt J, Schmidt T, Golla M, Lehmann L, Weber JJ, Hübener-Schmid J and Riess O (2016) In vivo assessment of riluzole as a potential therapeutic drug for spinocerebellar ataxia type 3. *Neurochem* 138 (1): 150-162.
- Schmitz-Hübisch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BPC, Dürr A, Klockgether T and Fancellu R (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66 (11): 1717-1720.
- Schmitz-Hübisch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J-S, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A and Klockgether T (2008) SCA functional index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 71 (7): 486-492.
- Schmitz-Hübisch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BPC, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J, Tezenas du Montcel S and Klockgether T (2010) Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 74 (8): 678-684.
- Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T and Riess O (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3 (5): 291-304.
- Schöls L und Synofzik M (2023) Genetische Diagnostik zerebellärer Ataxien. *Nervenheilkunde* 42 (01/02): 66-72.
- Schwarz J, Käch W und Bruderer Enzler H (2022a) Methodenberatung: Friedman-Test [online]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/friedman.html [Zugriff 20.09.2022].
- Schwarz J, Käch W und Bruderer Enzler H (2022b) Methodenberatung: Kruskal-Wallis-Test [online]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/kruskal.html [Zugriff 20.09.2022].

- Schwarz J, Käch W und Bruderer Enzler H (2022c) Methodenberatung: Wilcoxon-Test [online]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilkoxon.html [Zugriff 20.09.2022].
- Schwarz J, Käch W und Bruderer Enzler H (2023a) Einfache lineare Regression [online]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/ereg.html [Zugriff 28.03.2024].
- Schwarz J, Käch W und Bruderer Enzler H (2023b) Methodenberatung: Rangkorrelation nach Spearman [online]. URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/rangkorrelation.html [Zugriff 17.07.2024].
- Scoles DR, Meera P, Schneider MD, Paul S, Dansithong W, Figueroa KP, Hung G, Rigo F, Bennett CF, Otis TS and Pulst SM (2017) Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2. *Nature* 544 (7650): 362-366.
- Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M and Sasaki H (2015) Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. *J Neurol Sci* 358 (1-2): 253-258.
- Shirai S, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Matsushima M, Ito YM, Takakusaki K and Sasaki H (2019) The responsiveness of triaxial accelerometer measurement of gait ataxia is higher than that of the scale for the assessment and rating of ataxia in the early stages of spinocerebellar degeneration. *Cerebellum* 18 (4): 721-730.
- Storey E (2013) Presymptomatic features of spinocerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 12 (7): 625-626.
- Sullivan R, Yau WY, O'Connor E and Houlden H (2019) Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol* 266 (2): 533-544.
- Teixeira-Castro A, Jalles A, Esteves S, Kang S, da Silva Santos L, Silva-Fernandes A, Neto MF, Brielmann RM, Bessa C, Duarte-Silva S, Miranda A, Oliveira S, Neves-Carvalho A, Bessa J, Summavielle T, Silverman RB, Oliveira P, Morimoto RI and Maciel P (2015) Serotonergic signalling suppresses ataxin 3 aggregation and neurotoxicity in animal models of machado-joseph disease. *Brain* 138 (Pt 11): 3221-3237.
- Tezenas du Montcel S, Dürr A, Rakowicz M, Nanetti L, Charles P, Sulek A, Mariotti C, Rola R, Schöls L, Bauer P, Dufaure-Garé I, Jacobi H, Forlani S, Schmitz-Hübsch T, Filla A, Timmann D, van de Warrenburg BPC, Marelli C, Kang J-S, Giunti P, Cook A, Baliko L, Melegh B, Boesch S, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Buerk K, Masciullo M, Di Fabio R, Depondt C, Ratka S, Stevanin G, Klockgether T, Brice A and Golmard J-L (2014) Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6. *J Med Genet* 51 (7): 479-486.
- Van de Warrenburg BPC, Bakker M, Kremer BPH, Bloem BR and Allum JHJ (2005) Trunk sway in patients with spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 20 (8): 1006–1013.

- Vázquez-Mojena Y, León-Arcia K, González-Zaldivar Y, Rodríguez-Labrada R and Velázquez-Pérez L (2021) Gene therapy for polyglutamine spinocerebellar ataxias: advances, challenges, and perspectives. *Mov Disord* 36 (12): 2731-2744.
- Velázquez-Pérez L, Díaz R, Pérez-González R, Canales N, Rodríguez-Labrada R, Medrano J, Sánchez G, Almaguer-Mederos L, Torres C and Fernandez-Ruiz J (2009) Motor decline in clinically presymptomatic spinocerebellar ataxia type 2 gene carriers. *PLoS One* 4 (4): e5398.
- Velázquez-Pérez L, Sánchez-Cruz G, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Manresa M, Hechavarría-Pupo and Almaguer-Mederos LE (2017) Postural instability in prodromal spinocerebellar ataxia type 2: insights into cerebellar involvement before onset of permanent ataxia. *Cerebellum* 16 (1): 279–281.
- Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, González-Garcés Y, Arrufat-Pie E, Torres-Vega R, Medrano-Montero J, Ramirez-Bautista B, Vázquez-Mojena Y, Auburger G, Horak F, Ziemann U and Gomez CM (2021) Prodromal spinocerebellar ataxia type 2 subjects have quantifiable gait and postural sway deficits. *Mov Disord* 36 (2): 471-480.
- Vicon Nexus, Vicon Motion Systems (2023) Plug-in gait reference guide [online]. Date of image: 19/05/2023. URL: <https://help.vicon.com/download/attachments/11378719/Plug-in%20Gait%20Reference%20Guide.pdf> [access 27/11/2024].
- Vicon Nexus, Vicon Motion Systems (2024) Automatically assess foot strikes [online]. Date of image: 19/03/2024. URL: <https://help.vicon.com/space/Nexus216/11601057/Automatically+assess+foot+strikes> [access 22/11/2024].
- Walther B (2020a) Friedman-Test in SPSS rechnen [online]. URL: <https://bjoernwalther.com/friedman-test-in-spss-rechnen/> [Zugriff 20.09.2022].
- Walther B (2020b) Spearman-Korrelationskoeffizient in SPSS berechnen [online]. URL: <https://bjoernwalther.com/spearman-korrelationskoeffizient-in-spss-berechnen/> [Zugriff 24.03.2024].
- Walther B (2020c) Wilcoxon-Test für 2 abhängige Stichproben in SPSS rechnen [online]. URL: <https://bjoernwalther.com/wilcoxon-test-in-spss-rechnen/> [Zugriff 20.09.2022].
- Walther B (2022a) Kruskal-Wallis-Test in SPSS rechnen [online]. URL: <https://bjoernwalther.com/kruskal-wallis-test-in-spss-rechnen/> [Zugriff 20.09.2022].
- Walther B (2022b) Mann-Whitney-U-Test in SPSS rechnen [online]. URL: <https://bjoernwalther.com/mann-whitney-u-test-in-spss-rechnen/> [Zugriff 08.12.2022].
- Wang Y, Zhang D, Wang J, Ma J, Lu L and Jin S (2023) Effects of transcranial magnetic stimulation on cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 14 (1049813).

- Weiß C (2013) Basiswissen medizinische Statistik. 6. Auflage. Berlin und Heidelberg: Springer-Verlag. 56-65.
- Wilcoxon F (1945) Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin* 1 (6): 80-83.
- Wild EJ and Tabrizi SJ (2017) Therapies targeting DNA and RNA in huntington's disease. *Lancet Neurol* 16 (10): 837-847.
- Wilke C, Haas E, Reetz K, Faber J, Garcia-Moreno H, Santana MM, van de Warrenburg BPC, Hengel H, Lima M, Filla A, Dürr A, Melegh B, Masciullo M, Infante J, Giunti P, Neumann M, de Vries J, Pereira de Almeida L, Rakowicz M, Jacobi H, Schüle R, Kaeser SA, Kuhle J, Klockgether T, Schöls L, SCA3 neurofilament study group, Barro C, Hübener-Schmid J and Synofzik M (2020) Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO Mol Med* 12 (7): e11803.
- Wilke C, Mengel D, Schöls L, Hengel H, Rakowicz M, Klockgether T, Dürr A, Filla A, Melegh B, Schüle R, Reetz K, Jacobi H and Synofzik M (2022) Levels of neurofilament light at the preataxic and ataxic stages of spinocerebellar ataxia type 1. *Neurology* 98 (20): e1985-e1996.
- Winter DA (1991) Biomechanics and motor control of human gait: normal, elderly and pathological. Waterloo, Canada: University of Waterloo Press.
- Yap KH, Azmin S, Hamzah JC, Ahmad N, van de Warrenburg BPC and Ibrahim NM (2022) Pharmacological and non-pharmacological management of spinocerebellar ataxia: A systematic review. *J Neurol* 269 (5): 2315-2337.
- Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo S-H, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmahmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS and Sullivan KL (2018) Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 90 (10): 464-471.
- Zhang Q, Zhou X, Li Y, Yang X and Abbasi QH (2021) clinical recognition of sensory ataxia and cerebellar ataxia. *Front Hum Neurosci* 15: 639871.
- Zhou H, Nguyen H, Enriquez A, Morsy L, Curtis M, Piser T, Kenney C, Stephen CD, Gupta AS, Schmahmann JD and Vaziri A (2022) Assessment of gait and balance impairment in people with spinocerebellar ataxia using wearable sensors. *Neurol Sci* 43 (4): 2589-2599.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Longitudinalstudie wurde an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen durchgeführt. Die Betreuung erfolgte durch Prof. Dr. Matthis Synofzik.

Die Konzeption der Studie wurde von Prof. Dr. Matthis Synofzik (Oberarzt der Neurologie und Sektionsleiter Translationale Genomik der Neurologischen Universitätsklinik) und Dr. Winfried Ilg (Leitender Wissenschaftler des Hertie Instituts für klinische Hirnforschung) vorgenommen. Die Ethikkommission erteilte ihre Zustimmung erstmals im Jahr 2008.

Die Arbeit schloss sowohl die Planung und Organisation der jährlichen Erhebungstermine ein, als auch die Erfassung und Dokumentation der neurologischen Skalen (SARA, INAS und SCAFI) sowie die Durchführung der standardisierten Bewegungsanalyse mit dem 3D Motion Capture System von VICON. Zusätzlich zu den Gang- und Standübungen, die in dieser Arbeit beschrieben wurden, wurde das normale Gehen und der Seiltänzer-Stand aufgezeichnet. Im Anschluss an die Erhebung wurde die Dokumentation der Daten und die Fahrtkostenabrechnung von der jeweiligen Doktorandin durchgeführt.

Nach Einarbeitung durch Julia Göddel-Sand in die Planung und Organisation der Erhebungstermine sowie in die Erhebung der neurologischen Skalen und die Durchführung der Bewegungsanalyse mit anschließender Dokumentation wurden diese Tätigkeiten im Zeitraum von August 2018-Dezember 2019 von mir durchgeführt. Es wurden Daten im Zeitraum von März 2014 bis Juni 2021 in die Analyse eingeschlossen.

Die Datenerfassung im restlichen Zeitraum wurde von Zofia Fleszar, Julia Göddel-Sand und Nathalie John übernommen.

Wenn die Datenerhebung im Rahmen eines regulären Termins in der Ataxie Ambulanz der Neurologischen Universitätsklinik erfolgte, wurde die Erfassung der neurologischen Skalen SARA und INAS durch den betreuenden Neurologen der Ataxie-Ambulanz und die Erfassung des SCAFI durch die betreuende *Study Nurse* durchgeführt.

Im Anschluss an die Datenerhebung wurden die Bewegungsdaten gelabelt und in Zahlen überschrieben. Die Überschreibung wurde von Dr. Winfried Ilg vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung von Dr. Johann Jacoby (Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie) und nach Anleitung von Dr. Winfried Ilg durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbständig nach Anleitung von Dr. Winfried Ilg verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ort, Datum und Unterschrift