

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Modifikation der präataktischen Krankheitsprogredienz bei
spinocerebellärer Ataxie: eine interventionelle Pilotstudie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Baumann, Julia

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ilg

Tag der Disputation: 22.03.2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung..... | 13 |
| 1.1 Spinocerebelläre Ataxie | 13 |
| 1.1.1 SCA 1, 2, 3 und 6..... | 13 |
| 1.1.1.1 SCA 1 | 14 |
| 1.1.1.2 SCA 2 | 15 |
| 1.1.1.3 SCA 3 | 15 |
| 1.1.1.4 SCA 6..... | 16 |
| 1.1.2 Therapien bei spinocerebellärer Ataxie..... | 17 |
| 1.2 Evaluation der präataktischen und ataktischen Manifestation spinocerebellärer Ataxien | 18 |
| 1.2.1 Fragebögen und Scores | 18 |
| 1.2.2 Bildgebende Verfahren | 19 |
| 1.2.3 Fluid Biomarker | 19 |
| 1.3 Neurodegeneration vor klinischer Manifestation? | 20 |
| 1.4 Modifikation der präataktischen Krankheitsprogredienz | 22 |
| 1.5 Studienziel | 23 |
| 2. Material und Methoden..... | 24 |
| 2.1 Probanden | 24 |
| 2.1.1 Genetik | 24 |
| 2.1.2 Berechnung des Krankheitsbeginns..... | 25 |
| 2.2 Studiendesign | 26 |
| 2.2.1 Exergame-Training..... | 27 |
| 2.3 Quantitative Bewegungsanalyse..... | 28 |
| 2.3.1 Auswahl der Gang- und Standaufgaben und deren Parameter ... | 31 |
| 2.4 Klinische Scores | 32 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.4.1 | SARA – Scale for the assessment and rating of Ataxia | 32 |
| 2.4.2 | INAS – Inventory of Non-Ataxia Signs | 33 |
| 2.5 | Trainingserfolg und Trainingsmotivation..... | 33 |
| 2.6 | Erfassung der Alltagsaktivität..... | 33 |
| 2.6.1 | Aktivitätssensor | 34 |
| 2.6.2 | ABC-Skala – The Activities-specific Balance Confidence | 34 |
| 2.6.3 | Bewegungscheck-Fragebogen..... | 35 |
| 2.7 | BDNF (Brain derived neurotrophic factor) | 35 |
| 2.8 | Statistische Analyse | 35 |
| 3. | Ergebnisse | 37 |
| 3.1 | Studienkohorte..... | 37 |
| 3.2 | Bewegungsanalyse | 44 |
| 3.2.1 | Unterschiede zwischen den Gruppen | 44 |
| 3.2.2 | Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den Untersuchungsterminen..... | 52 |
| 3.2.2.1 | Variabilität in der Schrittdauer | 52 |
| 3.2.2.2 | Schrittlängenvariabilität | 58 |
| 3.2.2.3 | Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg | 62 |
| 3.2.3 | Relation zwischen berechnetem Erkrankungsbeginn und der Veränderung in Bewegungsparametern | 72 |
| 3.2.4 | Relation zwischen SARA-Ausgangswert und der Veränderung in Bewegungsparametern..... | 75 |
| 3.2.5 | Relation zwischen INAS und der Veränderung in Bewegungsparametern..... | 78 |
| 3.3 | SARA | 80 |
| 3.4 | Relation zwischen Trainingsdauer und Veränderung in Bewegungsparametern..... | 83 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.4.1 | Trainingsmotivation | 86 |
| 3.4.2 | Light Race | 90 |
| 3.5 | Alltagsaktivität | 93 |
| 3.6 | BDNF | 102 |
| 4. | Diskussion | 105 |
| 4.1 | Sind Veränderungen der Motorik schon im frühen Stadium der Neurodegeneration mittels subklinischer Maße mess- und quantifizierbar? | 105 |
| 4.2 | Kann koordinatives Training bereits in einem präataktischen Stadium der SCA den Krankheitsverlauf modifizieren? | 106 |
| 4.2.1 | Eignen sich etablierte klinische Scores als Ergebnisparameter der Interventionsstudie in einem präataktischen Stadium? | 107 |
| 4.2.2 | Wirkt sich die Trainingsintensität auf den Trainingserfolg aus? | 109 |
| 4.2.3 | Hat die Alltagsaktivität Einfluss auf den Trainingserfolg? | 110 |
| 4.2.4 | Lässt sich der Krankheitsbeginn durch koordinatives Training hinauszögern? | 111 |
| 4.3 | Veränderungen der BDNF-Spiegel | 112 |
| 4.4 | Limitationen der Arbeit | 113 |
| 4.5 | Schlussfolgerung | 114 |
| 5. | Zusammenfassung | 115 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 118 |
| 7. | Erklärung zum Eigenanteil | 124 |
| 8. | Anhang | 125 |
| 8.1 | Tabellen | 125 |
| 8.2 | Trainingsprotokoll | 127 |
| 8.3 | Klinische Scores und Fragebögen | 128 |

Abkürzungsverzeichnis

SCA – Spinocerebelläre Ataxie

ADCA – autosomal-dominante zerebelläre Ataxie

PolyQ-SCAs – SCAs mit Polyglutamin-Expansionen

HC – Nicht-Mutationsträger/gesunder Kontrollproband

MC – Mutationsträger

PMC – präataktischer Mutationsträger

SMC – symptomatischer Mutationsträger mit einem SARA 3-8

SARA – Scale for the assessment and rating of Ataxia

INAS – Inventory of Non-Ataxia Signs

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor

w_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Gehen

wm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Gehen auf der Matte

td_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang

tdm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang auf der Matte

w_stepT – Schrittdauer beim Gehen

wm_stepT – Schrittdauer beim Gehen auf der Matte

td_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang

tdm_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang auf der Matte

RB - Romberg

RBM – Romberg auf der Matte

RBC – Romberg mit geschlossenen Augen

RBCM – Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Krankheitsverlauf neurodegenerativer Erkrankungen modifiziert nach DeKosky et al 2003[64] | 22 |
| Abbildung 2: Studiendesign | 26 |
| Abbildung 3: Exergames | 28 |
| Abbildung 4: Vicon plug-in-gait marker placement[79] | 30 |
| Abbildung 5: Versuchsaufbau der quantitativen Bewegungsanalyse | 31 |
| Abbildung 6: SARA an U1 | 39 |
| Abbildung 7: SARApq an U1 | 40 |
| Abbildung 8: INAS an U1 | 42 |
| Abbildung 9: Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Gang-Konditionen an U1 | 45 |
| Abbildung 10: Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Tandemgang-Konditionen bei U1 | 47 |
| Abbildung 11: Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg-Standaufgaben bei U1 | 49 |
| Abbildung 12: Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3)..... | 53 |
| Abbildung 13: Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (U1-U3) | 56 |
| Abbildung 14: Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3) | 59 |
| Abbildung 15: Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (U1-U3) | 61 |
| Abbildung 16: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg (U1-U3) | 63 |
| Abbildung 17: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte (U1-U3) | 65 |
| Abbildung 18: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen (U1-U3)..... | 67 |
| Abbildung 19: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (U1-U3)..... | 69 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 20: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem Erkrankungsbeginn | 73 |
| Abbildung 21: Korrelation der Veränderung in der Schrittdauer mit dem SARA an U1 in der Gruppe der Mutationsträger | 76 |
| Abbildung 22: Korrelation der Veränderung in der Schrittlänge mit dem SARA an U1 in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger | 76 |
| Abbildung 23: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit INAS | 79 |
| Abbildung 24: SARA (U1-U3) | 80 |
| Abbildung 25: SARApG (U1-U3) | 81 |
| Abbildung 26: Training pro Woche in Minuten | 83 |
| Abbildung 27: Korrelation zwischen der Trainingsdauer und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (tdm_stepL (U3-U2), tdm_stepT (U3-U2), RBCM (U3-U2))..... | 85 |
| Abbildung 28: Durchschnittliche Motivation über alle Spiele in Woche 1 und Woche 6..... | 87 |
| Abbildung 29: Light Race-Ergebnisse (U1-U3) | 90 |
| Abbildung 30: Schrittzahl pro Tag | 93 |
| Abbildung 31: Schrittzahl pro Tag je nach Aktivitätslevel | 94 |
| Abbildung 32: Korrelation der Schrittzahl pro Tag mit der Trainingsdauer .. | 95 |
| Abbildung 33: Durchschnittlicher Prozentwert im ABC-Fragebogen..... | 96 |
| Abbildung 34: Korrelation des ABC-Fragebogens mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 | 99 |
| Abbildung 35: BDNF an den drei Erhebungszeitpunkten | 102 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die spinocerebellären Ataxien 1, 2, 3, und 6 (*Repeat-Anzahl nach du Montcel et al [7, 8]) | 14 |
| Tabelle 2: Studienkohorte | 37 |
| Tabelle 3: Vergleich des SARA an U1 zwischen den Gruppen | 39 |
| Tabelle 4: Vergleich des SARAp _g an U1 zwischen den Gruppen | 40 |
| Tabelle 5: Vergleich des INAS an U1 zwischen den Gruppen | 42 |
| Tabelle 6: Studienkohorte nach SCA 1, 2, 3 und 6 | 43 |
| Tabelle 7: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Gang-Konditionen an U1 | 46 |
| Tabelle 8: Vergleich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer in den Gang-Konditionen an U1 zwischen den Gruppen | 46 |
| Tabelle 9: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Tandemgang-Konditionen an U1 | 48 |
| Tabelle 10: Vergleich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer beim Tandemgang auf ebenem Untergrund und auf der Matte an U1 zwischen den Gruppen | 48 |
| Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg- Standaufgaben bei U1 | 50 |
| Tabelle 12: Vergleich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg- Standaufgaben zwischen den Gruppen | 50 |
| Tabelle 13: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3) | 53 |
| Tabelle 14: Vergleich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3 | 54 |
| Tabelle 15: Post-Hoc-Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund an U1, U2 und U3 | 54 |
| Tabelle 16: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (U1-U3) | 56 |
| Tabelle 17: Vergleich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte zwischen U1, U2 und U3 | 57 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 18: Post-hoc-Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte an U1, U2 und U3 | 57 |
| Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3) | 59 |
| Tabelle 20: Vergleich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3..... | 60 |
| Tabelle 21: Deskriptive Analyse der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte über (U1-U3) | 61 |
| Tabelle 22: Vergleich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3..... | 62 |
| Tabelle 23: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg (U1-U3)..... | 63 |
| Tabelle 24: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg zwischen U1, U2 und U3..... | 64 |
| Tabelle 25: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/S im Romberg auf der Matte (U1-U3) | 65 |
| Tabelle 26: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte zwischen U1, U2 und U3 | 66 |
| Tabelle 27: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen (U1-U3) | 67 |
| Tabelle 28: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen zwischen U1, U2 und U3 | 68 |
| Tabelle 29: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (U1-U3)..... | 69 |
| Tabelle 30: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte zwischen U1, U2 und U3 | 70 |
| Tabelle 31: Post-hoc-Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg innerhalb der Subgruppe über U1-U3 | 70 |
| Tabelle 32: Deskriptive Analyse der Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn | 72 |
| Tabelle 33: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem berechneten Erkrankungsbeginn | 72 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 34: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem SARA an U1 | 75 |
| Tabelle 35: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit INAS | 78 |
| Tabelle 36: Deskriptive Analyse des SARA (U1-U3) | 80 |
| Tabelle 37: Deskriptive Analyse des SARApG (U1-U3) | 81 |
| Tabelle 38: Vergleich der SARA- und SARApG-Werte zwischen U1, U2 und U3 | 82 |
| Tabelle 39: Deskriptive Analyse der Trainingsdauer pro Woche in Minuten..... | 84 |
| Tabelle 40: Korrelation der Trainingsdauer mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 | 84 |
| Tabelle 41: Deskriptive Analyse der Trainingsmotivation in Woche 1 und Woche 6 | 87 |
| Tabelle 42: Trainingsmotivation in Woche 1 und Woche 6 unterteilt in die einzelnen Spiele | 88 |
| Tabelle 43: Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen Motivation | 89 |
| Tabelle 44: Deskriptive Analyse der Ergebnisse im Spiel Light Race (U1-U3). | 91 |
| Tabelle 45: Vergleich der Ergebnisse im Light Race innerhalb der Gruppen zwischen U1, U2 und U3..... | 91 |
| Tabelle 46: Post-hoc-Analyse der Ergebnisse im Light Race innerhalb der Subgruppen zwischen U1, U2 und U3 | 91 |
| Tabelle 47: Ergebnisse des Bewegungscheck-Fragebogens..... | 93 |
| Tabelle 48: Deskriptive Analyse der Schrittzahl pro Tag | 94 |
| Tabelle 49: Deskriptive Analyse der Ergebnisse im ABC-Fragebogen..... | 96 |
| Tabelle 50: Deskriptive Analyse der Ergebnisse einzelnen Fragen im ABC-Fragebogen | 97 |
| Tabelle 51: Korrelation zwischen der Alltagsaktivität und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 | 98 |
| Tabelle 52: Deskriptive Analyse der BDNF-Werte an den drei Erhebungszeitpunkten | 103 |
| Tabelle 53: Vergleich des BDNF-Ausgangswerts zwischen den Gruppen | 103 |
| Tabelle 54: Vergleich der BDNF-Werte innerhalb der Gruppen | 103 |
| Tabelle 55: Studienkohorte | 125 |

| | |
|--|------------|
| Tabelle 56: INAS nach Probanden | 126 |
|--|------------|

1. Einleitung

1.1 Spinocerebelläre Ataxie

Autosomal-dominante zerebelläre Ataxie (ADCA) oder nach der genetischen Nomenklatur Spinocerebelläre Ataxie (SCA) stellt eine heterogene Untergruppe der hereditären Ataxien dar, die durch eine Degeneration des Kleinhirns und seiner Verbindungen gekennzeichnet ist. [1] Mit einer Prävalenz von 3/100.000 Einwohnern zählt sie in Europa zu den seltenen Erkrankungen. [2] Es sind über 50 SCA-Typen bekannt, die sich in drei Gruppen einteilen lassen: SCAs mit Polyglutamin-Expansionen (PolyQ-SCAs), SCAs mit nichtkodierenden Repeatexpansionen und SCAs mit konventionellen Mutationen. [2] Dabei stellen PolyQ-SCAs die häufigste Entität dar und hierunter die Subtypen SCA 1, SCA 2, SCA 3 und SCA 6.[3, 4] Sie manifestieren sich i. d. R. in der dritten bis vierten Lebensdekade, bei SCA 6 meist erst nach dem 50. Lebensjahr.[5] Der Krankheitsbeginn und die Ausprägung des Phänotyps ist, neben dem Subtyp, abhängig von der Anzahl an Polyglutamin-Expansionen, hier CAG-Repeats, und der Vererbungsform – so zeigt sich bspw. eine Assoziation zu einem geringeren Erkrankungsalter bei paternalen Vererbung und hoher CAG-Repeat-Anzahl. [3, 4]. Klinisch äußert sich die Erkrankung durch eine Ataxie mit progressiver Beeinträchtigung von Gang und Stand bis hin zu einer multisystemischen Neurodegeneration mit teilweise stark ausgeprägten nichtcerebellären Symptomen, wie Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen oder extrapyramidal-motorischen Symptomen. [2, 6] Es kommt zu einer progredienten Hirnatrophie, betont cerebellär, pontin und im Hirnstamm, welche einen neurologischen Symptomkomplex bedingt, der zu einer Verringerung der Lebenserwartung führt. [3]

1.1.1 SCA 1, 2, 3 und 6

Da sich die Studienkohorte auf Risikopersonen bzw. Betroffene der Subtypen SCA 1, 2, 3 und 6 beschränkt, wird im Folgenden detaillierter auf diese eingegangen.

| Subtyp | Gen/Protein | Mutation | Durchschnittliches Erkrankungsalter | Erste Symptome |
|--------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| SCA 1 | ATXN1/ataxin-1 | CAG-repeat (pathologisch ab 39)* | 3.-4. Lebensdekade | Gang- und Standataxie mit Dysbalance |
| SCA 2 | ATXN2/ataxin-2 | CAG-repeat (pathologisch ab: 31)* | 4. Lebensdekade | Gang- und Standataxie mit Dysbalance |
| SCA 3 | ATXN3/ataxin-3 | CAG-repeat (pathologisch ab: 47)* | 3.-6. Lebensdekade | Variabel je nach klinischem Subtyp |
| SCA 6 | CACNA1/Kalziumkanal | CAG-repeat (pathologisch ab: 20)* | 4.-5. Lebensdekade | Gang- und Standataxie mit Dysbalance |

Tabelle 1: Übersicht über die spinocerebellären Ataxien 1, 2, 3, und 6 (*Repeat-Anzahl nach du Montcel et al [7, 8])

1.1.1.1 SCA 1

SCA 1 resultiert aus einer Mutation im ATXN1-Gen auf Chromosom 6p, welche eine Verlängerung der CAG-Repeat-Anzahl im Ataxin-1-Protein bewirkt. Eine Aggregation von mutiertem Ataxin-1 führt zu neuronaler Dysfunktion und Degeneration der betroffenen Nervenzellen.[9, 10] Die normale Repeat-Länge liegt bei 27-36, während das SCA 1-Allel 39-82 CAG-Repeats enthält.[8] Der Erkrankungsbeginn korreliert negativ mit der Länge des Allels: je mehr CAG-Repeats, desto früher der Krankheitsbeginn. Im Durchschnitt liegt das Erkrankungsalter in der 3. bis 4. Lebensdekade, aber auch juvenile Manifestationen sind beschrieben.[7] Insgesamt zeigt SCA 1 eine schnellere Krankheitsprogredienz als SCA 2, 3 und 6.[6, 11]

Die primäre Krankheitsmanifestation zeigt sich in einer progredienten Gang- und Stand-Ataxie mit Beeinträchtigung der Balance, welche bspw. beim schnellen Wenden oder Treppensteigen bemerkt wird. Zudem kommt es zu einer zunehmenden Dysarthrie.[12] Neben diesen cerebellären Symptomen ist SCA 1 durch sog. „Plus-Symptome“ gekennzeichnet: Hierzu zählen extrapyramidale Symptome, wie Dystonie und Bradykinesie, exekutive Dysfunktionen mit fortschreitender kognitiver Beeinträchtigung, und eine Polyneuropathie, welche auch in elektrophysiologischen Messungen nachweisbar ist.[5, 13] So scheint charakteristisch für SCA 1 im Vergleich zu anderen Subtypen, neben einer Beeinträchtigung sensorischer Nerven, eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit motorischer Nerven.[14, 15]

Im Endstadium der Krankheit, welches zehn bis dreißig Jahre nach Krankheitsbeginn zu verzeichnen ist, sind bulbäre Dysfunktionen mit starker Beeinträchtigung durch Dysphagie und folgender Aspiration die Haupttodesursache.[12, 16]

1.1.1.2 SCA 2

Ursächlich für SCA 2 ist eine Mutation im ATXN2-Gen auf Chromosom 12q, welches eine Veränderung der Anzahl an CAG-Repeats in der N-terminalen Region des Ataxin-2-Proteins verursacht.[17] Die normale Repeat-Anzahl liegt bei 15-30, während eine Anzahl ab 31 CAG-Repeats SCA 2 verursacht.[7, 8, 18, 19] Ebenso wie bei SCA 1 korreliert auch hier die Anzahl der Repeats negativ mit dem Krankheitsbeginn. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt im Erwachsenenalter in der vierten Lebensdekade.[7, 19, 20]

Klinisch zeigt sich eine progressive Gang- und Standataxie, Dysarthrie und Dysphagie, sowie eine für SCA 2-typische Okulomotorikstörung mit sakkadierter Blickfolge, Sakkadenverlangsamung und supranukleärer Blickparese bis hin zur Plegie mit Fortschreiten der Krankheit.[19, 21] Neben klassisch zunehmenden cerebellären Symptomen leiden Patienten auch unter REM-Schlafstörungen, autonomen Dysfunktionen, wie Harninkontinenz, und sensomotorischer Neuropathie. [22, 23] Beschrieben sind zudem Fälle mit Parkinsonismus mit Halte- und Aktionstremor und Myoklonien, welcher sich teilweise sogar L-Dopa-responsiv zeigt.[22, 24] Im Verlauf der Erkrankung benötigen Betroffene durchschnittlich zwölf bis 25 Jahre nach Krankheitsbeginn Gehhilfen, bis hin zu Rollstühlen.[25] Die Krankheitsdauer variiert sehr stark (zwischen sechs und 50 Jahren) und führt meist durch respiratorische Komplikationen zum Tode.[23]

1.1.1.3 SCA 3

SCA 3 ist die häufigste spinocerebelläre Ataxie und sehr variabel im Phänotyp.[1] Die frühere Bezeichnung Machado-Joseph Disease (MJD) rührt von der zuerst beschriebenen großen Familie auf den Azoren. Verursacht wird SCA 3 durch eine

CAG-Repeat Expansion im ATXN3-Gen, welche ab einer Allellänge von 47 Repeats pathologisch wird.[7, 8, 22] Der Krankheitsbeginn liegt je nach Repeat-Anzahl zwischen der dritten und sechsten Lebensdekade, eine frühere Krankheitsmanifestation ist aufgrund von Antizipation bei paternaler Vererbung zu beobachten.[7, 8] Die Krankheitsprogression ist zwischen der bei SCA 1 und 6 anzusiedeln, die Krankheitsdauer variiert je nach Repeat-Anzahl zwischen sechs und 29 Jahren.[7, 22, 26]

SCA 3 kann aufgrund ihres sehr variablen Phänotyps in vier klinische Subtypen unterteilt werden: Typ 1 mit frühem Krankheitsbeginn und pyramidalen und extrapyramidalen Symptomen bei jedoch geringer Ataxie, Typ 2 mit eher klassisch progressivem ataktischem Krankheitsbild, Typ 3 mit spätem Krankheitsbeginn (mittleres Erkrankungsalter um das 50. Lebensjahr), progredienter Ataxie und peripherer Neuropathie, Typ 4 mit Parkinsonismus, welcher auch L-Dopa-Responsivität zeigt.[22, 27-29]

Neben der klassischen Beeinträchtigung von Gang und Stand, stellen Störungen der Okulomotorik, wie eine sakkadierte Blickfolge mit horizontalem Blickrichtungsnystragmus und Diplopie, ein häufiges Symptom dar.[5, 30] Häufig beobachtet werden zudem Schlafstörungen mit Restless Legs-Syndrom, sowie eine milde kognitive Beeinträchtigung.[7, 27, 28]

1.1.1.4 SCA 6

Charakteristisch für SCA 6 ist ein höheres Erkrankungsalter als bei SCA 1, 2 und 3. Betroffene erkranken durchschnittlich zwischen dem 43. und 52. Lebensjahr und haben trotz der erhöhten Morbidität keine Einschränkung der Lebenserwartung.[22, 31, 32] Ursächlich für die Erkrankung ist eine CAG-Repeatexpansion im CACNA1-Gen auf Chromosom 19p.[7] Normale Allele haben 4-18 Repeats, während 20-33 Repeats SCA 6 verursachen.[32, 33] Wie bei SCA 1-3 zeigt auch SCA 6 eine negative Korrelation der Anzahl an CAG-Repeats mit dem Erkrankungsalter, jedoch gibt es selbst bei Patienten in derselben Familie eine höhere Variation der Ausprägung und des Erkrankungsalters trotz gleicher Allellänge.[34]

Klinisch zeigt sich eine „reiner“ (d.h. mit geringerer multisystemischer Beteiligung einhergehende), im Vergleich zu SCA 1-3 weniger schnell progrediente, cerebelläre Ataxie mit initialer Beeinträchtigung von Gang und Stand, Imbalance und häufigem Stolpern, welche mit Fortschreiten der Erkrankung auch die obere Extremität mit Intentionstremor und Dysmetrie betrifft.[1, 4, 6, 25] Als frühes Symptom wird zudem episodischer Schwindel beschrieben.[35] Neben einer Dysarthrie und Dysphagie, ist zudem eine okuläre Beteiligung im Sinne von Nystagmen (Downbeat-Nystagmus, horizontaler Blickrichtungsnystagmus), einer Beeinträchtigung des vestibulookulären Reflexes und Auftreten von Doppelbildern typisch.[1, 30, 32, 34] Eine höhergradige kognitive Beeinträchtigung wurde bisher nicht beschrieben.[31]

1.1.2 Therapien bei spinocerebellärer Ataxie

Therapiemöglichkeiten der spinocerebellären Ataxien sind nur sehr begrenzt vorhanden. Zum jetzigen Stand der Forschung gibt es keine kausale Therapie oder Heilungsmöglichkeiten bei spinocerebellärer Ataxie.[16, 23, 27, 31, 36] Im Vordergrund stehen neurorehabilitative Maßnahmen im Rahmen von Physio-, Logo- und Ergotherapie.[14] Ergänzend kann eine symptomorientierte medikamentöse Therapie, beispielsweise mit L-Dopa bei Parkinsonismus bei SCA 3, oder Baclofen bei Spastik oder Dystonie, erfolgen. Weitere Medikamente, wie Aminopyridine, sind Gegenstand von Studien. In der DGN-Leitlinie wird ein Therapieversuch mit Riluzol (2x 50mg/Tag oral) als vertretbar angesehen.[37] Darüber hinaus bestehen keine einheitlichen Therapieempfehlungen. [38-40]

Neben dem Mangel an Therapieoptionen, stellt der richtige Zeitpunkt einer supportiven Therapie eine Herausforderung dar, da bei fehlenden Surrogatmarkern der genaue Verlauf der Erkrankung, sowie der explizite Krankheitsbeginn im Sinne der beginnenden Neurodegeneration bisher noch nicht gänzlich verstanden wurden.[39]

1.2 Evaluation der präataktischen und ataktischen Manifestation spinocerebellärer Ataxien

Der Krankheitsverlauf der bereits symptomatischen Phase wird im Rahmen von Studien mittels multipler Fragebögen, Scores, Biomarker und bildgebender Verfahren evaluiert.[11, 41-44] Prädiktive Modelle, wie die Berechnung des Onsets anhand der Repeat-Anzahl nach Montcell et al. (2014), geben eine ungefähre Prognose zum Krankheitsbeginn.[8]

1.2.1 Fragebögen und Scores

Die Scale for assessment and rating of Ataxia, kurz SARA, ist ein standardisierter Score zur Einordnung der klinischen Manifestation und Verlaufsbeobachtung einer zerebellären Ataxie.[44, 45] (siehe Anhang) Er wurde von einer Gruppe Neurologen erstellt, benötigt kein technisches Zubehör und wurde im Rahmen einer ersten Studie an SCA-Patienten evaluiert.[45] Getestet werden acht „Items“, die addiert eine minimale Punktzahl von 0 (keine Ataxie) und maximal 40 Punkte (schwerwiegendste Ataxie) ergeben: 1: Gait (0-8 Punkte), 2: Stance (0-6 Punkte), 3: Sitting (0-4 Punkte), 4: Speech disturbance (0-6 Punkte), 5: Finger chase (0-4 Punkte), 6: Nose-finger test (0-4 Punkte), 7: Fast alternating hand movements (0-4 Punkte), 8: Heel-shin slide (0-4 Punkte). Dabei werden die Items 5-8 jeweils für beide Seiten getestet und gemittelt. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist die Ataxie.[45]

Im Rahmen der RISCA- und EUROSCA-Studien wurde zudem der SCA Functional Index (SCAFI) als Verlaufsparemeter etabliert.[11, 42, 43] Er bewertet drei Subtests zu einem Gesamtwert: 1: 8-Meter-Gehen, 2: Nine-Hole-Peg-Test, 3: PATA-Rate.[46] Zur Auswertung werden die Ergebnisse aller Untersuchungen zu einem Z-Score verrechnet und geben so eine stärkere Korrelation zur funktionellen Einschränkung wieder, als jeder Subtest für sich.[46]

Der Inventory of Non-Ataxia Signs, kurz INAS, hingegen dient der Evaluation von nicht-Ataxie Symptomen. Er beinhaltet 16 in der Auswertung binarisierte Variablen, die zu einem Gesamtscore summiert werden und als semiquantitative Variable extracerebellärer Beeinträchtigung bei SCA gewertet werden kann: 1:

Hyperreflexie (Item 1, 2, 3), 2: Areflexie (Item 1, 2 und 3), 3: Babinski (Item 4), 4: Spastik (Item 5), 5: Paresen (Item 6), 6: Muskelatrophie (Item 7), 7: Faszikulationen (Item 8), 8: Myoklonus (Item 9), 9: Rigor (Item 10), 10: Chorea / Dyskinesie (Item 11), 11: Dystonie (Item 12), 12: Tremor (Item 13), 13: Sensorische Symptome (Item 14), 14: Blasenfunktionsstörung (Item 28), 15: Kognitive Beeinträchtigung (Item 29), 16: Okulomotorische Hirnstammzeichen (Item 20, 21 und 22). [47] (siehe Anhang) Bei SCA 1,2 und 3 korreliert der INAS hinsichtlich des Krankheitsprogresses mit dem SARA. Patienten mit SCA 6 haben häufig wenig extracerebelläre Symptomatik und zeigen daher im Verlauf steigende SARA-Werte ohne eine Zunahme des INAS-Scores.[43, 47] Der INAS kann daher ergänzend zu SARA und SCAFI genutzt werden.[44]

Neben diesen wurden in Studien weitere Scores, wie die semiquantitative International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), der Composite Cerebellar Functional Severity Score (CCFS), die Brief Ataxia Rating Scale (BARS) oder der Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA) entwickelt.[41, 48]

1.2.2 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren bieten die Möglichkeit einer quantitativen Evaluation des Krankheitsverlaufs. Genutzt wird beispielweise die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Volumetrie, aber auch die Positronenemissionstomographie (PET) und die Spektralcomputertomographie (SPECT) helfen die Erkrankung besser zu verstehen. [41, 49, 50]

1.2.3 Fluid Biomarker

Im Rahmen von Studien werden diverse Laborparameter als mögliche Surrogatmarker getestet.[41, 51, 52] Neben dem Mutationsprotein selbst werden weitere Biomarker in Blutserum und Liquor untersucht, die bereits bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie bei Alzheimer Demenz oder Chorea Huntington, mit dem Krankheitsverlauf zu korrelieren scheinen. Zu nennen wären

beispielsweise Neurofilament Leichtkette (NFL) oder Tau, welche auch bei Patienten mit manchen SCA-Formen erhöht zu sein scheinen.[51-54]

Von Interesse sind zudem Neurotrophine, wie BDNF (Brain derived neurotrophic factor) und VEGF (Vascular endothelial growth factor).[41] BDNF spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Neurogenese, Neuroplastizität und neuroprotektiver Mechanismen im zentralen und peripheren Nervensystem.[55, 56] Die BDNF-Konzentration sinkt durch altersabhängigen Nervenzelluntergang. Weiterhin wird postuliert, dass eine Assoziation zwischen der Progression neurodegenerativer Erkrankungen und einem abnehmenden BDNF-Spiegel besteht.[57-61] Im Gegensatz zeigt sich eine bessere Gedächtnisfunktion und Stimmung bei hohem BDNF-Spiegel, zudem scheint die Konzentration von BDNF nach einmaligem und regelmäßigem motorischem Training zu steigen.[55, 57, 58] In der Pharmakologie wird ein möglicher Nutzen von BDNF als Medikament im Rahmen einer neuroprotektiven Therapie diskutiert.[56, 60, 62]

1.3 Neurodegeneration vor klinischer Manifestation?

Neurodegeneration beschreibt eine pathologische Veränderung der Nerven bzw. des Nervensystems. Neurodegenerative Erkrankungen sind eine sehr heterogene Gruppe, welche durch einen unaufhaltsamen Progress gekennzeichnet sind und aus oft noch unklaren Ursachen entstehen. Ausgeschlossen sind dabei sekundäre neurologische Erkrankungen, welche beispielsweise auf dem Boden von Trauma, Tumor, Inflammation oder hämorrhagischen oder ischämischen Ereignissen entstehen.[63]

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass neurodegenerative Erkrankungen, wie Morbus Parkinson oder Morbus Huntington, durch eine präsymptomatische Phase gekennzeichnet sind.[64-66] (siehe Abbildung 1) In der multizentrischen RISCA-Studie konnte auch für spinocerebelläre Ataxien eine solche präataktische Phase detektiert werden.[42, 67] So zeigten sich bereits vor errechnetem und klinischem Krankheitsbeginn milde Koordinationsdefizite, Muskelkrämpfe, ein Blickrichtungsnystagmus und sogar bildmorphologisch nachweisbare strukturelle Veränderungen im Bereich des

Hirnstamms.[42] Diese Koordinationsdefizite und damit einhergehende Schwierigkeiten bei diversen Gang- und Standproben konnten auch im Rahmen von quantitativen Bewegungsanalysen bei Patienten im präataktischen Stadium im Gegensatz zu „Gesunden“ nachgewiesen werden.[68]

Ursächlich für dieses Phänomen scheint die cerebelläre Reserve: Als cerebelläre Reserve wird die Kapazität bezeichnet, neuronale Schäden oder Funktionsverlust bspw. im Rahmen von Neurodegeneration, Schlaganfall oder Trauma zu kompensieren. Man unterscheidet zwischen der strukturellen und der funktionellen cerebellären Reserve: Strukturelle Schäden, wie bspw. durch Stroke oder Trauma, werden durch intakte cerebelläre Areale ausgeglichen, wohingegen funktionelle Schäden, die das neuronale Netzwerk beeinträchtigen, innerhalb des geschädigten Areals kompensiert werden.[69]

Durch die zentrale Rolle des Cerebellums bei Bewegungskoordination und Erlernen von Bewegungsabläufen ist die Rehabilitationsfähigkeit bei zunehmender Degeneration und somit mangelnder cerebellärer Reserve reduziert. Daher scheint eine Intervention in einem möglichst frühen Krankheitsstadium, also auch bereits im präataktischen Stadium, sinnvoll.[70]
[68]

Krankheitsverlauf neurodegenerativer Erkrankungen

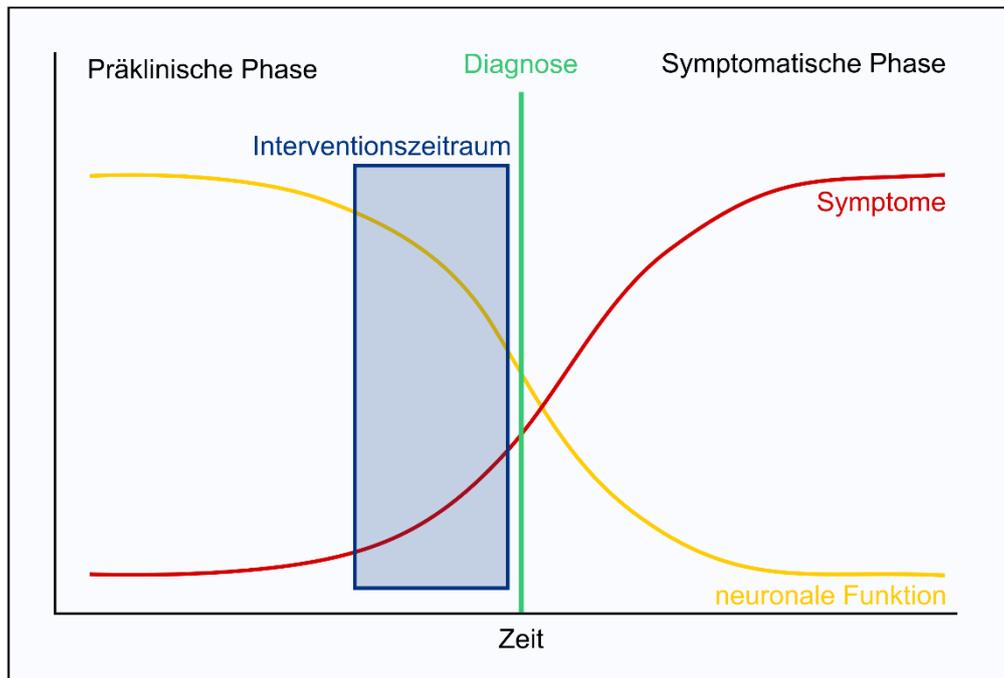


Abbildung 1: Krankheitsverlauf neurodegenerativer Erkrankungen modifiziert nach DeKosky et al 2003[64]

1.4 Modifikation der präataktischen Krankheitsprogredienz

Bisher beschränken sich Therapien und Therapieversuche bzw. -studien bei spinocerebellären Ataxien auf die Phase mit klinisch manifesten Symptomen. Hier konnte bei degenerativen Ataxien schon gezeigt werden, dass intensives motorisches Training eine signifikante Verbesserung von Balance/Koordination, Gang und Stand, sowie ein geringeres Fallrisiko bewirken kann.[71-74] Dieses Training sollte multifaktoriell sein und durch dafür geschulte Physiotherapeuten individuell an die Erkrankung und das Krankheitsstadium angepasst werden. [73, 75] Limitationen bestehen hier im natürlichen Progress neurodegenerativer Erkrankungen: so können bestimmte Übungen bspw. zu Stürzen oder eine falsche Durchführung sogar zu einer Verschlechterung der bereits bestehenden Einschränkungen führen.[75] In Anbetracht der mit Fortschreiten der Erkrankung abnehmenden cerebellären Reserve und fehlenden ursächlichen Therapie wäre es ideal, in einem präsymptomatischen Stadium den Krankheitsprogress zu

modifizieren und somit einen möglichst langen Aufschub einer klinischen Manifestation oder Alltagseinschränkung zu bewirken.

Im Maus-Modell zeigte sich, dass eine Intervention mit motorischem Training den Krankheitsverlauf bereits im frühen Stadium der SCA 1 positiv beeinflussen kann.[76] Wenn dieser Effekt auch beim Menschen im präsymptomatischen Stadium der spinocerebellären Ataxie nachweisbar wäre, hätte dies wesentliche Bedeutung für die Beratung und Behandlung von Familien mit SCA, aber auch anderen autosomal-dominanten neurodegenerativen Erkrankungen.

1.5 Studienziel

Mithilfe der Studie sollen Veränderungen der Motorik schon im frühen Stadium der Neurodegeneration mittels subklinischer digital-motorischer Maße gemessen und quantifiziert werden. Es soll zudem insbesondere überprüft werden, ob koordinatives Training bereits im präataktischen Stadium der SCA den Krankheitsverlauf beeinflussen kann, und helfen, ein besseres Verständnis für die Entwicklung dysfunktionaler Motorkontrollmechanismen und deren Kompensationsstrategien zu entwickeln.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Die Studienkohorte besteht aus blutsverwandten Familienmitgliedern von SCA-Indexpatienten der Subtypen 1, 2, 3 und 6 mit einem SARA-Score kleiner gleich 8, die älter als 16 Jahre sind. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte deutschlandweit primär aus betroffenen Familien, welche an die neurologische Universitätsklinik Tübingen angebunden sind, aber auch über andere Zentren, wie Bonn und Essen.

Sowohl die Studienprobanden als auch die Untersucher kennen den Mutationsstatus der Probanden nicht (doppelt-verblindet für den Genstatus). Durch die 50%-ige Wahrscheinlichkeit Mutationsträger zu sein, ergeben sich automatisch zwei Gruppen: Mutationsträger (Mutation-Carrier = MC) und Nicht-Mutationsträger (Healthy Control = HC). Nach der Definition eines präataktischen Mutationsträgers nach Maas et al (2015) werden alle Mutationsträger anhand des SARA-Scores einer präataktischen Subgruppe (PMC) – ohne/kaum klinisch ersichtliche Krankheitssymptomatik und SARA kleiner 3 – und einer symptomatischen Subgruppe (SMC) – mit Krankheitssymptomen und SARA 3 bis 8 – zugeordnet.[42, 49] Identisch zur Studie von Ilg et al (2016) werden Mutationsträger bis zu einem SARA von maximal 8 – also in einem sehr frühen symptomatischen Krankheitsstadium – in die Studie eingeschlossen.[68] Dies ermöglicht einerseits den Vergleich zwischen präataktischen und bereits symptomatischen Mutationsträgern, zum Anderen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Rekrutierung einer größeren Probandenzahl.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit anderen Ataxien außer SCA 1,2,3 und 6, genetisch ungesicherter Ataxie oder bei wesentlichen neurologischen, orthopädischen oder ophthalmologischen Begleiterkrankungen.

2.1.1 Genetik

Die genetische Mutationsanalyse und Auswertung erfolgen nach etablierten und standardisierten Methoden durch das Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik der Universität Tübingen.[8, 22] Für die Analyse werden

den Probanden am ersten Studientermin 20ml venöses Blut in einem EDTA-versetzten Röhrchen entnommen. Im Sinne einer für das Vorhandensein einer zugrundeliegenden Erkrankungsmutation doppelt-verblindeten Studie erfolgen alle genetischen Tests verblindet, sodass das Ergebnis weder den Probanden mitgeteilt wird, noch der Person, welche die Untersuchungen während der Studientermine durchführt. Die Aufklärung darüber, dass auf Gruppenebene eine Genotypisierung aller Probanden erfolgen wird, erfolgte durch einen Studienarzt, welcher aber wiederum keinen Zugang zu den individuellen Ergebnissen hatte.

2.1.2 Berechnung des Krankheitsbeginns

Zur Berechnung des wahrscheinlichen Krankheitsbeginns wird das statistische Model von du Montcel et al. (2014) verwendet.[8] Der Krankheitsbeginn errechnet sich hier bei SCA 2 und SCA 3 anhand der CAG-Repeat-Anzahl des betroffenen Allels, bei SCA 1 und SCA 6 anhand der Anzahl der CAG-Repeats beider Allele.[8] Dabei ist es möglich, sowohl den wahrscheinlichen Krankheitsbeginn bei Geburt – anhand der Repeat-Anzahl des betroffenen Allels und dem Erkrankungsalter des betroffenen Elternteils – als auch einen altersadaptierten Krankheitsbeginn – unter Berücksichtigung des aktuellen Alters des betroffenen Mutationsträgers – zu errechnen. Im Rahmen dieser Studie wird der Krankheitsbeginn bei Geburt verwendet, der entweder aus den Tabellen abgelesen oder nach der vorgegebenen Formel berechnet wird. [8]

2.2 Studiendesign



Abbildung 2: Studiendesign

Die durchgeführte Interventionsstudie vergleicht ein trainingsfreies Intervall mit einem Trainingsintervall. Hierzu finden drei Studientermine in einem Abstand von sechs Wochen statt, sodass zwei Zeiträume gleicher Dauer entstehen: ein trainingsfreier Zeitraum zwischen dem ersten und zweiten Termin ([U1-U2]), sowie ein Trainingszeitraum zwischen dem zweiten und dritten Termin ([U2-U3]). Somit entsteht ein intraindividuelles und Gruppen-Kontroll-Studiendesign, welches sowohl einen Vergleich zwischen den Gruppen (HC vs. MC und HC vs. PMC vs. SMC), als auch einen intraindividuellen Vergleich der Zeiträume ([U1-U2] und [U2-U3]) ermöglicht. (siehe Abbildung 2) Die Datenerhebung wurde im Zeitraum Mai 2015 bis August 2017 durchgeführt.

Zur Erhebung der Wirksamkeit des Trainings werden an den Untersuchungsterminen folgende Outcome-Parameter ermittelt: VICON®-basierte Bewegungsanalyse (primärer Outcome-Parameter), zudem der klinische Score SARA, BDNF-Levels und die Spielstände im Spiel Light Race (sekundäre Outcome-Parameter). Als zusätzliche Stratifikatoren werden am ersten Untersuchungstermin der klinische Score INAS, sowie die Alltagsaktivität mittels ActivPAL, ABC-Scale und Bewegungsscheck-Fragebogen erhoben.

Das Training besteht aus koordinativen und dynamischen Übungen, die mithilfe im Handel frei verfügbarer Xbox Kinect-Spiele im häuslichen Umfeld während der Trainingsperiode von sechs Wochen durchgeführt werden. Den Probanden

wurden die Xbox Kinect und die Spiele für den Trainingszeitraum zur Verfügung gestellt. Während des Trainings wird zudem die Trainingsmotivation mithilfe von Fragebögen erhoben. (siehe Trainingsfragebogen im Anhang)

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen angenommen (Aktenzeichen des Ethikvotums: 484/2015BO2).

2.2.1 Exergame-Training

Das Exergame-Training zu Hause wird über eine Dauer von sechs Wochen mit einer Mindesthäufigkeit von dreimal pro Woche durchgeführt. Wenn der Termin für den dritten Untersuchungstermin länger als die sechs Wochen vom zweiten Termin entfernt lag, wurde das Training um die entsprechende Zeitdauer bis zum dritten Termin fortgeführt. Die Probanden erhalten für das Training eine Xbox 360 inklusive Kinect-System und die zum Training notwendigen Trainingsspiele, sogenannte Exergames. Zum Training werden Light Race und Virtual Smash des Spiels „Your Shape: Fitness Evolved“, Sack Hack des Spiels „Motion Explosion“ und Rally Ball des Spiels „Kinect Adventures!“ verwendet.

Die Spiele basieren auf der Steuerung eines Avatars, indem die Bewegung des Spielenden auf das Spiel projiziert wird. Im Spiel Light Race erzielt der Spielende Punkte, indem er in einem Kreis stehend mittels Ausfallschritten Felder, welche um den Kreis formiert sind, betritt. Je schneller dies gelingt, umso höher fällt die Punktzahl aus. Virtual Smash simuliert eine Art Boxkampf, bei dem Quader mit den Fäusten zerstört werden müssen. Sack Hack simuliert das Spiel „Hacky Sack“. Ziel des Spiels ist es, einen Ball durch Anstoßen mit Händen und Füßen in vorgegebener Reihenfolge möglichst lange in der Luft zu halten. Beim Spiel Rally Ball sollen Bälle auf ein Ziel mit Kisten geschlagen werden. Die Grundbewegung erinnert an Squash, da die Bälle im Spiel von Wänden und den Kisten abprallen und so zum Spielenden zurückkehren.

Pro Trainingseinheit sollen viermal die Spiele Sack Hack und Rally Ball bzw. fünfmal die Spiele Light Race und Virtual Smash durchgeführt werden. Die

Spielstände, Trainingsdauer und Motivation werden mithilfe von Trainingsprotokollen (siehe Anhang) dokumentiert. Durch die im jeweiligen Spiel determinierte Spieldauer ergibt sich eine effektive Mindesttrainingsdauer von ca. 60min pro Trainingseinheit. Die Motivation kann von null bis fünf bewertet werden, wobei null keiner Motivation und fünf höchster Motivation entspricht. Eine Einführung in alle Spiele, sowie Hinweise zur Durchführung und Installation der Xbox Kinect werden am zweiten Untersuchungstermin gegeben.



Abbildung 3: Exergames

Mit Hilfe einer vor dem Probanden positionierten Kamera werden in den Spielen Avatare generiert, welche durch die Bewegung des Probanden gesteuert werden. Dargestellt sind die im Rahmen der Studie verwendeten Spiele (a = Light Race, b = Sack Hack, c = Rally Ball, d = Virtual Smash). (Screenshots von Julia Baumann)

2.3 Quantitative Bewegungsanalyse

Der primäre Outcome Parameter stellt die quantitative VICON®-basierte Bewegungsanalyse dar. In Vorstudien konnten bereits Bewegungsanalyse-Parameter und ein Set an Stand- und Gangproben, in denen diese Bewegungsanalyse-Parameter untersucht werden, etabliert werden, auf die

diese Studie zurückgreift.[68, 77, 78] Die quantitative Bewegungsanalyse wird analog der Studie von Ilg et al. (2016) durchgeführt.[68]

Verwendet wird das „VICON motion capture“-System (Oxford Metrics, Oxford, UK). Zur Generierung eines dreidimensionalen kinetischen Modells werden die Probanden mit 41 reflektierenden Markern nach festem vom Hersteller vorgegebenem Schema beklebt (siehe Abbildung 3). Mit Hilfe von zehn Infrarotkameras wird deren Position im dreidimensionalen Raum bestimmt. Die Signale verarbeitet ein von VICON zur Verfügung gestelltes Programm mit einer Abtastrate von 120Hz. Durch in Vorstudien entwickelte Algorithmen werden Geschwindigkeit, Gelenkpunkte und die Bewegung des Körperschwerpunkts des Probanden ermittelt. Aus diesen Daten werden die Schrittlängenvariabilität und die Abweichung vom Körperschwerpunkt bei Standaufgaben als quantitative Parameter berechnet, welche im Rahmen der Studie von Ilg et al. (2016) etabliert werden konnten.[68]

Plug-in-Gait Marker Placement

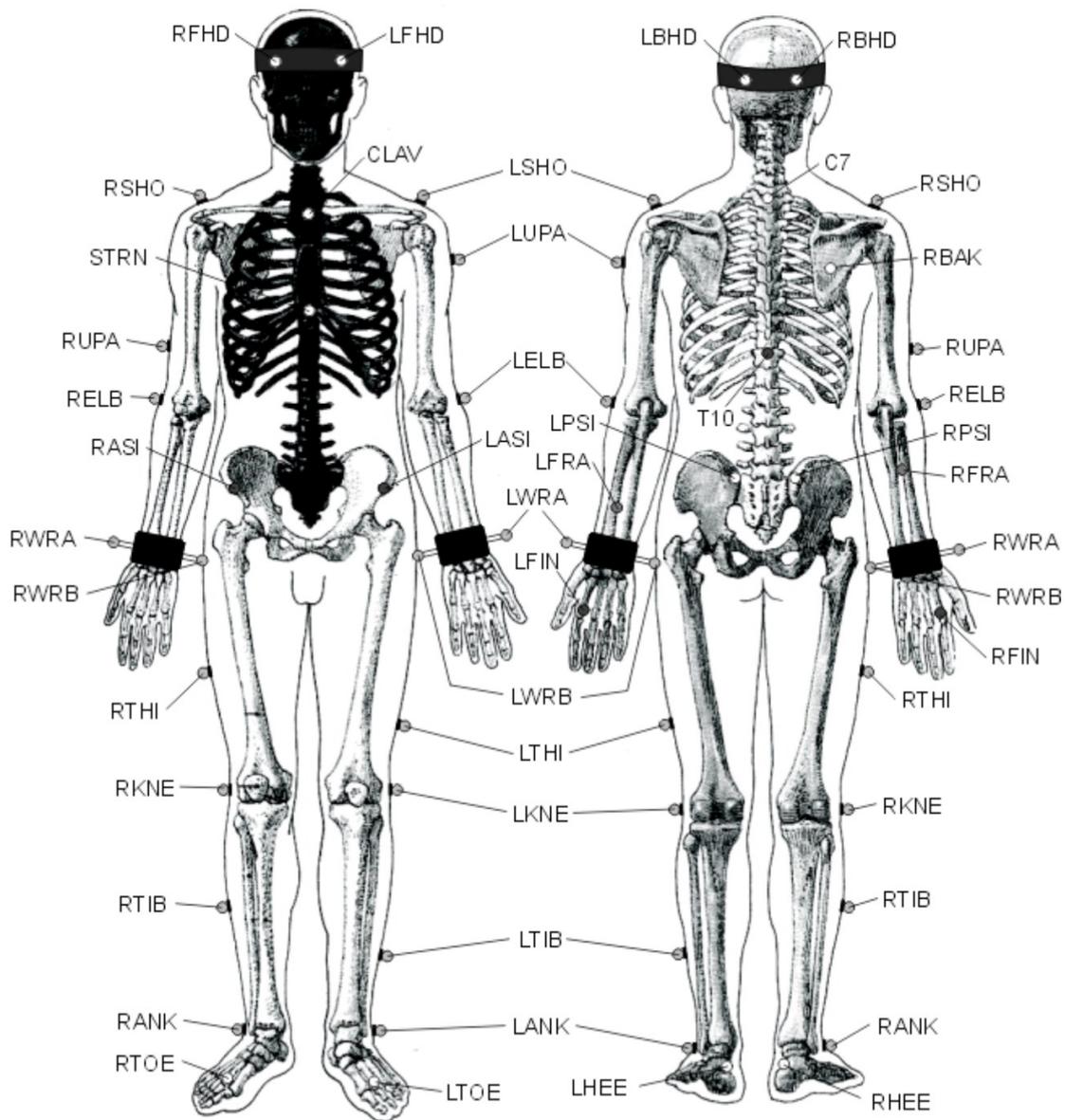


Abbildung 4: Vicon plug-in-gait marker placement[79]

Die Abbildung zeigt die Verteilung der 41 Marker, welche für die Bewegungsanalyse an vom Hersteller vorgegebenen Positionen am Probanden angebracht werden müssen.

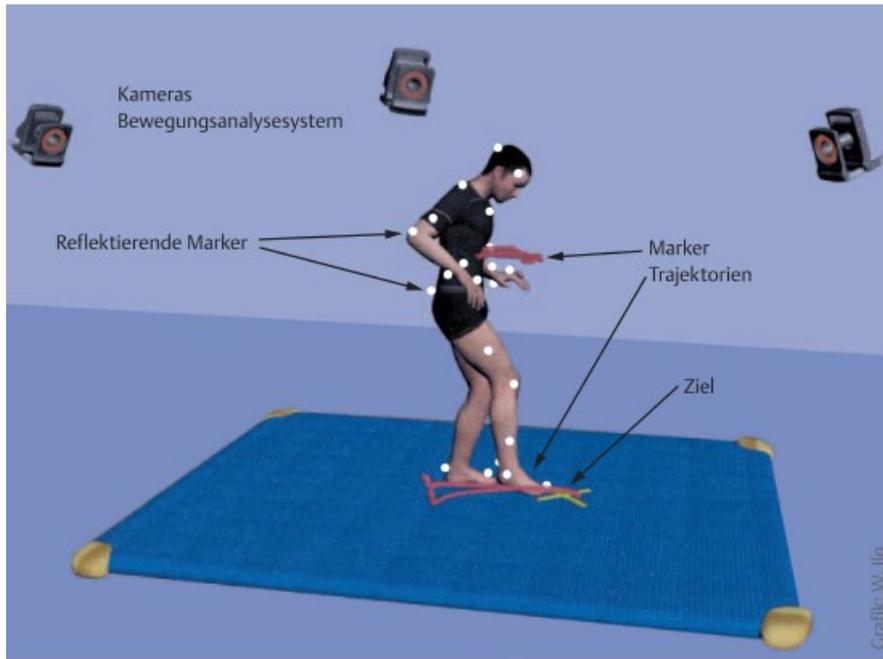


Abbildung 5: Versuchsaufbau der quantitativen Bewegungsanalyse

Zehn Infrarotkameras in festen Positionen um den Probanden senden Lichtimpulse, welche von den 41 Markern reflektiert werden. Aus dem so detektierten Lichtmuster ergibt sich eine schematisch aufgezeichnete Bewegung im dreidimensionalen Raum. Durch Nachbearbeitung in einem von VICON zur Verfügung gestellten Programm kann abschließend der Gelenkwinkelverlauf über die Zeit ausgewertet werden. (Grafik von Dr. Winfried Ilg)

2.3.1 Auswahl der Gang- und Standaufgaben und deren Parameter

Es wird auf die in der Studie von Ilg et al. (2016) verwendeten Gang- und Standaufgaben zurückgegriffen.[68] Alle Aufgaben werden barfuß und primär auf ebenem Untergrund durchgeführt. Um die Aufgaben zu erschweren und somit, wie in der Vorstudie gezeigt, etwaige präataktische Symptome aufzuzeigen, werden diese nachfolgend zusätzlich auf einer 3cm dicken Schaumstoffmatte der Firma AIREX wiederholt. [68]

Es werden folgende Standaufgaben bei jeder Untersuchung durchgeführt: Stand in der Romberg-Position mit eng zusammenstehenden Füßen für 30 Sekunden mit offenen Augen (RB = Romberg), mit offenen Augen auf einer Matte (RBM = Romberg on a mattress), mit geschlossenen Augen (RBC = Romberg with closed eyes) und mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM = Romberg with closes eyes on a mattress).

Neben den Standaufgaben werden zusätzlich Gehen auf ebenem Untergrund und auf der Matte, sowie Gehen in Tandemgang auf ebenem Untergrund und auf der Matte ausgeführt. Die Ganggeschwindigkeit wird dabei von jedem Probanden selbst bestimmt. Der Tandemgang wird auf einer imaginären Linie durchgeführt, wobei ein Fuß so vor den anderen gesetzt wird, dass die Ferse direkt an den Zehen anschließt. Jede Gangaufgabe wird über eine Distanz von zehn Metern in je fünf Durchgängen aufgenommen. Dabei werden von jedem Probanden nur die Aufnahmen über die mittleren 7 Meter verwendet, um eine Verfälschung der Schrittlängen während der Beschleunigungs- und Verlangsamungsphase am Anfang und Ende jedes Durchgangs zu vermeiden. In die Analyse werden dadurch pro Probanden im Rahmen des Gehens 15-20 Schrittzyklen, und während des Tandemgangs 20-25 Schrittzyklen eingeschlossen.

Somit ergeben sich durch eine Auswertung dieser Rohdaten folgende Parameter: die Variabilität in der Schrittdauer, die Schrittlängenvariabilität als Abweichung der Schrittlänge pro Schritt und die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg.

2.4 Klinische Scores

Zur Einordnung einer klinischen Manifestation von SCA-Symptomen werden zwei Scores verwendet: SARA (Scale for assessment and rating of Ataxia) und INAS (Inventory of Non-Ataxia Signs)

2.4.1 SARA – Scale for the assessment and rating of Ataxia

Im Rahmen dieser Studie dient der SARA sowohl zur Gruppierung in PMC und SMC als auch als sekundärer Outcome-Parameter zur Evaluation einer möglichen Verbesserung bereits manifester zerebellärer klinisch-neurologischer Symptome durch das Training. Die Probanden werden hierzu an allen drei Untersuchungsterminen durch einen erfahrenen Untersucher getestet. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich der Trainingserfolg anhand des erhobenen SARA-Scores vorhersagen lässt. (Score und Anleitung im Anhang)

2.4.2 INAS – Inventory of Non-Ataxia Signs

Da spinocerebelläre Ataxien häufig mit nicht-ataktischen Symptomen einhergehen, wurde der SARA durch das semi-quantitative Inventory of Non-Ataxia Signs ergänzt.[45, 47] Dieser wird im Rahmen der Studie nicht als Verlaufsparemeter, sondern nur am ersten Untersuchungstermin zur besseren klinischen Einordnung einer eventuell bereits bestehenden Symptomatik erhoben. Er wird zudem untersucht, ob sich der INAS-Score als Prädiktor für den Trainingserfolg eignet. (Score und Anleitung im Anhang).

2.5 Trainingserfolg und Trainingsmotivation

Im Rahmen jedes Untersuchungstermins wird insgesamt fünfmal das Spiel Light Race (siehe Abbildung 5) absolviert und die jeweiligen Spielstände ermittelt. Als Maß wird der Mittelwert aus den Spielständen pro Untersuchungstermin errechnet. Dieser dient als sekundärer Outcome-Parameter zur Evaluation des Trainingserfolgs.

Mit Hilfe eines Trainingsprotokolls werden während des 6-wöchigen Trainings die Häufigkeit des Trainings, die Trainingsdauer, die Spielstände und die Trainingsmotivation abgefragt. (Trainingsprotokoll im Anhang)

Zur Erhebung der Trainingsmotivation wird jedes Spiel einzeln am jeweiligen Spieltag mit einer Zahl zwischen 0 und 5 bewertet, wobei 0 keiner Motivation und 5 höchster Motivation entspricht.

2.6 Erfassung der Alltagsaktivität

Es werden die Fragebögen „ABC-Skala“ und der „Bewegungscheck-Fragebogen“, sowie ein Aktivitätssensor verwendet, um die Alltagsaktivität der Probanden zu erfassen. In einem zweiten Schritt soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Trainingserfolg und der Alltagsaktivität gibt.

2.6.1 Aktivitätssensor

Als Aktivitätssensor wird der ActivPAL™ der Firma PAL Technologies verwendet. Er ist ein Messaufnehmer, der ermöglicht, die Art und das Ausmaß von Alltagsaktivitäten, wie Sitzen/Liegen, Stehen und Gehen, aufzuzeichnen. Er wird über sieben Tage kontinuierlich mittig an der Oberschenkelvorderseite getragen und nimmt folgende Parameter auf: Sitzen/Liegen, Stehen und Gehen in Prozent/Tag und Dauer/Tag, sowie die Schrittzahl pro Tag. (Website: <http://www.palt.com/>) Die Auswertung erfolgt mittels der dazugehörigen Software der Firma PAL Technologies.

Angebracht wird das 15g schwere und ca. 5x3x0,5cm große Gerät mittels wasserdichter Klebefolien (Fixomull transparent der Firma BSN Medical), sodass auch Duschen und Schwimmen mit dem Gerät möglich sind.

2.6.2 ABC-Skala – The Activities-specific Balance Confidence

Die Activities-specific Balance Confidence (ABC)-Skala dient der subjektiven Bewertung der Zuversichtlichkeit bestimmte Balance-betonte Aufgaben im Alltag zu bewältigen, ohne dabei aus dem Gleichgewicht zu geraten.[80] Die Zuversichtlichkeit wird von 0% (überhaupt nicht zuversichtlich) bis 100% (absolut zuversichtlich) für bestimmte Alltagssituationen angegeben. [80] Im Rahmen der Studie wird die Kurzversion und somit nur sechs der eigentlich sechzehn Items abgefragt: 5: Auf den Zehenspitzen stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen, der sich über Kopfhöhe befindet, 6: Auf einem Stuhl stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen, 13: Von Personen angestoßen werden, während Sie im Kaufhaus herumgehen, 14: Auf einer Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen, während Sie sich am Geländer festhalten, 15: Mit zahlreichen Einkaufsstützen/Paketen auf einer Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen ohne sich dabei am Geländer festhalten zu können, 16: Auf vereisten Gehwegen gehen. (Fragebogen im Anhang)

2.6.3 Bewegungsscheck-Fragebogen

Der Bewegungsscheck-Fragebogen des Gesundheitsamtes Baden-Württemberg entspricht in leicht abgewandelter Form dem IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) in der Kurzversion von August 2002. Er erfasst die körperliche Aktivität im alltäglichen Leben in den letzten sieben Tagen vor Ausfüllen des Fragebogens. Die Auswertung ermöglicht eine Einteilung der Probanden in drei Kategorien: geringes, moderates und hohes körperliches Aktivitätslevel. (Fragebogen im Anhang)

2.7 BDNF (Brain derived neurotrophic factor)

BDNF wird im Serum an drei Zeitpunkten gemessen: direkt vor dem zweiten Untersuchungstermin (BDNF-001), direkt nach der Bewegungsanalyse und der Einführung in die Trainingsspiele am zweiten Untersuchungstermin (BDNF-002), sowie direkt vor dem dritten Untersuchungstermin (BDNF-003). Die Analyse erfolgt durch das neurologische Labor des Universitätsklinikums Tübingen. Die gemessene BDNF-Konzentration wird in ng/ml angegeben, der Referenzbereich liegt zwischen 18,3 – 31,4 ng/ml.

Dies ermöglicht die Erhebung eines Basiswertes sowie die Detektion einer potenziellen Erhöhung der Konzentration nach einmaligem und kontinuierlichem Training. Er dient somit als sekundärer Outcome-Parameter.

2.8 Statistische Analyse

Bei geringer Stichprobe und nicht-normalverteilten Daten wird der Friedman-Test (χ^2 , p-Werte) als nicht-parametrisches Verfahren verwendet, um zentrale Tendenzen innerhalb einer Gruppe zwischen den Messzeitpunkten (U1-U2-U3) zu untersuchen. Bei Signifikanz ($p < 0,05$) wird eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich zwischen den Untersuchungsterminen durchgeführt. Es ergeben sich zwei Signifikanzlevel: unkorrigiert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigiert über die drei Untersuchungstermine ($p < 0,05/3^{**}$).

Zum Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (HC) und den Mutationsträgern (MC) bzw. den präataktischen Mutationsträgern (PMC) wird der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test verwendet. Bei einer Stichprobengröße kleiner 30 wird die exakte Signifikanz ($p < 0,05$) angegeben. Die Gruppe der symptomatischen Mutationsträger (SMC) wird aufgrund der geringen Stichprobengröße im Zwischengruppenvergleich nicht berücksichtigt. Es ergeben sich zwei Signifikanzlevel: unkorrigiert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigiert (Romberg-Konditionen: $p < 0,05/4^{**}$, Tandemgang-Konditionen: $p < 0,05/4^{**}$).

Zur Berechnung von Korrelationen zwischen Bewegungsparametern und den Stratifikatoren „Jahre bis zum Krankheitsbeginn“, „Trainingsdauer“, „Prozentwert in der ABC-Skala“ und „Schrittzahl pro Tag“ wird Spearman's rho verwendet. Das Signifikanzlevel liegt bei $p < 0,05$.

Zur statistischen Analyse werden die Programme Microsoft Excel (Microsoft Office 365), IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0 und JMP 16.2.0 (SAS Institute Inc.) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkohorte

| | Anzahl | Alter in Jahren | Geschlecht (M/W) | SARA | SARApp | INAS | Berechneter Krankheitsbeginn in Jahren | Zeit bis zum berechneten Krankheitsbeginn in Jahren |
|---|--------|-----------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---|
| Gesunde Kontrollen (HC) | 9 | 29,67 (10,28) [19-51] | 6/3 | 0,28 (0,51) [0-1,5] | 0,00 (0,00) [0-0] | 0,44 (0,53) [0-1] | | |
| Mutationsträger (MC) | 19 | 41,16 (14,31) [17-72] | 14/5 | 2,32 (2,38) [0-8] | 0,63 (1,07) [0-3] | 1,05 (1,39) [0-5] | 50,91 12,18 [26,10-74,00] | 9,75 9,81 [0-43,00] |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 13 | 35,69 (12,04) [17-55] | 9/4 | 1,00 (0,96) [0-2,5] | 0,15 (0,38) [0-1] | 0,31 (0,48) [0-1] | 49,40 12,30 [26,10-68,00] | 13,71 9,47 [7,00-43,00] |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 6 | 53,00 (11,98) [40-72] | 5/1 | 5,17 (1,97) [3-8] | 1,67 (1,37) [0-3] | 2,67 (1,37) [1-5] | 54,17 12,35 [40,00-74,00] | 1,17 1,60 [0-4,00] |
| Gesamt | 28 | 37,46 (14,06) [17-72] | 20/8 | 1,66 (2,19) [0-8] | 0,43 (0,92) [0-3] | 0,86 (1,21) [0-5] | | |

Tabelle 2: Studienkohorte

Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle (Mittelwert (Standardabweichung) [Min-Max]) erhoben am ersten Untersuchungstermin. Ataxie-Symptome wurden mit Hilfe des SARA und SARApp (SARApp (posture and gait) errechnet sich aus den Punkten Gait und Stance des SARA-Fragebogens) ermittelt. Der Krankheitsbeginn wurde – als berechneter (nicht aber aktueller) Krankheitsbeginn – aus der Tabelle von du Montcel et al (2014)[8] abgelesen. Die Zeit bis zum berechneten Krankheitsbeginn ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Krankheitsbeginn und dem Probandenalter.

Es wurden 31 Probanden für die Studie rekrutiert, drei Probanden brachen die Studie aus privaten Gründen ab. Somit ergibt sich eine Studienkohorte von insgesamt 28 Probanden. (detaillierte Tabelle im Anhang) Diese setzt sich aus der Kontrollgruppe (n = 9) und der Gruppe der Mutationsträger (n = 19) zusammen. Die Mutationsträger werden nochmals unterteilt in präataktische Mutationsträger mit einem SARA<3 (n = 13) und symptomatische Mutationsträger mit einem SARA 3-8 (n = 6).

Das durchschnittliche Alter liegt bei 37,46 Jahren, wobei der jüngste Proband 17 und der älteste 72 Jahre alt ist. Die Kontrollgruppe ist mit durchschnittlich 29,67 Jahren jünger als die der Mutationsträger mit durchschnittlich 41,16 Jahren. Passend zur Erkrankung sind symptomatische Mutationsträger (durchschnittliches Alter: 53,00 Jahre) älter als präataktische Mutationsträger (durchschnittliches Alter: 35,69 Jahre). Zur Überprüfung, ob es einen signifikanten Altersunterschied zwischen der Kontrollgruppe und den

präataktischen Mutationsträgern gibt, wurde bei fehlender Normalverteilung ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der der Altersverteilung der beiden Gruppen ($U = 79,00$, $p = 0,186$).

Es haben mehr Männer als Frauen an der Studie teilgenommen (M/W = 20/8).

Mutationsträger haben durchschnittlich noch 9,75 Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn, wobei das Intervall zwischen 0 und 43 Jahren liegt. Der berechnete Krankheitsbeginn tritt bei präataktischen Mutationsträgern in durchschnittlich 13,71 Jahren ein, hier liegt das Intervall zwischen 7 und 43 Jahren.

SARA am ersten Untersuchungstermin

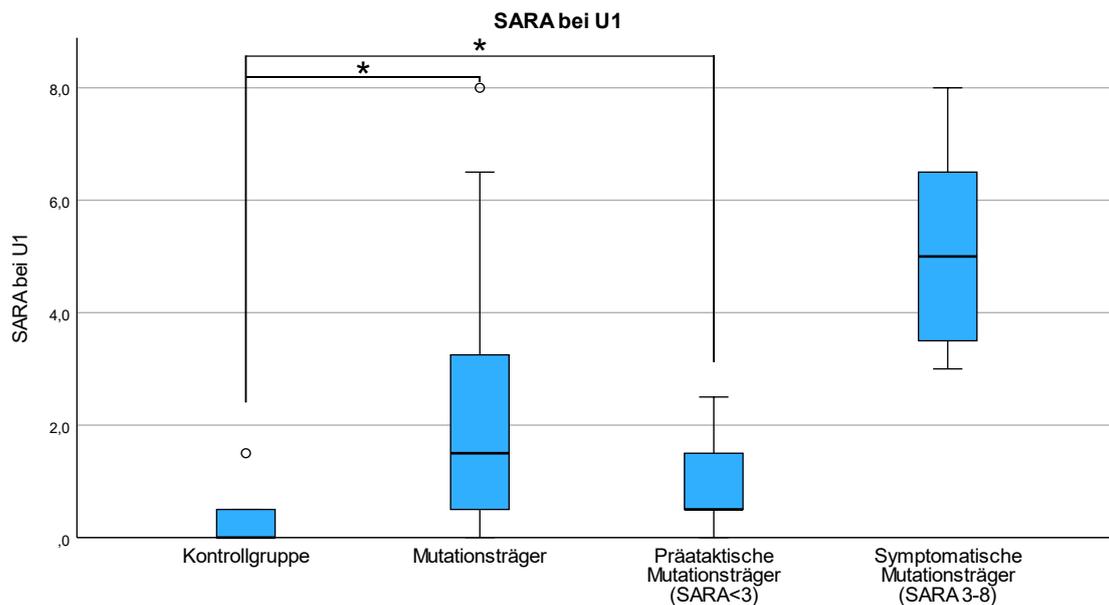


Abbildung 6: SARA an U1

Box-Whisker-Plot der SARA-Werte am ersten Untersuchungstermin (U1) aufgeschlüsselt in die einzelnen Gruppen (Kontrollgruppe (HC), Mutationsträger (MC), präataktische Mutationsträger (PMC) und symptomatische Mutationsträger (SMC)). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Exakte Signifikanz ($p < 0,05^*$).

| | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| SARA | HC - MC | 28 | 142,500 | 19,876 | 2,868 | 0,004* |
| | HC - PMC | 22 | 88,500 | 14,278 | 2,101 | 0,043* |

Tabelle 3: Vergleich des SARA an U1 zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz ($p < 0,05^*$). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich des SARA-Wertes am ersten Untersuchungstermin (U1)

In der primären klinischen Untersuchung zeigen sich durchschnittliche SARA-Werte in der Kontrollgruppe von 0,28, bei den Mutationsträgern von 2,32, bei präataktischen Mutationsträgern von 1,00. (siehe Tabelle 2) Die Kontrollgruppe unterscheidet sich hier signifikant von der Gruppe der Mutationsträger ($U =$

142,50; $p = 0,004$), als auch von der Gruppe der präataktischen Mutationsträger ($U = 88,50$; $p = 0,043$). (siehe Abbildung 6 und Tabelle 3)

SARAp_g (posture and gait) am ersten Untersuchungstermin

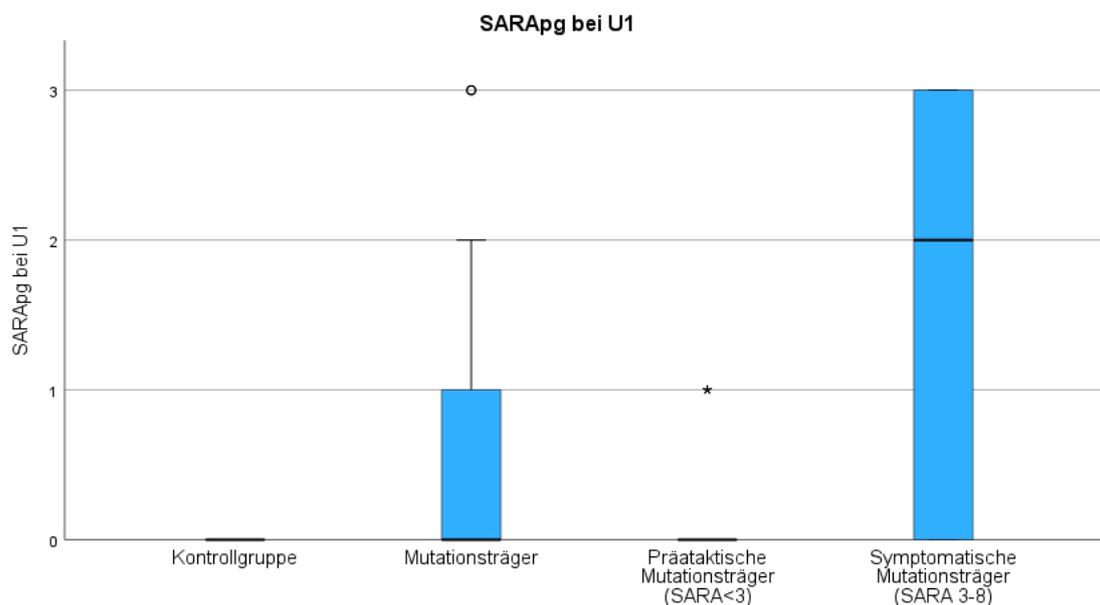


Abbildung 7: SARAp_g an U1

Box-Whisker-Plot der SARAp_g-Werte am ersten Untersuchungstermin (U1) aufgeschlüsselt in die einzelnen Gruppen (Kontrollgruppe (HC), Mutationsträger (MC), präataktische Mutationsträger (PMC) und symptomatische Mutationsträger (SMC)). Der SARAp_g (posture and gait) errechnet sich aus den Punkten Gait und Stance des SARA-Fragebogens.

| | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|--------------------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| SARAp _g | HC - MC | 28 | 112,500 | 14,581 | 1,852 | 0,188 |
| | HC - PMC | 22 | 67,500 | 7,464 | 1,206 | 0,556 |

Tabelle 4: Vergleich des SARAp_g an U1 zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz ($p < 0,05$). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich des SARAp_g-Wertes am ersten Untersuchungstermin (U1). Der SARAp_g (posture and gait) errechnet sich aus den Punkten Gait und Stance des SARA-Fragebogens.

Als SARAp_g (posture and gait) wird der Wert definiert, welcher sich aus den reinen Bewegungs- und Standaufgaben des SARA (1) Gait und 2) Stance)

summiert. Hier ergibt sich bei der Kontrollgruppe ein Wert von 0, bei der Gruppe der Mutationsträger ein durchschnittlicher Wert von 0,63, bei präataktischen Mutationsträgern ein Wert von 0,15. (siehe Tabelle 2) Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Mutationsträger ($U = 112,50$; $p = 0,188$) bzw. der präataktischen Mutationsträgern ($U = 67,50$; $p = 0,556$). (siehe Abbildung 7 und Tabelle 4)

INAS am ersten Untersuchungstermin

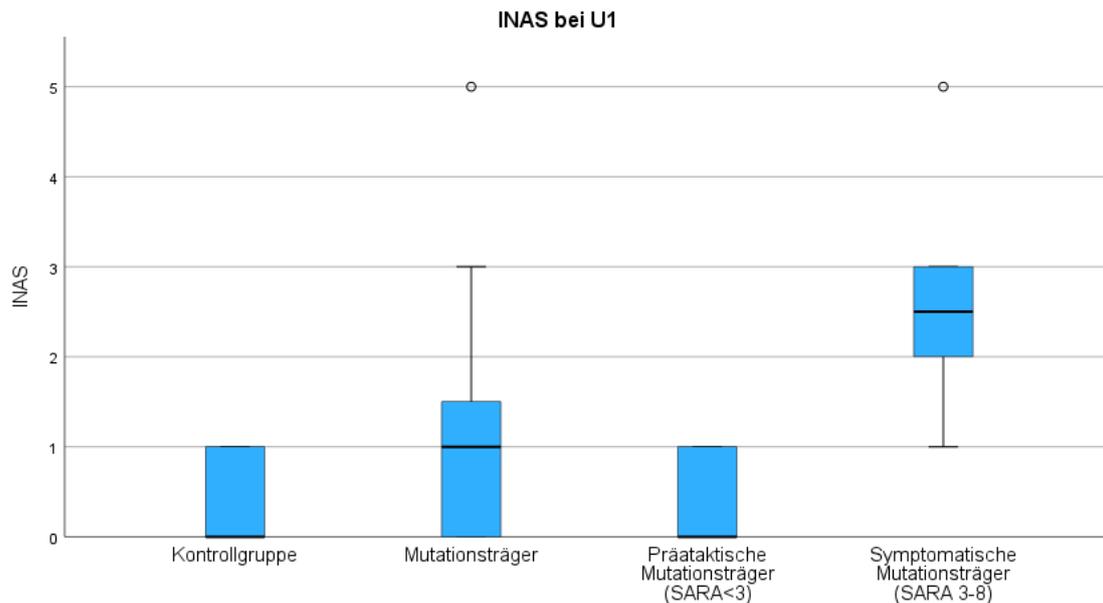


Abbildung 8: INAS an U1

Box-Whisker-Plot der INAS-Werte am ersten Untersuchungstermin (U1) aufgeschlüsselt in die einzelnen Gruppen (Kontrollgruppe (HC), Mutationsträger (MC), präataktische Mutationsträger (PMC) und symptomatische Mutationsträger (SMC))

| | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| INAS | HC - MC | 28 | 102,500 | 18,555 | 0,911 | 0,410 |
| | HC - PMC | 22 | 50,500 | 12,490 | -0,641 | 0,601 |

Tabelle 5: Vergleich des INAS an U1 zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz ($p < 0,05$). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich des INAS-Wertes am ersten Untersuchungstermin (U1)

Der INAS als Parameter für nicht-ataktische Symptome zeigt Werte von durchschnittlich 0,44 bei der Kontrollgruppe und 1,05 bei den Mutationsträgern, sowie 0,31 bei präataktischen Mutationsträgern. Symptomatische Mutationsträger weisen einen höheren INAS im Vergleich zu den anderen Gruppen auf (INAS (SMC) = 2,67). (siehe Tabelle 2) Ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich nicht (HC-MC: Mann-Whitney-U Test: $U = 102,50$; $p = 0,410$; HC-PMC: Mann-Whitney-U Test: $U = 50,50$; $p = 0,601$). (siehe Abbildung 8 und Tabelle 7, sowie Tabelle 57 im Anhang mit detaillierter Aufschlüsselung des INAS nach Probanden)

Verteilung der SCA-Subtypen

| | SCA 1 | SCA 2 | SCA 3 | SCA 6 |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Gesunde Kontrollen (HC) | 1 | 2 | 4 | 2 |
| Mutationsträger (MC) | 3 | 4 | 8 | 4 |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 2 | 4 | 5 | 2 |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 1 | 0 | 3 | 2 |

Tabelle 6: Studienkohorte nach SCA 1, 2, 3 und 6

Die Probanden werden nach genetischer Testung den Gruppen HC (Kontrollgruppe) und MC (Mutationsträger) zugeordnet. Die Unterteilung in PMC (präataktischer Mutationsträger mit SARA<3) und SMC (symptomatischer Mutationsträger mit SARA (3-8)) erfolgt nach dem SARA-Wert, der im Rahmen des ersten Untersuchungstermins erhoben wird.

Mit Hilfe der genetischen Analyse konnte in dieser Kohorte am häufigsten eine SCA 3 diagnostiziert werden ($n = 8$), während SCA 1 ($n = 3$), SCA 2 ($n = 4$) und SCA 6 ($n = 4$) weniger vertreten sind.

3.2 Bewegungsanalyse

Die Auswertung der Bewegungsanalyse gliedert sich in zwei Teile: Zunächst stellt sich die Frage, ob sich die Bewegungsanalyse als Surrogatmarker eignet, um die Kontrollgruppe (HC) von Mutationsträgern (MC) bzw. sogar von präataktischen Mutationsträgern (PMC) zu unterscheiden.

In einem zweiten Schritt werden Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe (HC), der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) über die drei Studientermine durchgeführt, um einen etwaigen Effekt des Trainings ermitteln zu können. Die Gruppe der symptomatischen Mutationsträger (SMC) wird aufgrund der geringen Stichprobengröße im Zwischengruppenvergleich nicht berücksichtigt.

3.2.1 Unterschiede zwischen den Gruppen

Um zu ermitteln, ob sich die Kontrollgruppe von der der Mutationsträger in der Bewegungsanalyse unterscheidet, wird bei nicht-normalverteilten Daten ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Die Analyse erfolgt nur am ersten Untersuchungstermin (U1), um Störfaktoren durch das Training auszuschließen. Die Analyse wird unterteilt in die Variabilität in der Schrittlänge und Schrittdauer in den Gang- („Gehen auf ebenem Untergrund“ und „Gehen auf der Matte“) und Tandemgang-Konditionen („Tandemgang auf ebenem Untergrund“ und Tandemgang auf der Matte“), sowie in die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg-Standaufgaben („Romberg“, „Romberg auf der Matte“, „Romberg mit geschlossenen Augen“ und „Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte“).

Gang - Konditionen

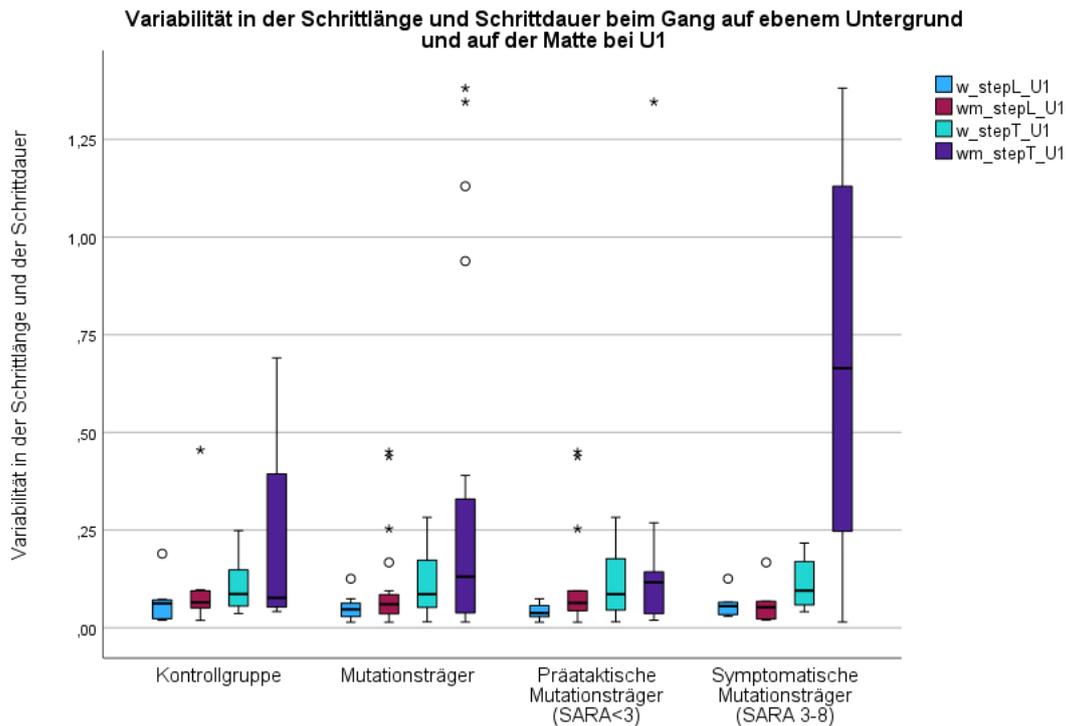


Abbildung 9: Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Gang-Konditionen an U1

Dargestellt sind die Variabilität in der Schrittlänge bzw. in der Schrittdauer beim Gang auf ebenem Untergrund und auf der Matte am ersten Untersuchungstermin mittels Box-Whisker-Plot (w_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Gehen; wm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Gehen auf der Matte; w_stepT – Schrittdauer beim Gehen; wm_stepT – Schrittdauer beim Gehen auf der Matte)

| | | w_stepL bei U1 | wm_stepL bei U1 | w_stepT bei U1 | wm_stepT bei U1 |
|---|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Anzahl | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| Gesunde Kontrollen (HC) | 9 | 0,06 (0,05) [0,02-0,19] | 0,10 (0,13) [0,02-0,45] | 0,11 (0,08) [0,04-0,25] | 0,24 (0,26) [0,04-0,69] |
| Mutationsträger (MC) | 19 | 0,05 (0,03) [0,01-0,13] | 0,11 (0,13) [0,01-0,45] | 0,12 (0,08) [0,01-0,28] | 0,35 (0,47) [0,01-1,38] |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 13 | 0,04 (0,02) [0,01-0,07] | 0,13 (0,15) [0,01-0,45] | 0,12 (0,09) [0,01-0,28] | 0,19 (0,35) [0,02-1,35] |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 6 | 0,06 (0,04) [0,03-0,13] | 0,06 (0,05) [0,02-0,17] | 0,11 (0,07) [0,04-0,22] | 0,68 (0,54) [0,01-1,38] |

Tabelle 7: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Gang-Konditionen an U1

Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle (Mittelwert (Standardabweichung) [Min-Max]) der Bewegungsanalysen des Gangs auf ebenem Untergrund und auf der Matte hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer und der Schrittzeit erhoben am ersten Untersuchungstermin (w_stepL – Schrittängenvariabilität beim Gehen; wm_stepL – Schrittängenvariabilität beim Gehen auf der Matte; w_stepT – Schrittdauer beim Gehen; wm_stepT – Schrittdauer beim Gehen auf der Matte)

| Bewegung | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|-----------------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| w_stepL bei U1 | HC - MC | 28 | 78,000 | 20,329 | -0,369 | 0,735 |
| | HC - PMC | 22 | 48,000 | 14,975 | -0,701 | 0,512 |
| wm_stepL bei U1 | HC - MC | 28 | 80,000 | 20,329 | -0,271 | 0,809 |
| | HC - PMC | 22 | 59,000 | 14,975 | 0,033 | 1,000 |
| w_stepT bei U1 | HC - MC | 28 | 83,000 | 20,329 | -0,123 | 0,923 |
| | HC - PMC | 22 | 56,000 | 14,975 | -0,167 | 0,896 |
| wm_stepT bei U1 | HC - MC | 28 | 84,000 | 20,329 | -0,074 | 0,962 |
| | HC - PMC | 22 | 45,000 | 14,975 | -0,902 | 0,393 |

Tabelle 8: Vergleich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer in den Gang-Konditionen an U1 zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert über alle Gang-Konditionen ($p < 0,05/4^{**}$)). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer im Gang am ersten Untersuchungstermin (w_stepL – Schrittängenvariabilität beim Gehen; wm_stepL – Schrittängenvariabilität beim Gehen auf der Matte; w_stepT – Schrittdauer beim Gehen; wm_stepT – Schrittdauer beim Gehen auf der Matte)

Tandemgang - Konditionen

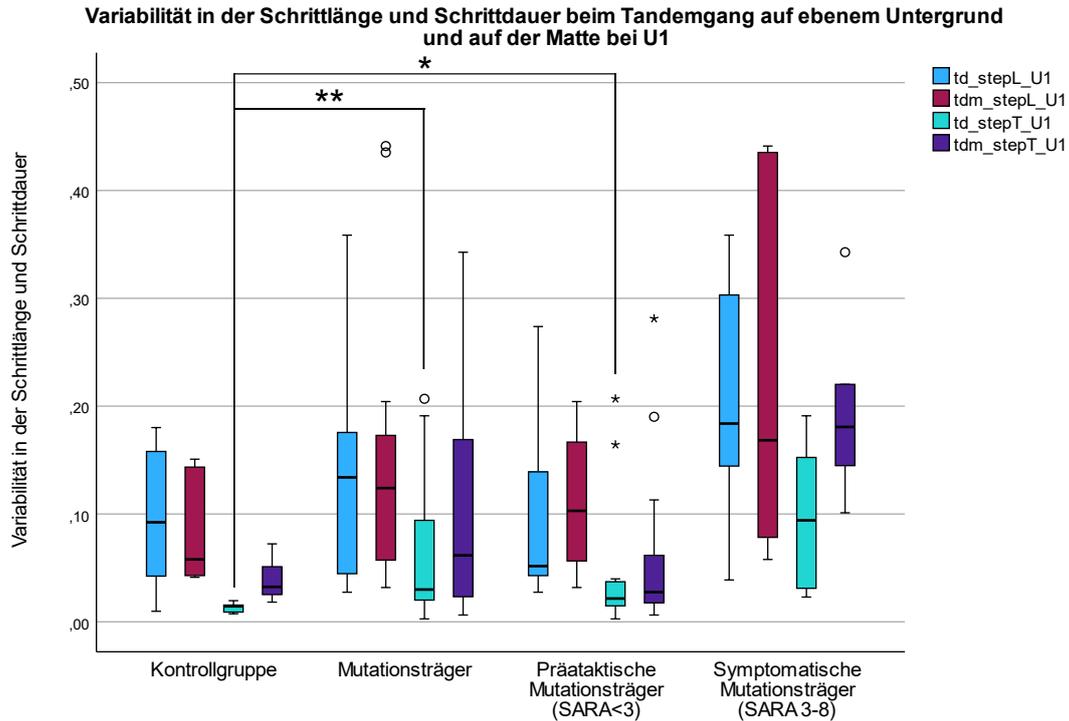


Abbildung 10: Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Tandemgang-Konditionen bei U1

Dargestellt sind die Variabilität in der Schrittlänge bzw. in der Schrittdauer beim Tandemgang auf ebenem Untergrund und auf der Matte am ersten Untersuchungstermin mittels Box-Whisker-Plot (td_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang; tdm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang auf der Matte; td_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang; tdm_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang auf der Matte). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Exakte Signifikanz (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert über alle Tandemgang-Konditionen ($p < 0,05/4^{**}$)).

| | | td_stepL bei U1 | tdm_stepL bei U1 | td_stepT bei U1 | tdm_stepT bei U1 |
|---|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Anzahl | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| Gesunde Kontrollen (HC) | 9 | 0,10 (0,07) [0,01-0,18] | 0,09 (0,05) [0,15-0,01] | 0,01 (0,00) [0,02-0,04] | 0,04 (0,02) [0,02-0,07] |
| Mutationsträger (MC) | 19 | 0,13 (0,10) [0,03-0,36] | 0,14 (0,12) [0,03-0,44] | 0,06 (0,07) [0,00-0,21] | 0,11 (0,10) [0,01-0,34] |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 13 | 0,10 (0,08) [0,03-0,27] | 0,11 (0,06) [0,03-0,20] | 0,05 (0,06) [0,00-0,21] | 0,06 (0,08) [0,01-0,28] |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 6 | 0,20 (0,12) [0,04-0,36] | 0,22 (0,17) [0,06-0,44] | 0,10 (0,07) [0,02-0,19] | 0,20 (0,09) [0,10-0,34] |

Tabelle 9: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge in den Tandemgang-Konditionen an U1

Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle (Mittelwert (Standardabweichung) [Min-Max]) der Bewegungsanalysen des Tandemgangs auf ebenem Untergrund und auf der Matte hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer und der Schrittzeit erhoben am ersten Untersuchungstermin (td_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang; tdm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang auf der Matte; td_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang; tdm_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang auf der Matte)

| Bewegung | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|------------------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| td_stepL bei U1 | HC - MC | 28 | 102,000 | 20,329 | 0,812 | 0,438 |
| | HC - PMC | 22 | 60,000 | 14,975 | 0,100 | 0,948 |
| tdm_stepL bei U1 | HC - MC | 28 | 116,000 | 20,329 | 1,500 | 0,142 |
| | HC - PMC | 22 | 71,000 | 14,975 | 0,835 | 0,431 |
| td_stepT bei U1 | HC - MC | 28 | 143,000 | 20,329 | 2,829 | 0,004** |
| | HC - PMC | 22 | 89,000 | 14,975 | 2,037 | 0,043* |
| tdm_stepT bei U1 | HC - MC | 28 | 104,000 | 20,329 | 0,910 | 0,383 |
| | HC - PMC | 22 | 50,000 | 14,975 | -0,568 | 0,601 |

Tabelle 10: Vergleich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer beim Tandemgang auf ebenem Untergrund und auf der Matte an U1 zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert über alle Tandemgang-Konditionen ($p < 0,05/4^{**}$)). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich der Variabilität in Schrittlänge und Schrittdauer im Tandemgang am ersten Untersuchungstermin (td_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang; tdm_stepL – Schrittlängenvariabilität beim Tandemgang auf der Matte; td_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang; tdm_stepT – Schrittdauer beim Tandemgang auf der Matte)

Romberg - Standaufgaben

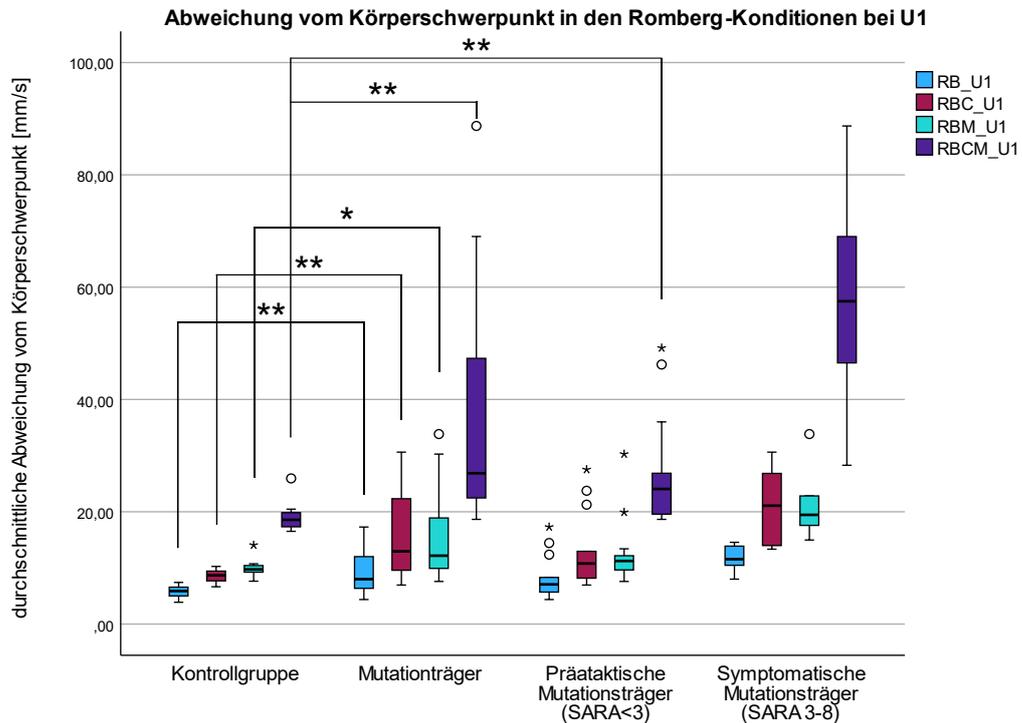


Abbildung 11: Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg-Standaufgaben bei U1

Dargestellt ist die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt in den vier Romberg-Konditionen am ersten Untersuchungstermin mittels Box-Whisker-Plot (RB – Romberg; RBM – Romberg auf der Matte; RBC – Romberg mit geschlossenen Augen; RBCM – Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Exakte Signifikanz (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert über alle Romberg-Konditionen ($p < 0,05/4^{**}$)).

| | | RB bei U1 | RBM bei U1 | RBC bei U1 | RBCM bei U1 |
|---|--------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Anzahl | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| Gesunde Kontrollen (HC) | 9 | 5,64 (1,16) [3,88-7,42] | 8,59 (1,22) [6,65-10,27] | 9,94 (1,81) [7,64-14,06] | 19,16 (2,93) [16,52-25,94] |
| Mutationsträger (MC) | 19 | 9,26 (3,89) [4,37-17,29] | 15,66 (7,63) [6,95-30,62] | 15,39 (7,42) [7,59-33,84] | 36,94 (20,23) [18,65-88-71] |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 13 | 8,20 (4,03) [4,37-17,29] | 13,13 (6,69) [6,95-27,51] | 12,64 (6,15) [7,59-30,27] | 27,26 (10,21) [18,65-49,17] |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 6 | 11,67 (2,37) [8,00-14,56] | 21,16 (7,00) [13,33-30,62] | 21,35 (6,71) [14,97-33,84] | 57,92 (21,24) [28,28-88,71] |

Tabelle 11: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg- Standaufgaben bei U1

Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Intervalle (Mittelwert (Standardabweichung) [Min-Max]) der Bewegungsanalysen der Romberg-Konditionen am ersten Untersuchungstermin (RB – Romberg; RBM – Romberg auf der Matte; RBC – Romberg mit geschlossenen Augen; RBCM – Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte)

| Bewegung | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|-------------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| RB bei U1 | HC - MC | 28 | 140,000 | 20,329 | 2,681 | 0,006** |
| | HC - PMC | 22 | 86,000 | 14,975 | 1,836 | 0,071 |
| RBC bei U1 | HC - MC | 28 | 140,000 | 20,329 | 2,681 | 0,006** |
| | HC - PMC | 22 | 86,000 | 14,975 | 1,836 | 0,071 |
| RBM bei U1 | HC - MC | 28 | 130,000 | 20,329 | 2,189 | 0,028* |
| | HC - PMC | 22 | 76,000 | 14,975 | 1,169 | 0,262 |
| RBCM bei U1 | HC - MC | 28 | 151,000 | 20,329 | 3,222 | 0,001** |
| | HC - PMC | 22 | 97,000 | 14,975 | 2,571 | 0,009** |

Tabelle 12: Vergleich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg-Standaufgaben zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert für alle Romberg-Konditionen ($p < 0,05/4^{**}$)). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in den Romberg-Konditionen am ersten Untersuchungstermin (RB – Romberg; RBM – Romberg auf der Matte; RBC – Romberg mit geschlossenen Augen; RBCM – Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte)

Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Mutationsträgern an Untersuchungstermin 1 in der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (siehe Tabelle 10: td_stepT: U = 143,000, p = 0,004**), sowie in allen Romberg-Standaufgaben hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt (siehe Tabelle 12: RB: U = 140,000; p = 0,006**, RBM: U = 130,000; p = 0,028*, RBC: U = 140,000, p = 0,006**, RBCM: U = 151,000, p = 0,001**). Unter Einbezug der deskriptiven Analyse kann somit bei Mutationsträgern von einer signifikanten Zunahme der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (siehe Tabelle 9 und Abbildung 10), sowie einer signifikanten Zunahme der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in allen Romberg-Standaufgaben (siehe Tabelle 11 und Abbildung 11) im Vergleich mit der Kontrollgruppe ausgegangen werden.

Prätaktische Mutationsträger unterscheiden sich signifikant gegenüber der Kontrollgruppe in der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (siehe Tabelle 10: td_stepT: U = 89,000; p = 0,043*) sowie in der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt beim Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (siehe Tabelle 12: RBCM: U = 97,000; p = 0,009**). Bei Betrachtung der deskriptiven Analyse verzeichnen präataktische Mutationsträger sowohl eine signifikante Zunahme der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (siehe Tabelle 9 und Abbildung 10), als auch in der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt beim Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (siehe Tabelle 11 und Abbildung 11).

Hinsichtlich der Analyse des Gangs auf ebenem Untergrund bzw. auf der Matte ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (siehe Abbildung 9 und die Tabellen 7 und 8)

3.2.2 Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen den Untersuchungsterminen

Im Folgenden werden die erhobenen Bewegungsdaten an den drei Untersuchungsterminen innerhalb der Gruppen verglichen, um einen etwaigen Effekt durch das Training zu ermitteln. Zur besseren Übersicht werden die Bewegungsaufgaben in „Variabilität in der Schrittdauer“ und „Schrittlängenvariabilität“ in den Tandemgang-Konditionen, sowie „Abweichung vom Körperschwerpunkt“ in die Romberg- Standaufgaben unterteilt. Auf eine Analyse der Variabilität in der Schrittdauer und Schrittlänge beim „Gehen auf ebenem Untergrund“ bzw. beim „Gehen auf der Matte“ wird bei fehlenden Unterschieden im primären Zwischengruppenvergleich und auf Grundlage von Vorstudien (siehe Ilg et al. (2016)) verzichtet. [68]

3.2.2.1 Variabilität in der Schrittdauer

Die Variabilität in der Schrittdauer wird beim „Tandemgang auf ebenem Untergrund“ (td_stepT) und „Tandemgang auf der Matte“ (tdm_stepT) an allen drei Untersuchungsterminen erhoben.

Zum Vergleich der drei Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Kontrollgruppe (HC), der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) erfolgt die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben. Bei Signifikanz wird eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test durchgeführt, um zu ermitteln, ob und zwischen welchen Untersuchungsterminen ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden kann. Es ergeben sich zwei Signifikanzlevel: unkorrigiert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigiert bei 3 Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$)

Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund

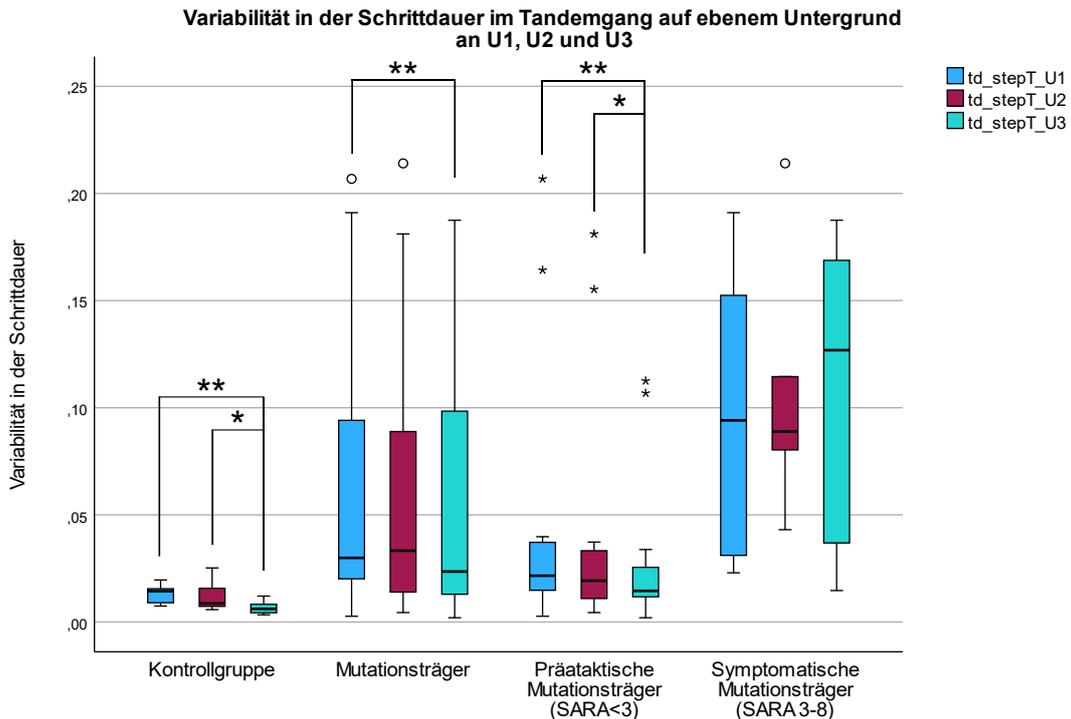


Abbildung 12: Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer des Tandemgangs auf ebenem Untergrund über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Blot (HC, MC, PMC und SMC). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen: unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$).

| Gruppe | td_stepT an U1 | | | | td_stepT an U2 | | | | td_stepT an U3 | | | |
|--------|----------------|------|------|------|----------------|------|------|------|----------------|------|------|------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 0,01 | 0,00 | 0,01 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,03 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,01 |
| MC | 0,06 | 0,07 | 0,00 | 0,21 | 0,06 | 0,06 | 0,00 | 0,21 | 0,06 | 0,06 | 0,00 | 0,19 |
| PMC | 0,05 | 0,06 | 0,00 | 0,21 | 0,04 | 0,06 | 0,00 | 0,18 | 0,03 | 0,04 | 0,00 | 0,11 |
| SMC | 0,10 | 0,07 | 0,02 | 0,19 | 0,10 | 0,06 | 0,04 | 0,21 | 0,11 | 0,07 | 0,01 | 0,19 |

Tabelle 13: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (td_stepT) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3) unterteilt in die einzelnen Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC).

| | td_stepT (U1-U2-U3) | | |
|-----|---------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 11,556 | 0,003 |
| MC | 19 | 10,160 | 0,006 |
| PMC | 13 | 14,941 | <0,001 |

Tabelle 14: Vergleich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz ($p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (td_stepT)

| Gruppe | Sample 1-Sample 2 | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Signifikanz |
|--------|-------------------------|---------------|-------------|-----------------------|-------------|
| HC | td_stepT_U3-td_stepT_U2 | 1,111 | 0,471 | 2,357 | 0,018* |
| | td_stepT_U3-td_stepT_U1 | 1,556 | 0,471 | 3,300 | <0,001** |
| | td_stepT_U2-td_stepT_U1 | 0,444 | 0,471 | 0,943 | 0,346 |
| MC | td_stepT_U3-td_stepT_U2 | 0,553 | 0,324 | 1,703 | 0,089 |
| | td_stepT_U3-td_stepT_U1 | 1,026 | 0,324 | 3,163 | 0,002** |
| | td_stepT_U2-td_stepT_U1 | 0,474 | 0,324 | 1,460 | 0,144 |
| PMC | td_stepT_U3-td_stepT_U2 | 0,808 | 0,392 | 2,059 | 0,039* |
| | td_stepT_U3-td_stepT_U1 | 1,500 | 0,392 | 3,824 | <0,001** |
| | td_stepT_U2-td_stepT_U1 | 0,692 | 0,392 | 1,765 | 0,078 |

Tabelle 15: Post-Hoc-Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund an U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Signifikanzwert (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$)). Es erfolgte eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich der einzelnen Untersuchungstermine (bspw. U3-U2) innerhalb der Kontrollgruppe und der Gruppe der Mutationsträger bzw. der präataktischen Mutationsträger (PMC).

In der Kontrollgruppe (HC) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Variabilität der Schrittdauer des Tandemgangs auf ebenem Untergrund zwischen den Untersuchungsterminen (Chi-Quadrat(2) = 11,556, $p = 0,003$, $n = 9$). (siehe Tabelle 14) Die Post-hoc-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = 0,003^{**}$) und zwischen U2 und U3 ($p = 0,018^*$). (siehe Tabelle 15) Beim Vergleich der Mittelwerte (HC: $M(\text{td_stepT_U1}) = 0,0135$, $M(\text{td_stepT_U2}) = 0,0118$, $M(\text{td_stepT_U3}) = 0,0068$) und unter Beachtung der Box-Whisker-Plots in Abbildung 12 zeigt sich eine Abnahme der Schrittdauer

über die Untersuchungstermine. (siehe Tabelle 13) Somit kann auf eine signifikante Reduktion der Variabilität in der Schrittdauer des Tandemgangs auf ebenem Untergrund über die drei Studientermine hinweg geschlossen werden.

In der Gruppe der Mutationsträger (MC) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Variabilität in der Schrittdauer des Tandemgangs zwischen den Untersuchungsterminen (Chi-Quadrat(2) = 10,160, $p = 0,006$, $n = 19$). (siehe Tabelle 14) Die Post-hoc-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = 0,005^{**}$). (siehe Tabelle 15) Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik und der Box-Whisker-Plots in Abbildung 12 zeigt sich eine Abnahme des Mittelwerts über die drei Erhebungszeitpunkte ($M(td_stepT_U1) = 0,0627$, $M(td_stepT_U2) = 0,0609$, $M(td_stepT_U3) = 0,0551$). (siehe Tabelle 13) Dies lässt auf eine signifikante Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund von U1 zu U3 schließen.

In der Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Variabilität in der Schrittdauer des Tandemgangs auf ebenem Untergrund zwischen den Untersuchungsterminen (Chi-Quadrat(2) = 14,941, $p = <0,001^*$, $n = 13$). (siehe Tabelle 14) Die Post-hoc-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = <0,001^{**}$), sowie einen signifikanten Unterschied zwischen U2 und U3 ($p = 0,039^*$). (siehe Tabelle 15) In der deskriptiven Statistik zeigen sich geringe Unterschiede zwischen U1 und U2, sowie zwischen U2 und U3 (PMC: $M(td_stepT_U1) = 0,0448$, $M(td_stepT_U2) = 0,0435$, $M(td_stepT_U3) = 0,0286$). (siehe Tabelle 13 und Abbildung 12) Somit kann auf eine signifikante Verringerung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1 und U3, sowie zwischen U2 und U3 beobachtet werden.

Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte

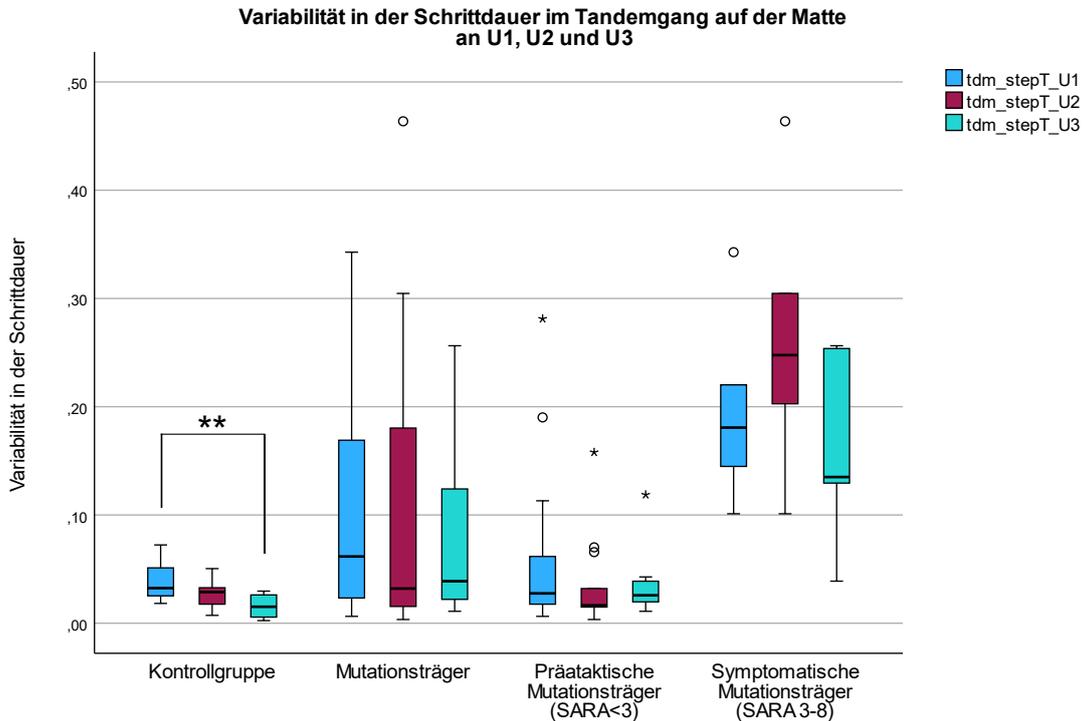


Abbildung 13: Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer des Tandemgangs auf der Matte über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen: unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$).

| Gruppe | tdm_stepT an U1 | | | | tdm_stepT an U2 | | | | tdm_stepT an U3 | | | |
|--------|-----------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 0,04 | 0,02 | 0,02 | 0,07 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,05 | 0,02 | 0,01 | 0,00 | 0,03 |
| MC | 0,11 | 0,10 | 0,01 | 0,34 | 0,11 | 0,13 | 0,00 | 0,46 | 0,07 | 0,08 | 0,01 | 0,26 |
| PMC | 0,06 | 0,08 | 0,01 | 0,28 | 0,04 | 0,04 | 0,00 | 0,16 | 0,03 | 0,03 | 0,01 | 0,12 |
| SMC | 0,20 | 0,09 | 0,10 | 0,34 | 0,26 | 0,12 | 0,10 | 0,46 | 0,16 | 0,08 | 0,04 | 0,26 |

Tabelle 16: Deskriptive Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3) unterteilt in die einzelnen Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC).

| tdm_stepT (U1-U2-U3) | | | |
|----------------------|--------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 10,889 | 0,004* |
| MC | 19 | 1,730 | 0,421 |
| PMC | 13 | 2,627 | 0,269 |

Tabelle 17: Vergleich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz ($p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT)

| Gruppe | Sample 1-Sample 2 | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Signifikanz |
|--------|---------------------------|---------------|-------------|-----------------------|-------------|
| HC | tdm_stepT_U3-tdm_stepT_U2 | 0,778 | 0,471 | 1,650 | 0,099 |
| | tdm_stepT_U3-tdm_stepT_U1 | 1,556 | 0,471 | 3,300 | <0,001** |
| | tdm_stepT_U2-tdm_stepT_U1 | 0,778 | 0,471 | 1,650 | 0,099 |

Tabelle 18: Post-hoc-Analyse der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte an U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Signifikanzwert (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei 3 Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$)). Es erfolgte eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich der einzelnen Untersuchungstermine (bspw. U3-U2) innerhalb der Kontrollgruppe (HC)

In der Kontrollgruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Variabilität der Schrittdauer des Tandemgangs auf der Matte in der Kontrollgruppe zwischen den Untersuchungsterminen (Chi-Quadrat(2) = 10,889, $p = 0,004$, $n = 9$). (siehe Tabelle 17) Die Post-hoc-Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = 0,003^{**}$). (siehe Tabelle 18) Betrachtet man nun die Mittelwerte an den Untersuchungsterminen (HC: $M(\text{tdm_stepT_U1}) = 0,0416$, $M(\text{tdm_stepT_U2}) = 0,0265$, $M(\text{tdm_stepT_U3}) = 0,0161$) zeigt sich, dass der Wert bei U3 kleiner ist als bei U1, was auf eine signifikante Verringerung der Variabilität in der Schrittdauer schließen lässt. (siehe Tabelle 18 und Abbildung 13)

Innerhalb der Gruppe der Mutationsträger und präataktischen Mutationsträger konnte zwischen den Untersuchungsterminen keine signifikante Veränderung

der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte festgestellt werden. (siehe Tabelle 17)

3.2.2.2 Schrittlängenvariabilität

Die Schrittlängenvariabilität wird beim „Tandemgang auf ebenem Untergrund“ (td_stepL) und „Tandemgang auf der Matte“ (tdm_stepL) an allen drei Untersuchungsterminen erhoben.

Zum Vergleich der drei Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Kontrollgruppe (HC), der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) erfolgt auch hier die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben. Bei Signifikanz wird eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test durchgeführt, um zu ermitteln, ob und zwischen welchen Untersuchungsterminen ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden kann. Es ergeben sich zwei Signifikanzlevel: unkorrigiert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierte bei 3 Untersuchungstermine ($p < 0,05/3^{**}$).

Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund

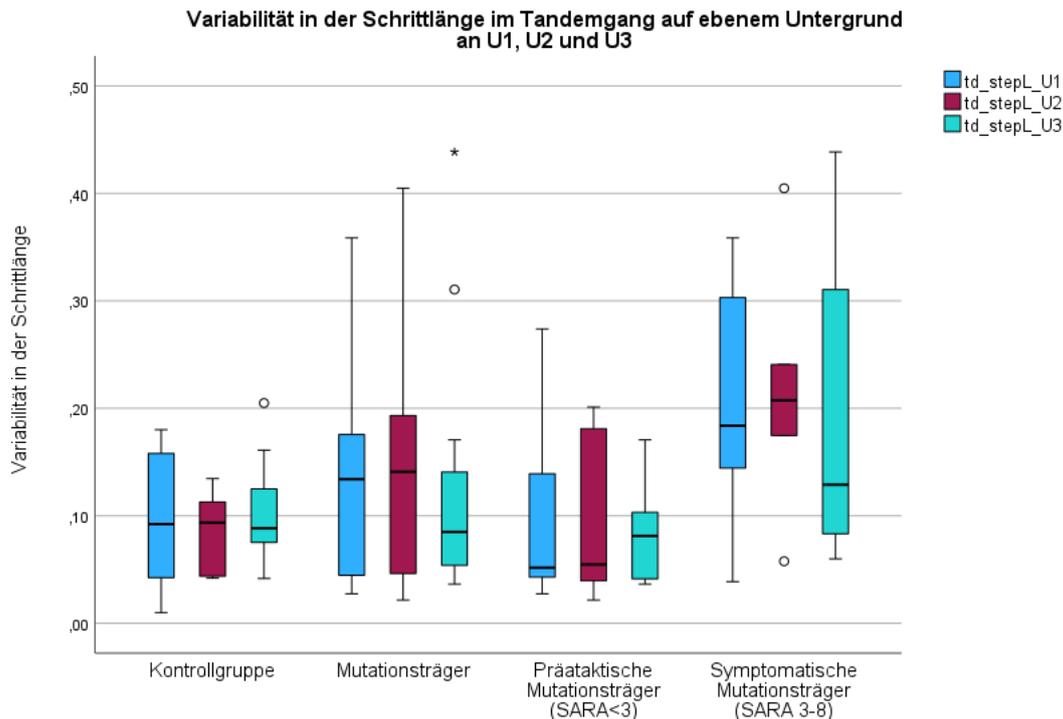


Abbildung 14: Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang (td_stepL) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| Gruppe | td_stepL an U1 | | | | td_stepL an U2 | | | | td_stepL an U3 | | | |
|--------|----------------|------|------|------|----------------|------|------|------|----------------|------|------|------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 0,10 | 0,07 | 0,01 | 0,18 | 0,09 | 0,04 | 0,04 | 0,13 | 0,10 | 0,05 | 0,04 | 0,20 |
| MC | 0,13 | 0,10 | 0,03 | 0,36 | 0,13 | 0,10 | 0,02 | 0,40 | 0,12 | 0,10 | 0,04 | 0,44 |
| PMC | 0,10 | 0,08 | 0,03 | 0,27 | 0,10 | 0,07 | 0,02 | 0,20 | 0,09 | 0,05 | 0,04 | 0,17 |
| SMC | 0,20 | 0,12 | 0,04 | 0,36 | 0,22 | 0,11 | 0,06 | 0,40 | 0,19 | 0,15 | 0,06 | 0,44 |

Tabelle 19: Deskriptive Analyse der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang (td_stepL) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3) unterteilt in die einzelnen Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC).

| | td_stepL (U1-U2-U3) | | |
|------------|---------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 1,556 | 0,459 |
| MC | 19 | 1,147 | 0,564 |
| PMC | 13 | 1,216 | 0,545 |

Tabelle 20: Vergleich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf ebenem Untergrund (td_stepL)

Innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte

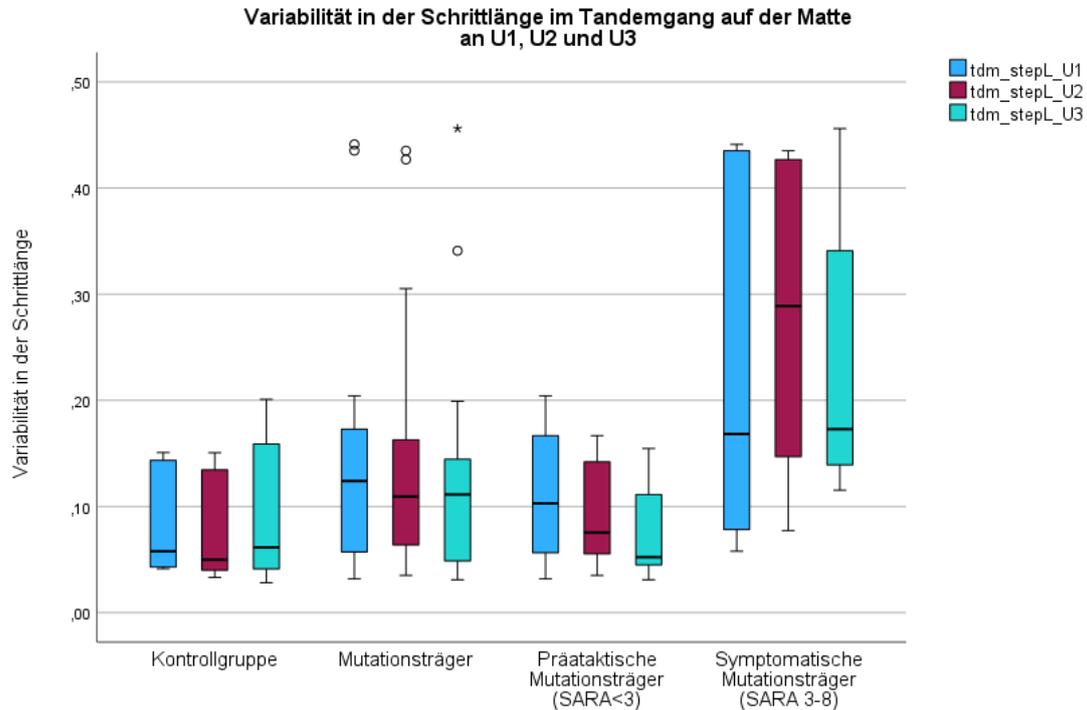


Abbildung 15: Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang (tdm_stepL) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| Gruppe | tdm_stepL an U1 | | | | tdm_stepL an U2 | | | | tdm_stepL an U3 | | | |
|--------|-----------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|-----------------|------|------|------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 0,09 | 0,05 | 0,04 | 0,15 | 0,08 | 0,05 | 0,03 | 0,15 | 0,09 | 0,07 | 0,03 | 0,20 |
| MC | 0,14 | 0,12 | 0,03 | 0,44 | 0,15 | 0,12 | 0,04 | 0,44 | 0,12 | 0,11 | 0,03 | 0,46 |
| PMC | 0,11 | 0,06 | 0,03 | 0,20 | 0,09 | 0,05 | 0,04 | 0,17 | 0,07 | 0,04 | 0,03 | 0,15 |
| SMC | 0,22 | 0,17 | 0,06 | 0,44 | 0,28 | 0,14 | 0,08 | 0,44 | 0,23 | 0,14 | 0,12 | 0,46 |

Tabelle 21: Deskriptive Analyse der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte über (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3).

| | tdm_stepL (U1-U2-U3) | | |
|-----|----------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 1,556 | 0,459 |
| MC | 19 | 4,000 | 0,135 |
| PMC | 13 | 5,922 | 0,052 |

Tabelle 22: Vergleich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf ebenem Untergrund zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL)

Innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

3.2.2.3 Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg

Die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt wird aus den Romberg-Standaufgaben ermittelt. Es werden „Romberg“ (RB), „Romberg auf der Matte“ (RBM), „Romberg mit geschlossenen Augen“ (RBC) und „Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen“ (RBCM) unterschieden.

Zum Vergleich der drei Untersuchungszeitpunkte innerhalb der Kontrollgruppe (HC), der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) erfolgt auch hier die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben. Bei Signifikanz wird eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test durchgeführt, um zu ermitteln, ob und zwischen welchen Untersuchungsterminen ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden kann. Es ergeben sich zwei Signifikanzlevel: unkorrigiert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierte bei 3 Untersuchungstermine ($p < 0,05/3^{**}$).

Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg

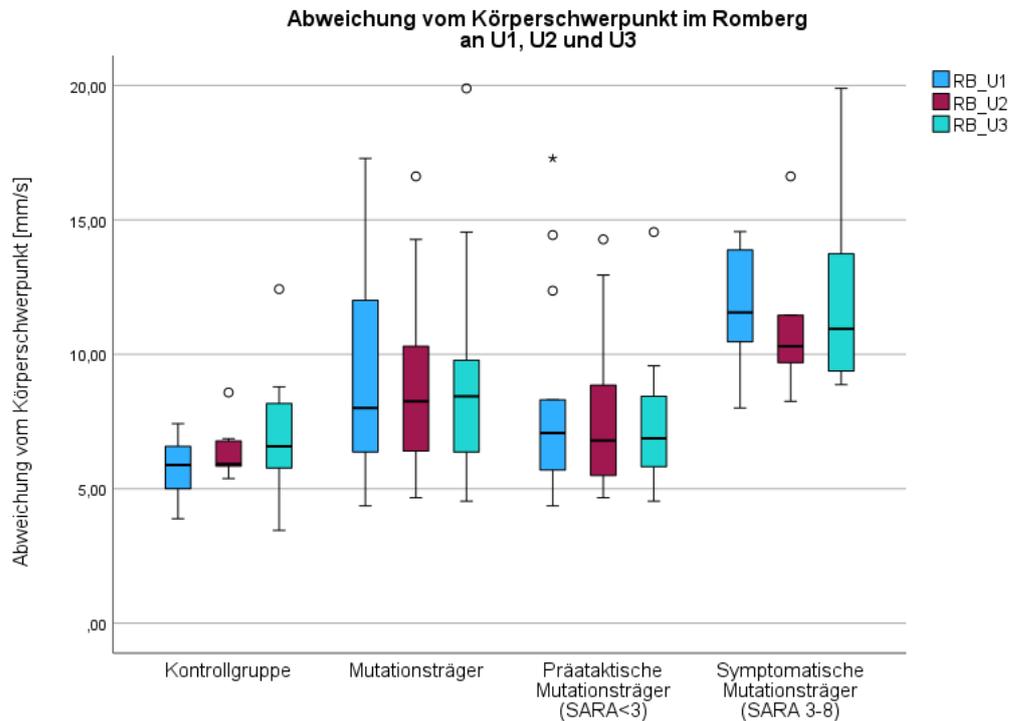


Abbildung 16: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg (RB) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| Gruppe | RB an U1 | | | | RB an U2 | | | | RB an U3 | | | |
|--------|----------|------|------|-------|----------|------|------|-------|----------|------|------|-------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 5,64 | 1,16 | 3,88 | 7,42 | 6,35 | 0,96 | 5,38 | 8,58 | 6,99 | 2,59 | 3,45 | 12,43 |
| MC | 9,29 | 3,89 | 4,37 | 17,29 | 8,81 | 3,28 | 4,67 | 16,62 | 8,98 | 3,84 | 4,54 | 19,89 |
| PMC | 8,20 | 4,03 | 4,37 | 17,29 | 7,75 | 2,97 | 4,67 | 14,27 | 7,45 | 2,64 | 4,54 | 14,55 |
| SMC | 11,67 | 2,37 | 8,00 | 14,56 | 11,10 | 2,91 | 8,25 | 16,62 | 12,30 | 4,13 | 8,87 | 19,89 |

Tabelle 23: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg (RB) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3).

| | RB (U1-U2-U3) | | |
|------------|---------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 0,400 | 0,819 |
| MC | 19 | 0,027 | 0,987 |
| PMC | 13 | 0,154 | 0,926 |

Tabelle 24: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg (RB)

Innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte

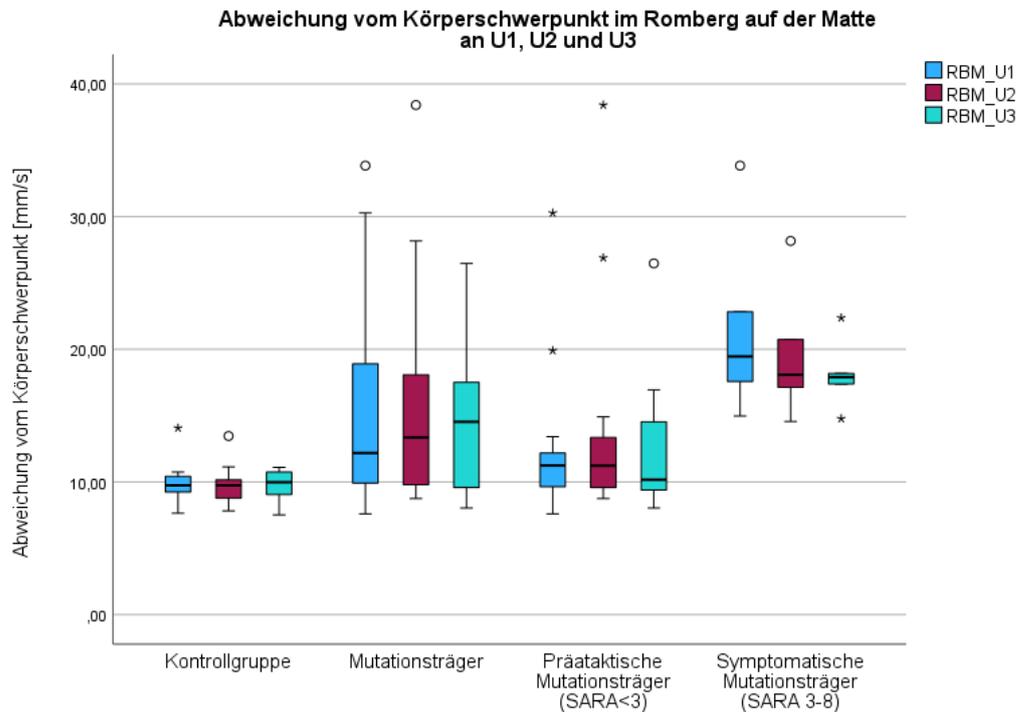


Abbildung 17: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg auf der Matte (RBM) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| Gruppe | RBM an U1 | | | | RBM an U2 | | | | RBM an U3 | | | |
|--------|-----------|------|-------|-------|-----------|------|-------|-------|-----------|------|-------|-------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 9,94 | 1,81 | 7,64 | 14,06 | 9,80 | 1,71 | 7,82 | 13,46 | 9,72 | 1,29 | 7,52 | 11,11 |
| MC | 15,39 | 7,42 | 7,59 | 33,84 | 15,94 | 7,90 | 8,75 | 38,41 | 14,41 | 5,01 | 8,03 | 26,47 |
| PMC | 12,64 | 6,15 | 7,59 | 30,27 | 14,31 | 8,67 | 8,75 | 38,41 | 12,71 | 5,03 | 8,03 | 26,47 |
| SMC | 21,35 | 6,71 | 14,97 | 33,84 | 19,46 | 4,71 | 14,55 | 28,16 | 18,08 | 2,45 | 14,77 | 22,36 |

Tabelle 25: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/S im Romberg auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg auf der Matte (RBM) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3).

| | RBM (U1-U2-U3) | | |
|-----|----------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 1,543 | 0,462 |
| MC | 19 | 0,507 | 0,776 |
| PMC | 13 | 0,154 | 0,926 |

Tabelle 26: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungsstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte (RBM)

Innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen

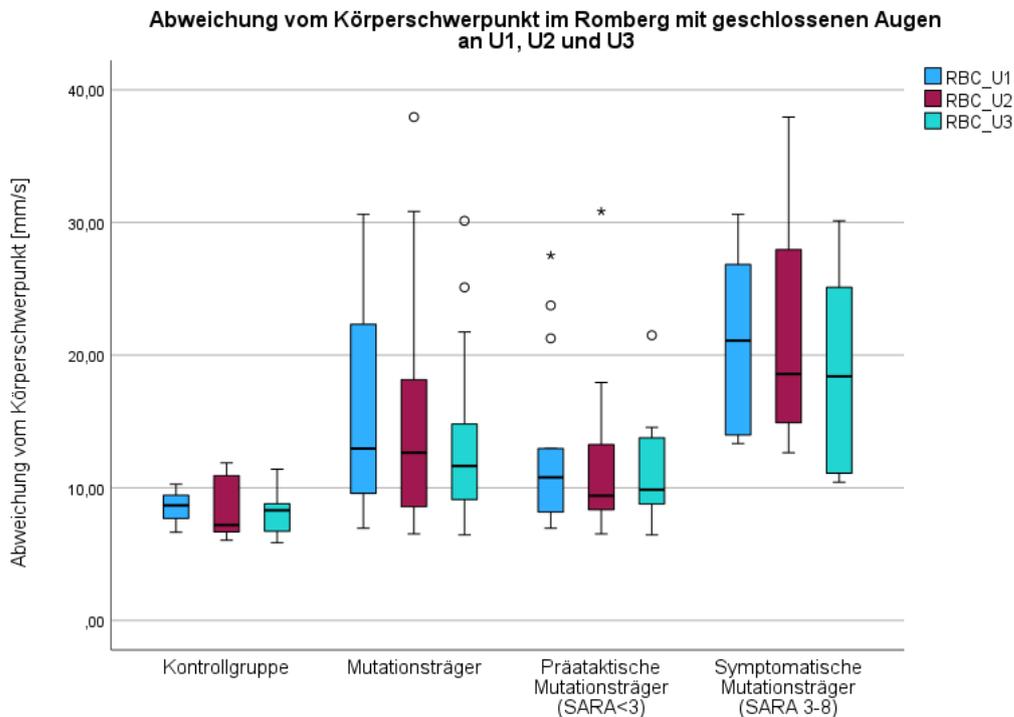


Abbildung 18: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen (RBC) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| Gruppe | RBC an U1 | | | | RBC an U2 | | | | RBC an U3 | | | |
|--------|-----------|------|-------|-------|-----------|------|-------|-------|-----------|------|-------|-------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 8,59 | 1,22 | 6,65 | 10,27 | 8,40 | 2,34 | 6,05 | 11,88 | 8,28 | 1,98 | 5,86 | 11,40 |
| MC | 15,66 | 7,63 | 6,95 | 30,62 | 15,05 | 8,78 | 6,52 | 37,94 | 13,65 | 6,55 | 6,45 | 30,12 |
| PMC | 13,13 | 6,69 | 6,95 | 27,51 | 11,96 | 6,71 | 6,52 | 30,84 | 11,22 | 4,18 | 6,45 | 21,50 |
| SMC | 21,16 | 7,00 | 13,33 | 30,62 | 21,77 | 9,49 | 12,64 | 37,94 | 18,92 | 8,00 | 10,42 | 30,12 |

Tabelle 27: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen (RBC) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3).

| | RBC (U1-U2-U3) | | |
|-----|----------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 2,800 | 0,247 |
| MC | 19 | 2,107 | 0,349 |
| PMC | 13 | 0,615 | 0,735 |

Tabelle 28: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungsstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen (RBC)

Innerhalb der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte

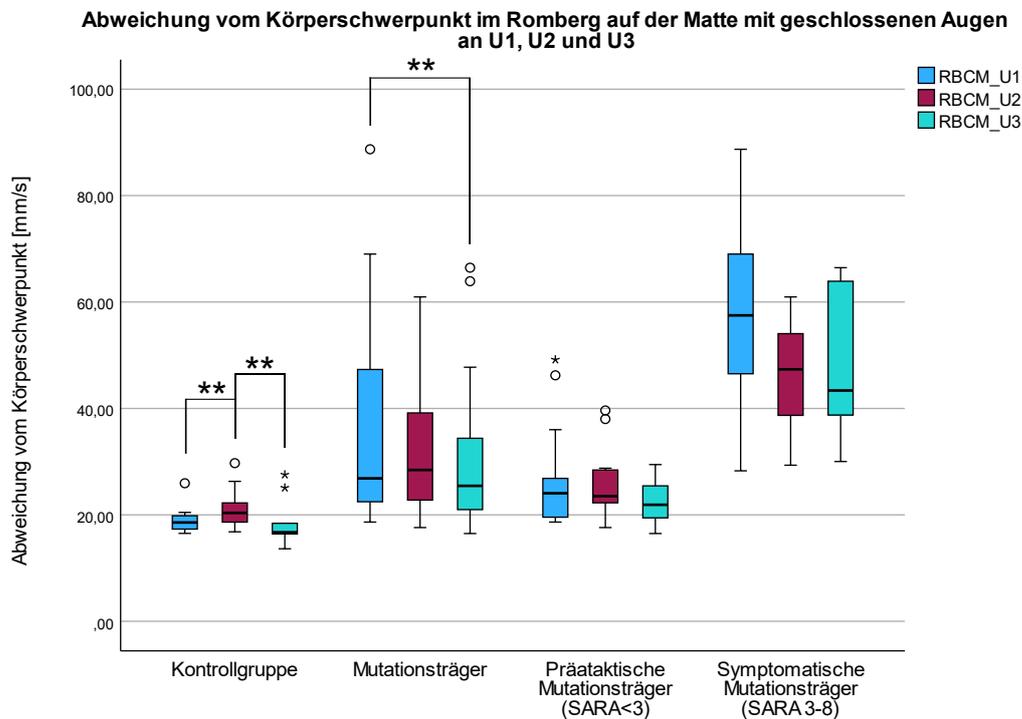


Abbildung 19: Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Bewegungsanalyse hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM) über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC). Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen: unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$).

| Gruppe | RBCM an U1 | | | | RBCM an U2 | | | | RBCM an U3 | | | |
|--------|------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|
| | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. | M | SD | Min. | Max. |
| HC | 19,16 | 2,93 | 16,52 | 25,94 | 21,49 | 4,24 | 16,81 | 29,72 | 18,61 | 4,60 | 13,63 | 27,55 |
| MC | 36,94 | 20,23 | 18,65 | 88,71 | 32,15 | 12,78 | 17,61 | 60,96 | 30,32 | 14,71 | 16,49 | 66,45 |
| PMC | 27,26 | 10,21 | 18,65 | 49,17 | 25,62 | 6,85 | 17,61 | 39,62 | 22,32 | 3,88 | 16,49 | 29,45 |
| SMC | 57,92 | 21,24 | 28,28 | 88,71 | 46,29 | 11,17 | 29,33 | 60,96 | 47,65 | 14,71 | 30,03 | 66,45 |

Tabelle 29: Deskriptive Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in mm/s im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM) erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3).

| RBCM (U1-U2-U3) | | | |
|-----------------|--------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 9 | 14,800 | <0,001 |
| MC | 19 | 7,440 | 0,024 |
| PMC | 13 | 5,692 | 0,058 |

Tabelle 30: Vergleich der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der Kontrollgruppe (HC), sowie der Gruppe der Mutationsträger (MC) und der präataktischen Mutationsträger (PMC) hinsichtlich der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM)

| Gruppe | Sample 1-Sample 2 | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Signifikanz |
|--------|-------------------|---------------|-------------|-----------------------|-------------|
| HC | RBCM_U3-RBCM_U1 | 0,444 | 0,471 | 0,943 | 0,346 |
| | RBCM_U3-RBCM_U2 | 1,722 | 0,471 | 3,653 | <0,001** |
| | RBCM_U1-RBCM_U2 | -1,278 | 0,471 | -2,711 | 0,007** |
| MC | RBCM_U3-RBCM_U1 | 0,868 | 0,324 | 2,677 | 0,007** |
| | RBCM_U3-RBCM_U2 | 0,553 | 0,324 | 1,703 | 0,089 |
| | RBCM_U2-RBCM_U1 | 0,316 | 0,324 | 0,973 | 0,330 |

Tabelle 31: Post-hoc-Analyse der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg innerhalb der Subgruppe über U1-U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Signifikanzwert (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Untersuchungsterminen ($p < 0,05/3^{**}$)). Es erfolgte eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich der einzelnen Untersuchungstermine (bspw. U3-U2) innerhalb der Kontrollgruppe (HC) und der Gruppe der Mutationsträger (MC)

In der Kontrollgruppe (HC) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte zwischen den Untersuchungsterminen ($\text{Chi-Quadrat}(2) = 14,800$, $p = < 0,001$, $n = 9$). (siehe Tabelle 30) In der Post-hoc-Analyse kann ein signifikanter Unterschied zwischen U1 und U2 ($p = 0,007^*$), sowie ein signifikanter Unterschied zwischen U2 und U3 ($p = 0,001^{**}$) ermittelt werden. (siehe Tabelle 31) In der deskriptiven Analyse ist die Abweichung vom Körperschwerpunkt am größten bei U2, am kleinsten bei U3 (HC: $M(\text{RBCM_U1}) = 19,1555$, $M(\text{RBCM_U2}) = 21,4916$, $M(\text{RBCM_U3}) = 18,6072$). (siehe Abbildung 19 und Tabelle 29) Somit zeigt sich von U1 zu U2 eine signifikante Zunahme in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit

geschlossenen Augen, während von U2 zu U3 eine signifikante Abnahme zu verzeichnen ist.

In der Gruppe der Mutationsträger (MC) ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte zwischen den Untersuchungsterminen (Chi-Quadrat(2) = 7,440, $p = 0,024^*$, $n = 19$). (siehe Tabelle 30) Mithilfe der Post-hoc-Analyse kann ein signifikanter Unterschied zwischen U1 und U3 ($p = 0,007^{**}$) nachgewiesen werden. (siehe Tabelle 31) Die deskriptive Analyse zeigt eine Abnahme der Abweichung vom Körperschwerpunkt über die drei Untersuchungstermine (MC: $M(\text{RBCM_U1}) = 36,9428$, $M(\text{RBCM_U2}) = 32,1501$, $M(\text{RBCM_U3}) = 30,3176$). (siehe Abbildung 19 und Tabelle 29) Es kann somit von einer signifikanten Abnahme der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen von U1 zu U3 ausgegangen werden.

In der Gruppe der präataktischen Mutationsträger zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten. (siehe Tabelle 30)

3.2.3 Relation zwischen berechnetem Erkrankungsbeginn und der Veränderung in Bewegungsparametern

Da sich vor allem in den komplexeren Bewegungsaufgaben eine Veränderung über die Untersuchungstermine zeigt, wird die Veränderung von U2 zu U3 mit den verbliebenen Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn der Mutationsträger korreliert. Hierzu wird die nichtparametrische Korrelation nach Spearman's Rho verwendet.

| Jahre bis zum berechneten Krankheitsbeginn | | |
|--|--------|---------------------------|
| Gruppe | Anzahl | M (SD) [Min-Max] |
| Mutationsträger (MC) | 19 | 9,75 (9,82) [0,00-43,00] |
| Präataktische Mutationsträger SARA<3 (PMC) | 13 | 13,71 (9,47) [7,00-43,00] |
| Symptomatische Mutationsträger SARA 3-8 (SMC) | 6 | 1,17 (1,60) [0,00-4,00] |

Tabelle 32: Deskriptive Analyse der Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn unterteilt in Gruppen (MC, PMC und SMC). Der Krankheitsbeginn wurde unabhängig davon, ob bereits im SARA eine ataktische Symptomatik zu detektieren war (also einem SARA ≥ 3), zur einheitlichen Analyse als Erkrankungsbeginn bei Geburt nach du Montcel et al. (2014) berechnet.

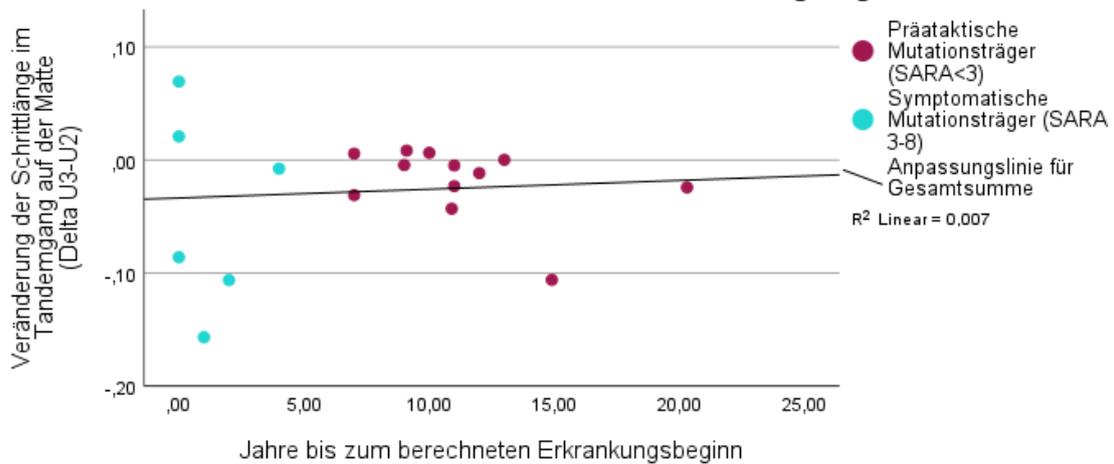
In der explorativen Datenanalyse zeigt sich ein Ausreißer in den Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger (Größter Wert: 43 Jahre, zweitgrößter Wert: 20,3 Jahre). Daher wird der Wert für die folgenden Korrelationen ausgeschlossen.

| Gruppe | | | tdm_stepL (U3-U2) | tdm_stepT (U3-U2) | RBCM (U3-U2) |
|--------|---|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| MC | Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn | Korrelationskoeffizient | -0,110 | 0,682 | 0,033 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,665 | 0,002 | 0,896 |
| | | N | 18 | 18 | 18 |
| PMC | Jahre bis zum berechneten Erkrankungsbeginn | Korrelationskoeffizient | -0,389 | -0,007 | 0,281 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,211 | 0,983 | 0,377 |
| | | N | 12 | 12 | 12 |

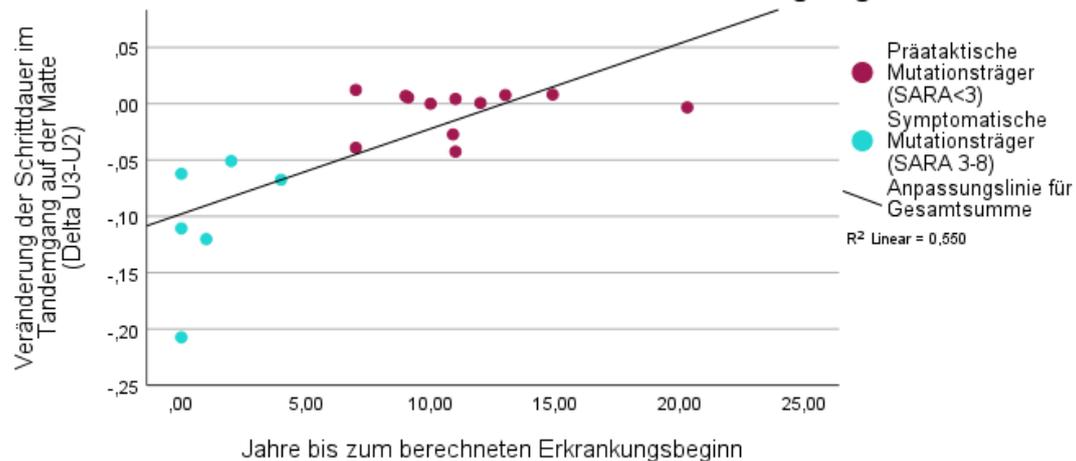
Tabelle 33: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem berechneten Erkrankungsbeginn

Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient und die zweiseitige Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$) nach Korrelation nach Spearman's Rho zwischen den Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL (U3-U2)), Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT (U3-U2)) und Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM (U3-U2)) für die Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC) und die Gruppe aller Mutationsträger (MC)

Korrelation der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit den Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn



Korrelation der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit den Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn



Korrelation der Veränderung der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (Delta U3-U2) mit den Jahren bis zum berechneten Erkrankungsbeginn

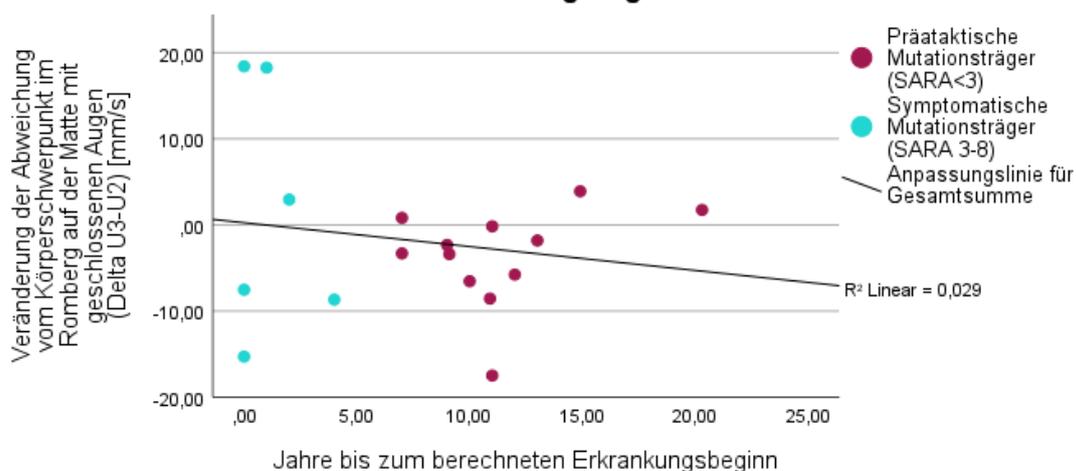


Abbildung 20: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem Erkrankungsbeginn

Grafische Darstellung der Korrelation zwischen den Jahren bis zum Erkrankungsbeginn (x-Achse) und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (y-Achse) unterteilt in die Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL (U3-U2)), die Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT (U3-U2)) und die Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM (U3-U2)) in der Gruppe aller Mutationsträger

Bei Betrachtung aller Mutationsträger korreliert die Zeit bis zum berechneten Erkrankungsbeginn signifikant mit der Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang ($r = 0,682$, $p = 0,002$, $n = 18$). Es handelt sich um einen starken Effekt nach Cohen d. (siehe Tabelle 33 und Abbildung 20) In der Gruppe der präataktischen Mutationsträger zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge der Bewegungsanalyse mit der Zeit bis zum berechneten Erkrankungsbeginn. (siehe Tabelle 33)

3.2.4 Relation zwischen SARA-Ausgangswert und der Veränderung in Bewegungsparametern

In Kapitel 3.1. konnte bereits ein signifikanter Unterschied des SARA-Wertes am ersten Untersuchungstermin zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Mutationsträger ($U = 142,50$; $p = 0,004$), als auch zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der präataktischen Mutationsträger ($U = 88,50$; $p = 0,043$) festgestellt werden.

Nun soll untersucht werden, ob eine Relation zwischen dem SARA-Wert am ersten Untersuchungstermin und der Veränderung in der Bewegungsanalyse durch das Training (von U2 zu U3) gibt. Hierzu wird die nichtparametrische Korrelation nach Spearman's Rho verwendet.

| Gruppe | | | tdm_stepL (U3-U2) | tdm_stepT (U3-U2) | RBCM (U3-U2) |
|--------|------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| MC | SARA | Korrelationskoeffizient | -0,352 | -0,781 | 0,186 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,139 | <0,001 | 0,446 |
| | | N | 19 | 19 | 19 |
| PMC | SARA | Korrelationskoeffizient | -0,779 | -0,353 | 0,398 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,002 | 0,237 | 0,178 |
| | | N | 13 | 13 | 13 |

Tabelle 34: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit dem SARA an U1

Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient und die zweiseitige Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$) nach Korrelation nach Spearman's Rho zwischen dem SARA-Wert am ersten Untersuchungstermin und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL (U3-U2)), Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT (U3-U2)) und Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM (U3-U2)) für die Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC) und die Gruppe aller Mutationsträger (MC)

Korrelation der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem SARA an U1 in der Gruppe der Mutationsträger (MC)

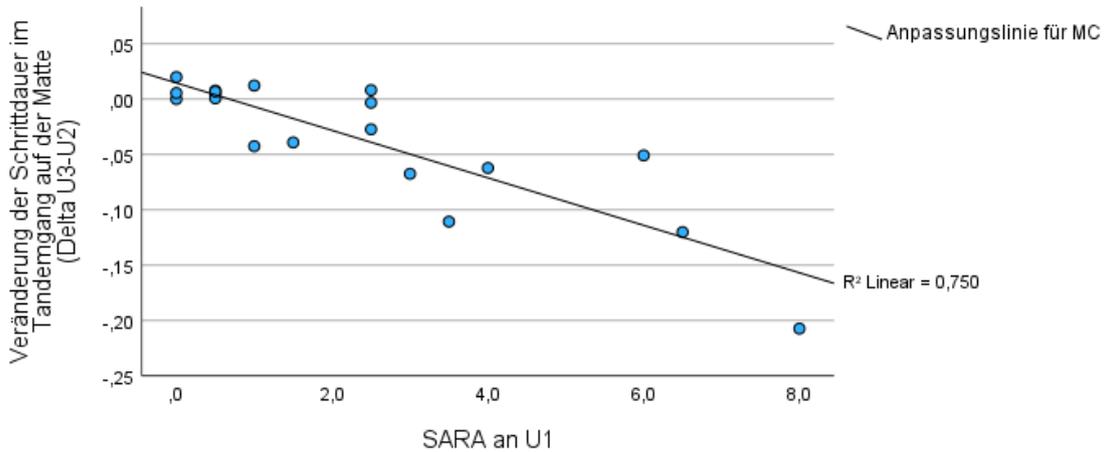


Abbildung 21: Korrelation der Veränderung in der Schrittdauer mit dem SARA an U1 in der Gruppe der Mutationsträger

Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem SARA-Wert am ersten Untersuchungstermin (x-Achse) und der Veränderung in der Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte ($tdm_stepT(U3-U2)$) (y-Achse) in der Gruppe der Mutationsträger

Korrelation der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem SARA an U1 in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC)

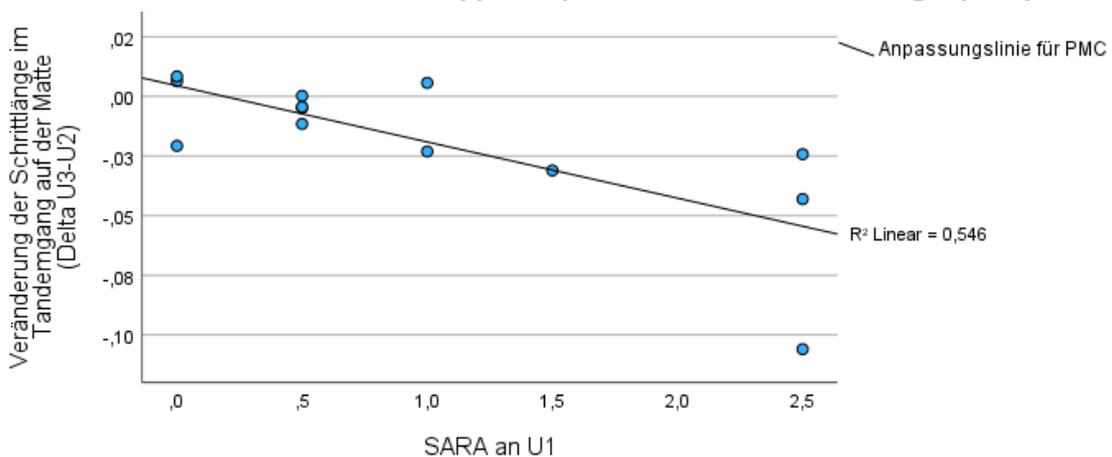


Abbildung 22: Korrelation der Veränderung in der Schrittlänge mit dem SARA an U1 in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger

Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem SARA-Wert am ersten Untersuchungstermin (x-Achse) und der Veränderung in der Veränderung der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte ($tdm_stepL(U3-U2)$) (y-Achse) in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger

In der Gruppe der Mutationsträger korreliert der SARA am ersten Untersuchungstermin signifikant mit der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte nach dem Training ($r = -0,781$, $p = <0,001$, $n = 19$). Somit zeigt sich eine signifikant größere Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte bei höherem SARA-Ausgangswert (siehe Abbildung 21). Es handelt sich um einen starken Effekt nach Cohen d.

Auch in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang des SARA am ersten Untersuchungstermin mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse. So zeigt sich eine signifikant größere Abnahme der Schrittlängenvariabilität von U2 zu U3 bei höherem SARA-Ausgangswert ($r = -0,779$, $p = 0,002$, $n = 13$). Es handelt sich um einen starken Effekt nach Cohen d. (siehe Abbildung 22)

3.2.5 Relation zwischen INAS und der Veränderung in Bewegungsparametern

In Kapitel 3.1. wurde bereits untersucht, ob sich die Kontrollgruppe von der Gruppe der Mutationsträger bzw. der Gruppe der präataktischen Mutationsträger unterscheidet: Es konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Nun stellt sich die Frage, ob sich der INAS dennoch als Prädiktor hinsichtlich einer Veränderung in der Bewegungsanalyse durch das Training eignet. Hierzu wird die nichtparametrische Korrelation nach Spearman's Rho verwendet.

| Gruppe | | | tdm_stepL (U3-U2) | tdm_stepT (U3-U2) | RBCM (U3-U2) |
|--------|------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| MC | INAS | Korrelationskoeffizient | -0,240 | -0,702 | 0,115 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,322 | <0,001 | 0,638 |
| | | N | 19 | 19 | 19 |
| PMC | INAS | Korrelationskoeffizient | -0,134 | -0,089 | -0,089 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,663 | 0,772 | 0,772 |
| | | N | 13 | 13 | 13 |

Tabelle 35: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit INAS

Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient und die zweiseitige Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$) nach Korrelation nach Spearman's Rho zwischen dem INAS-Wert am ersten Untersuchungstermin und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL (U3-U2)), Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT (U3-U2)) und Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM (U3-U2)) für die Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC) und die Gruppe aller Mutationsträger (MC)

Korrelation der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit INAS in der Gruppe der Mutationsträger (MC)

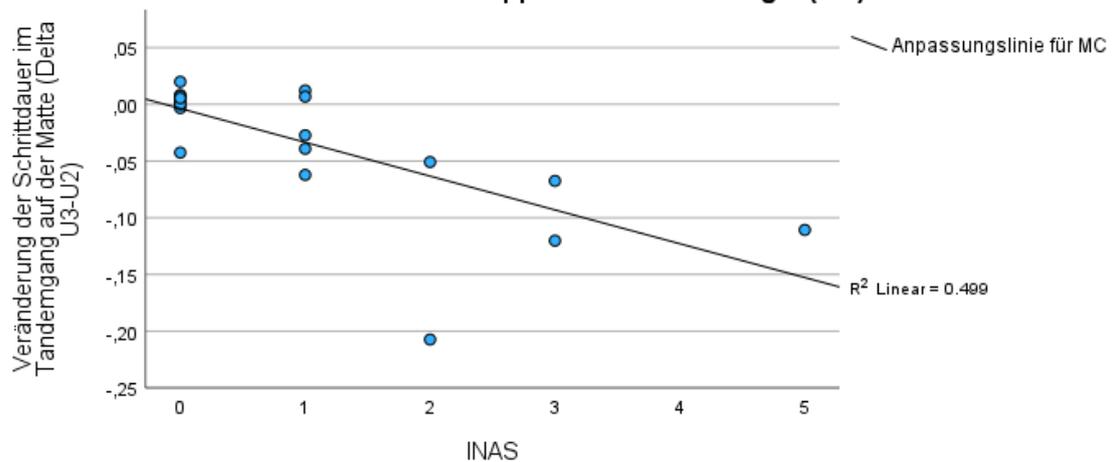


Abbildung 23: Korrelation der Veränderung in der Bewegungsanalyse mit INAS

Grafische Darstellung der Korrelation zwischen dem INAS-Wert am ersten Untersuchungstermin (x-Achse) und der Veränderung in der Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte ($tdm_stepT(U3-U2)$) (y-Achse) in der Gruppe der Mutationsträger

In der Gruppe aller Mutationsträger korreliert der INAS signifikant mit der Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang ($r = -0,702$, $p = <0,001$, $n = 19$). Es handelt sich um einen starken Effekt nach Cohen d. Unter Einbezug von Abbildung 23 zeigt sich bei höherem INAS-Wert eine größere Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer von U2 zu U3. In der Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC), sowie in den anderen komplexeren Bewegungsaufgaben (Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte und Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte) zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem INAS. (siehe Tabelle 35)

3.3 SARA

SARA-Werte wurden an allen drei Untersuchungsterminen erhoben. Die SARA-Werte bei U1 werden zudem zur Einteilung der Mutationsträger in die Subgruppen PMC (SARA<3) und SMC (SARA 3-8) genutzt. (siehe Kapitel 3.1)

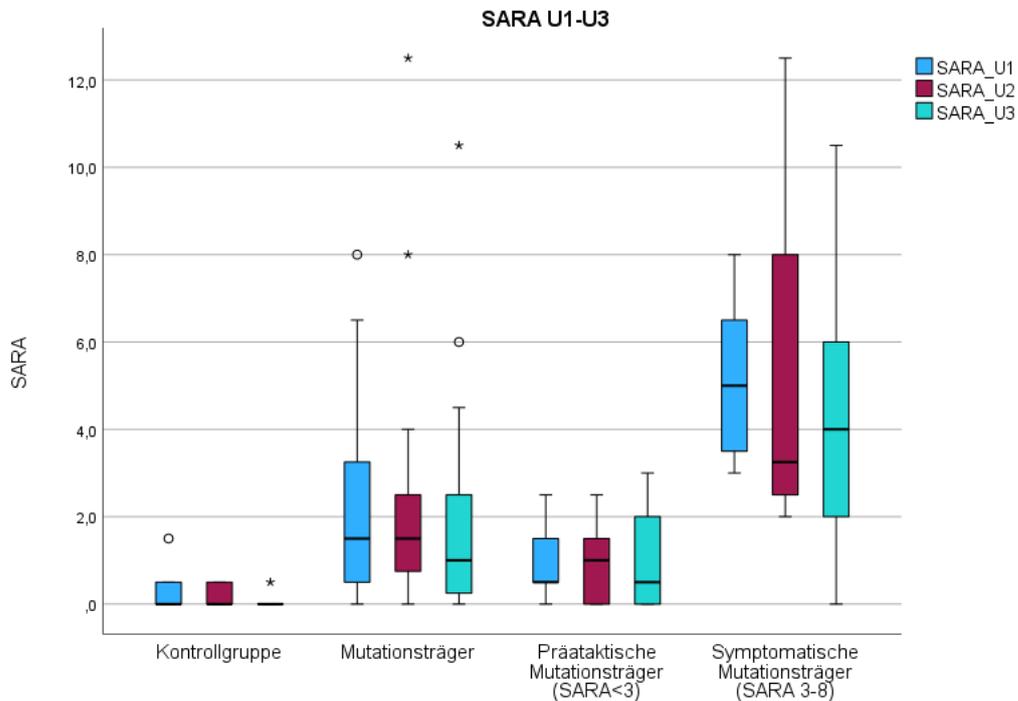


Abbildung 24: SARA (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse des SARA über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| | Anzahl | SARA bei U1 | SARA bei U2 | SARA bei U3 |
|-----|--------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 9 | 0,28 (0,51) [0-1,5] | 0,22 (0,26) [0-0,5] | 0,06 (0,17) [0-0,5] |
| MC | 19 | 2,32 (2,38) [0-8] | 2,32 (3,08) [0-12,5] | 2,05 (2,65) [0-10,5] |
| PMC | 13 | 1,00 (0,96) [0-2,5] | 0,96 (0,83) [0-2,5] | 0,96 (0,99) [0-3] |
| SMC | 6 | 5,17 (1,97) [3-8] | 5,25 (4,18) [2-12,5] | 4,42 (3,63) [0-10,5] |

Tabelle 36: Deskriptive Analyse des SARA (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der SARA-Werte erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3) unterteilt in die jeweiligen Subgruppen HC, MC, PMC, SMC).

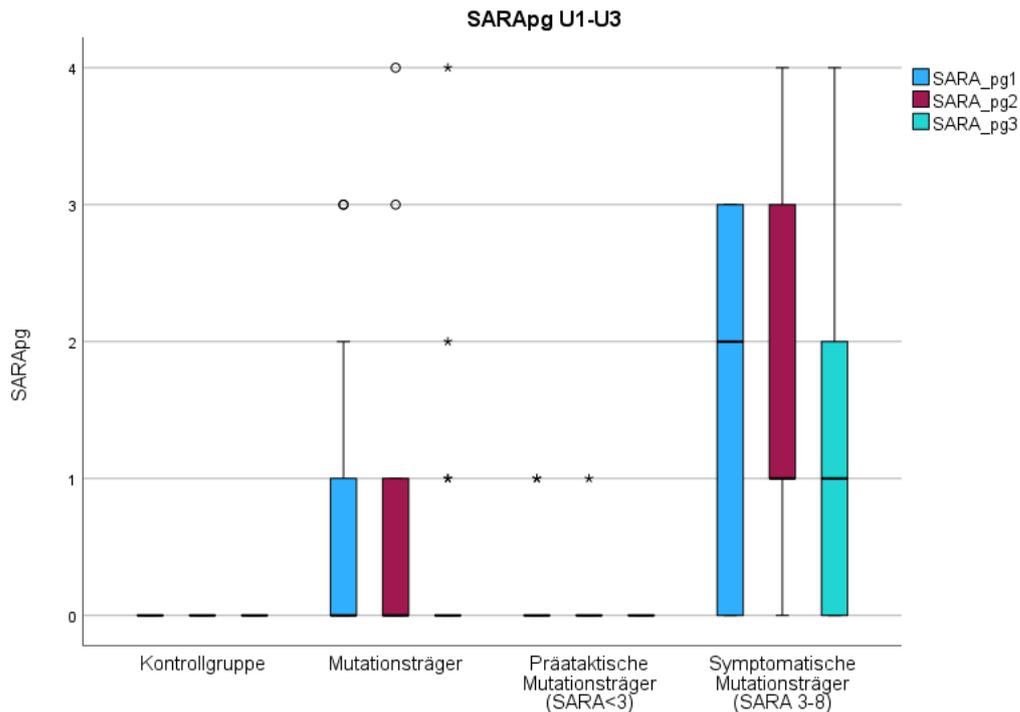


Abbildung 25: SARApG (U1-U3)

Dargestellt sind die Ergebnisse des SARApG über die Untersuchungstermine U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Subgruppen mittels Box-Whisker-Plot (HC, MC, PMC und SMC).

| | Anzahl | SARApG bei U1 | SARApG bei U2 | SARApG bei U3 |
|-----|--------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 9 | 0 (0) [0] | 0 (0) [0] | 0 (0) [0] |
| MC | 19 | 0,63 (1,07) [0-3] | 0,58 (1,12) [0-4] | 0,42 (1,02) [0-4] |
| PMC | 13 | 0,15 (0,38) [0-1] | 0,08 (0,28) [0-1] | 0 (0) [0] |
| SMC | 6 | 1,67 (1,37) [0-3] | 1,67 (1,51) [0-4] | 1,33 (1,51) [0-4] |

Tabelle 37: Deskriptive Analyse des SARApG (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der SARApG-Werte erhoben an den einzelnen Untersuchungsterminen (U1, U2 und U3) unterteilt in die jeweiligen Subgruppen (HC, MC, PMC, SMC). SARApG ergibt sich aus den Werten von „Gait“ und „Stance“ des SARA-Scores.

| | Gruppe | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
|--------------------------|--------|--------|---------------|--------------------|
| SARA | HC | 9 | 2,000 | 0,368 |
| | MC | 19 | 3,138 | 0,208 |
| | PMC | 13 | 1,543 | 0,462 |
| SARAp_g | HC | 9 | - | - |
| | MC | 19 | 2,545 | 0,280 |
| | PMC | 13 | 3,000 | 0,223 |

Tabelle 38: Vergleich der SARA- und SARAp_g-Werte zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die SARA- und SARAp_g-Werte an den drei Untersuchungsterminen (U1-U3) innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC.

Die Mittelwerte des SARA-Score innerhalb der Gruppen zeigen an den jeweiligen Untersuchungsterminen ähnliche Werte. (siehe Tabelle 36 und Abbildung 24) Der SARAp_g wird aus den reinen Bewegungs- und Standaufgaben des SARA (1) Gait und 2) Stance) berechnet. Auch hier zeigen sich an den jeweiligen Untersuchungsterminen ähnliche Werte. (siehe Tabelle 37 und Abbildung 25)

Um den SARA und SARAp_g innerhalb der Gruppen an den verschiedenen Untersuchungsterminen zu vergleichen, wird die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben durchgeführt: Innerhalb der Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsterminen. (siehe Tabelle 38) Auf eine Post-hoc-Analyse wird daher verzichtet.

Aufgrund der kleinen Stichprobe wird auf eine statistische Testung innerhalb der Gruppe der symptomatischen Mutationsträger (SMC) verzichtet.

3.4 Relation zwischen Trainingsdauer und Veränderung in Bewegungsparametern

Die Trainingsdauer wird mit Hilfe der Trainingsfragebögen erhoben. Insgesamt wurde der Fragebogen von 25 Probanden ausgefüllt. Während des 6-wöchigen Trainings werden die Häufigkeit des Trainings, die Trainingsdauer, die Spielstände und die Trainingsmotivation abgefragt. Aus Trainingshäufigkeit und -dauer wird die Trainingsdauer pro Woche in Minuten errechnet. Wenn keine Trainingsdauer von den Probanden notiert wurde, wird diese durch die durchschnittliche Zeit, die zum Absolvieren der durchgeführten Spiele nötig ist (entspricht 60 Minuten (siehe Kapitel 2.2.1)), berechnet. Die Trainingsdauer pro Woche wird abschließend über die Gesamtwochenzahl gemittelt. Die minimale Wochenzahl liegt bei sechs Wochen, die maximale bei 17 Wochen. Durchschnittlich wurde über die Dauer von 6,96 Wochen trainiert.

Da die Fragebögen sehr inkonsistent ausgefüllt wurden, wird auf eine Auswertung der Spielstände im Rahmen des 6-wöchigen Trainings verzichtet.



Abbildung 26: Training pro Woche in Minuten

Dargestellt ist die durchschnittliche Trainingsdauer pro Woche in Minuten unterteilt in Gruppen (HC, MC, PMC und SMC) mittels Box-Whisker-Plot

| Training pro Woche in Minuten | | |
|-------------------------------|----|--------------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 6 | 150,62 (25,55) [113,33-190,00] |
| MC | 19 | 173,68 (69,59) [94,29-370,00] |
| PMC | 13 | 174,51 (81,42) [94,29-370,00] |
| SMC | 6 | 171,88 (38,95) [126,67-214,29] |
| Gesamt | 25 | 168,15 (62,20) [94,29-370,00] |

Tabelle 39: Deskriptive Analyse der Trainingsdauer pro Woche in Minuten

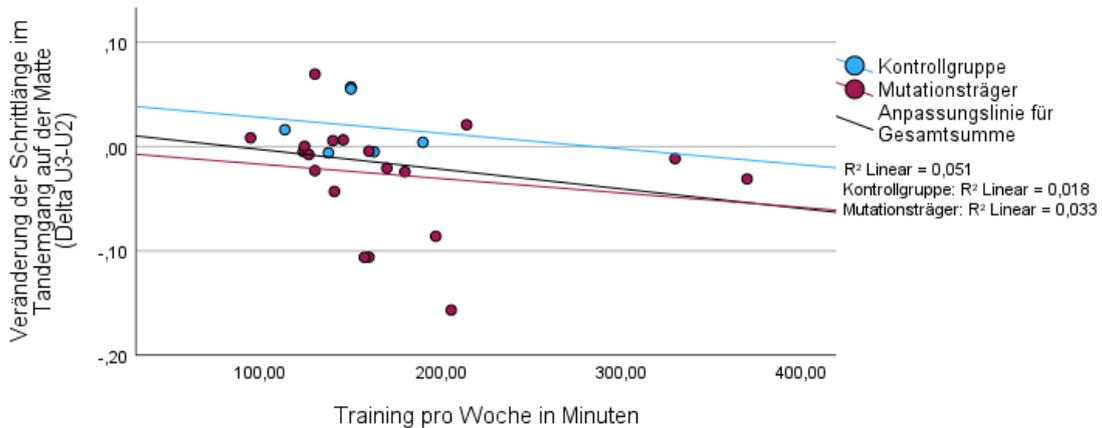
Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Trainingsdauer für die gesamte Studienkohorte und unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC). Die durchschnittliche Trainingsdauer ergibt sich aus der Trainingsdauer pro Woche in Minuten über die Anzahl der Wochen in denen trainiert wurde.

| Gruppe | | | tdm_stepL (U3-U2) | tdm_stepT (U3-U2) | RBCM (U3-U2) |
|-----------|--|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| HC und MC | Trainingsdauer pro Woche in Minuten | Korrelationskoeffizient | -0,399 | -0,252 | 0,366 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,048 | 0,225 | 0,072 |
| | | N | 25 | 25 | 25 |
| MC | Trainingsdauer pro Woche in Minuten | Korrelationskoeffizient | -0,422 | -0,274 | 0,432 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,072 | 0,256 | 0,065 |
| | | N | 19 | 19 | 19 |

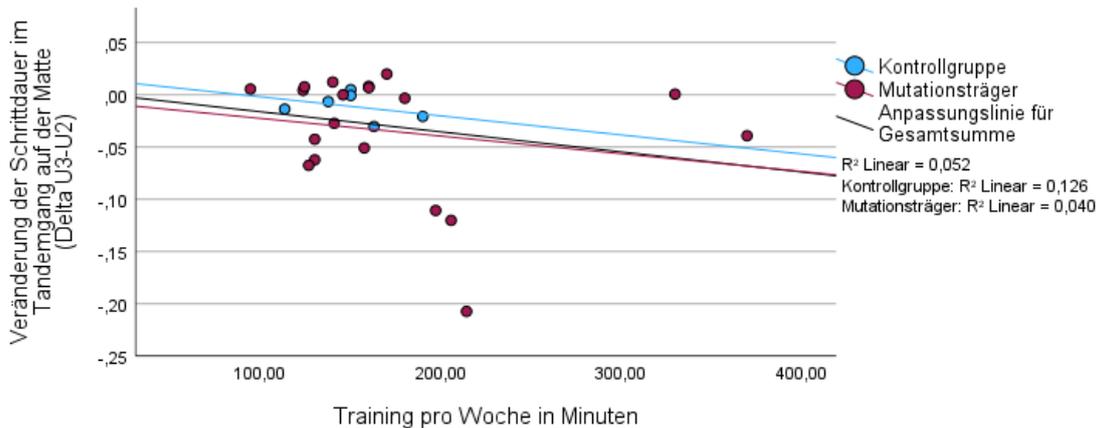
Tabelle 40: Korrelation der Trainingsdauer mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3

Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient und die zweiseitige Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$) nach Korrelation nach Spearman's Rho zwischen der Trainingsdauer pro Woche in Minuten und der Veränderung der Variabilität in der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL(U3-U2)), der Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT(U3-U2)) und der Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (RBCM(U3-U2)) für die Gruppe der Mutationsträger und die gesamte Studienkohorte (HC und MC)

Korrelation der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem Training pro Woche in Minuten



Korrelation der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem Training pro Woche in Minuten



Korrelation der Veränderung der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (Delta U3-U2) mit dem Training pro Woche in Minuten

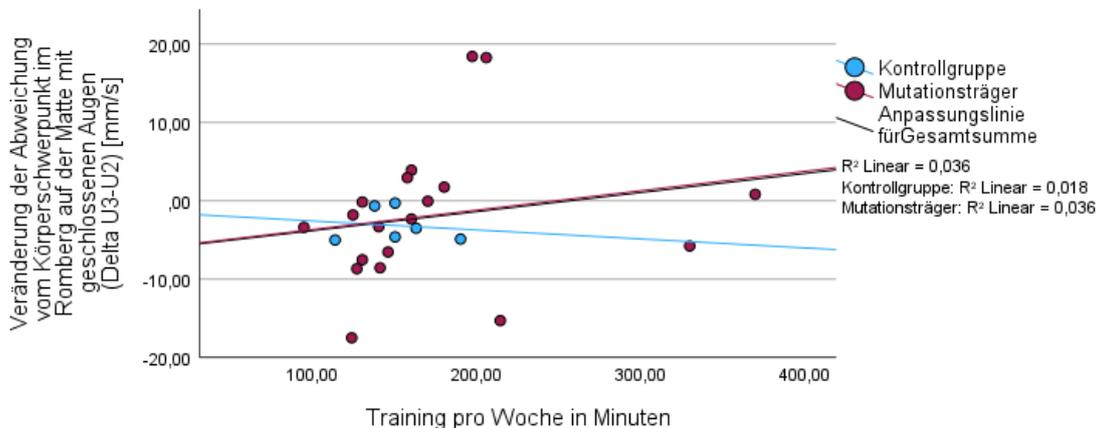


Abbildung 27: Korrelation zwischen der Trainingsdauer und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (tdm_stepL (U3-U2), tdm_stepT (U3-U2), $RBCM$ (U3-U2)).

Grafische Darstellung der Korrelation zwischen der Trainingsdauer pro Woche in Minuten (x-Achse) und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3 (y-Achse) unterteilt in die Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL (U3-U2)), die Veränderung der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT (U3-U2)) und die Veränderung der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte (RBCM (U3-U2)) in der Gruppe aller Mutationsträger

Insgesamt trainierte die Kontrollgruppe durchschnittlich 23,06 Minuten weniger als die Gruppe der Mutationsträger. Es zeigt sich eine große Spannweite der Trainingsdauer (94,29 – 370,00 Minuten/Woche), also im Durchschnitt 1,5 bis 6 Trainingseinheiten pro Woche.

Um den Effekt des Trainings hinsichtlich einer Verbesserung in der Bewegungsanalyse (U3-U2) zu ermitteln wird die nichtparametrische Korrelation nach Spearman's Rho berechnet. Hierzu wird zunächst die gesamte Studienkohorte untersucht. Die Trainingsdauer korreliert signifikant mit einer Veränderung der Schrittlängenvariabilität im Tandem auf der Matte in der Bewegungsanalyse ($r = -0,399$, $p = 0,048$, $n = 25$). Hierbei handelt es sich um einen mittleren Effekt nach Cohen d. Unter Einbezug von Abbildung 24 zeigt sich somit eine größere Abnahme der Schrittlängenvariabilität im Tandem auf der Matte bei höherer Trainingsdauer.

Untersucht man lediglich die Gruppe der Mutationsträger zeigt sich kein signifikanter Effekt mehr ($r = -0,422$, $p = 0,072$, $n = 19$).

3.4.1 Trainingsmotivation

Zur Erhebung der Trainingsmotivation wird jedes Spiel einzeln am jeweiligen Spieltag mit einer Zahl zwischen 0 und 5 bewertet, wobei 0 keiner Motivation und 5 höchster Motivation entspricht. Eine Analyse der Motivation wird bezüglich der Gesamtmotivation (d.h. über alle Spiel hinweg) und für jedes Spiel einzeln durchgeführt.

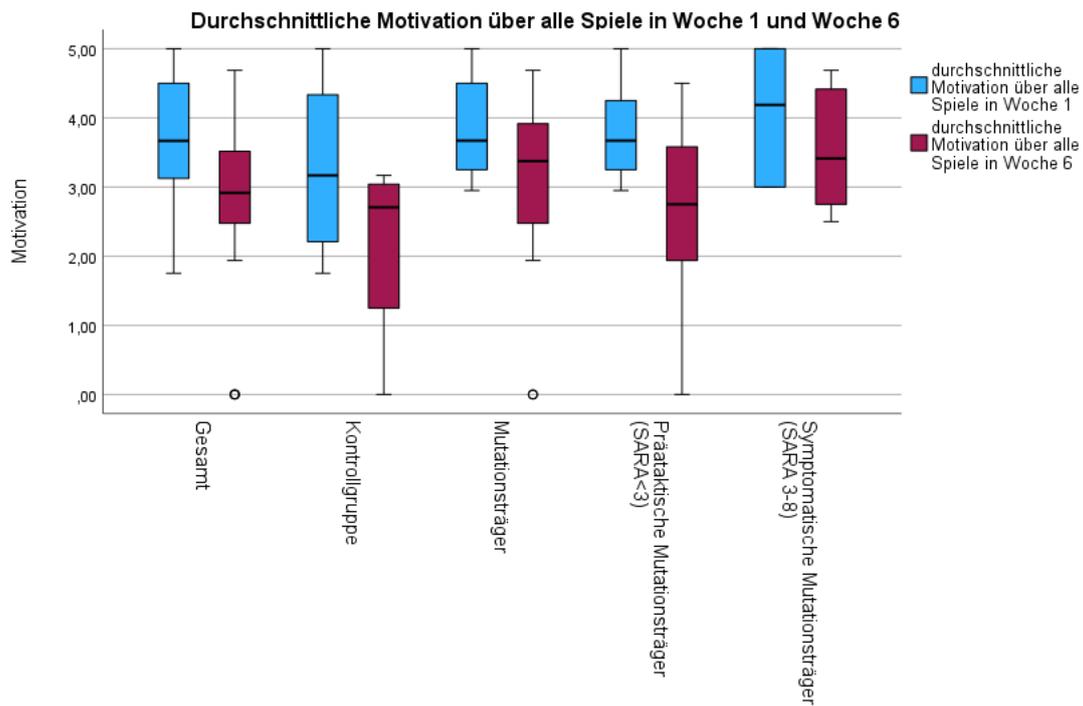


Abbildung 28: Durchschnittliche Motivation über alle Spiele in Woche 1 und Woche 6

Dargestellt ist die Trainingsmotivation über alle Spiele in Woche 1 und Woche 6 der gesamten Kohorte, sowie unterteilt in die Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC) mittels Box-Whisker-Plot

| | Motivation Woche 1 | | Motivation Woche 6 | |
|--------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 5 | 3,17 (1,23) [1,75-5,00] | 4 | 2,15 (1,46) [0,00-3,17] |
| MC | 16 | 3,91 (0,75) [2,95-5,00] | 17 | 3,13 (1,46) [0,00-4,75] |
| PMC | 10 | 3,82 (0,62) [2,95-5,00] | 11 | 2,92 (1,70) [0,00-4,75] |
| SMC | 6 | 4,06 (0,97) [3,00-5,00] | 6 | 3,53 (0,87) [2,50-4,69] |
| Gesamt | 21 | 3,73 (0,91) [1,75-5,00] | 21 | 2,94 (1,48) [0,00-4,75] |

Tabelle 41: Deskriptive Analyse der Trainingsmotivation in Woche 1 und Woche 6

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Trainingsmotivation der gesamten Studienkohorte und unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC). Die durchschnittliche Motivation ergibt sich aus den Werten der einzelnen Spiele, die innerhalb von Woche 1 bzw. Woche 6 absolviert wurden. Dabei konnte die Motivation von 0 (= keine Motivation) bis 5 (= höchste Motivation) in ganzen Zahlen bewertet werden.

| | Motivation Woche 1 | | Motivation Woche 6 | |
|----------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| Light Race | | | | |
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 5 | 2,87 (1,26) [2,00-5,00] | 4 | 1,83 (1,48) [0,00-3,33] |
| MC | 16 | 3,72 (0,93) [2,00-5,00] | 17 | 2,82 (1,61) [0,00-5,00] |
| PMC | 10 | 3,46 (0,87) [2,00-5,00] | 11 | 2,39 (1,69) [0,00-4,50] |
| SMC | 6 | 4,00 (0,95) [3,00-5,00] | 6 | 3,62 (1,18) [2,00-5,00] |
| Gesamt | 21 | 3,52 (1,05) [2,00-5,00] | 21 | 2,63 (1,60) [0,00-5,00] |
| Virtual Smash | | | | |
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 5 | 3,80 (1,09) [2,67-5,00] | 4 | 2,17 (1,45) [0,00-3,00] |
| MC | 16 | 4,08 (0,92) [2,00-5,00] | 17 | 3,15 (1,52) [0,00-5,00] |
| PMC | 10 | 4,13 (0,95) [2,00-5,00] | 11 | 2,96 (1,71) [0,00-5,00] |
| SMC | 6 | 4,00 (0,95) [3,00-5,00] | 6 | 3,49 (1,15) [2,00-5,00] |
| Gesamt | 21 | 4,01 (0,94) [2,00-5,00] | 21 | 2,96 (1,52) [0,00-5,00] |
| Sack Hack | | | | |
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 5 | 2,67 (1,91) [0,00-5,00] | 4 | 2,50 (1,73) [0,00-4,00] |
| MC | 16 | 3,67 (1,00) [2,00-5,00] | 17 | 3,36 (1,52) [0,00-5,00] |
| PMC | 10 | 3,66 (0,65) [2,80-5,00] | 11 | 3,24 (1,83) [0,00-5,00] |
| SMC | 6 | 3,67 (1,51) [2,00-5,00] | 6 | 3,57 (0,74) [3,00-5,00] |
| Gesamt | 21 | 3,43 (1,30) [0,00-5,00] | 21 | 3,19 (1,55) [0,00-5,00] |
| Rally Ball | | | | |
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 5 | 3,33 (1,71) [0,67-5,00] | 4 | 2,08 (1,45) [0,00-3,33] |
| MC | 16 | 4,18 (1,06) [2,00-5,00] | 17 | 3,21 (1,62) [0,00-5,00] |
| PMC | 10 | 4,03 (1,21) [2,00-5,00] | 11 | 3,09 (1,95) [0,00-5,00] |
| SMC | 6 | 4,42 (0,80) [3,00-5,00] | 6 | 3,44 (0,84) [2,00-4,33] |
| Gesamt | 21 | 3,98 (1,25) [0,67-5,00] | 21 | 2,30 (1,62) [0,00-5,00] |

Tabelle 42: Trainingsmotivation in Woche 1 und Woche 6 unterteilt in die einzelnen Spiele

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Trainingsmotivation für die einzelnen Spiele (Light Race, Virtual Smash, Sack Hack und Rally Ball) unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC) und über die gesamte Studienkohorte. Die durchschnittliche Motivation ergibt sich aus den Werten der einzelnen Spiele, die innerhalb von Woche 1 bzw. Woche 6 absolviert wurden. Dabei konnte die Motivation von 0 (= keine Motivation) bis 5 (= höchste Motivation) in ganzen Zahlen bewertet werden.

| | Gruppe | Durchschnittliche Motivation der Gesamtkohorte in Woche 1 | Durchschnittliche Motivation der Gesamtkohorte in Woche 6 | Prozentuale Veränderung der Motivation der Gesamtkohorte von Woche 1 zu Woche 6 |
|----------------------|--------|---|---|---|
| Alle Spiele | Gesamt | 3,73 | 2,94 | -27% |
| | HC | 3,17 | 2,15 | -47% |
| | MC | 3,91 | 3,13 | -25% |
| | PMC | 3,82 | 2,92 | -31% |
| | SMC | 4,06 | 3,53 | -15% |
| Light Race | Gesamt | 3,52 | 2,63 | -34% |
| Virtual Smash | Gesamt | 4,01 | 2,96 | -35% |
| Sack Hack | Gesamt | 3,43 | 3,19 | -8% |
| Rally Ball | Gesamt | 3,98 | 2,3 | -73% |

Tabelle 43: Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen Motivation

Dargestellt ist die prozentuale Veränderung der durchschnittlichen Motivation von Woche 1 zu Woche 6 (= (durchschnittliche Motivation in Woche 6 – durchschnittliche Motivation in Woche 1) / durchschnittliche Motivation in Woche 1 in %) aufgeteilt in die einzelnen Spiele unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC) und über die gesamte Studienkohorte

In der Kontrollgruppe zeigt sich eine durchschnittliche Motivation von 3,17 in Woche 1, während sich diese in Woche 6 um 1,02 auf 2,15 reduziert. (siehe Tabelle 41) Auch bei den Mutationsträgern taucht dieser Effekt auf (Motivation Woche 1 (MC) = 3,91, Motivation Woche 6 (MC) = 3,13). Prozentual nimmt die durchschnittliche Motivation um 27% ab. Diese Abnahme zeigt sich am größten in der Kontrollgruppe (- 47%) und am geringsten in der Gruppe der symptomatischen Mutationsträger (- 15%). (siehe Tabelle 43)

Die Motivation unterscheidet sich auch hinsichtlich der einzelnen Spiele. So fällt die Motivation in Woche 1 mit dem Spiel Virtual Smash zu trainieren durchschnittlich am höchsten aus. (siehe Tabelle 42) Beim Spiel Sack Hack zeigt sich der geringste Unterschied in der Motivation zwischen Woche 1 und Woche 6 (Abnahme der durchschnittlichen Motivation um 8%), wohingegen die Motivation beim Spiel Rally Ball am stärksten sinkt (Abnahme der durchschnittlichen Motivation um 73%) (siehe Tabelle 43).

Auf eine weiterführende statistische Auswertung wird bei fehlenden Daten und geringer Kohorte verzichtet.

3.4.2 Light Race

An jedem Studientermin werden je 5 Spielstände im Spiel Light Race als weitere Outcome-Parameter zur Erfassung des (spielerischen) Trainingserfolgs erhoben.

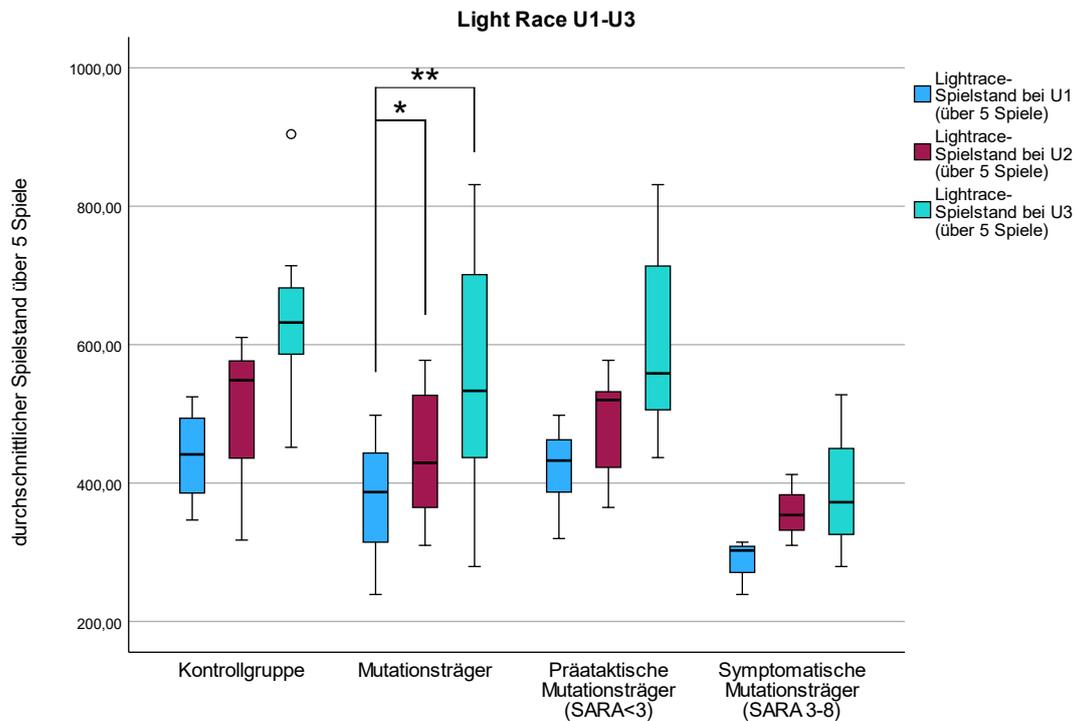


Abbildung 29: Light Race-Ergebnisse (U1-U3)

Dargestellt sind die durchschnittlichen Spielstände im Spiel Light Race an den drei Untersuchungsterminen U1, U2 und U3 unterteilt in die einzelnen Gruppen (HC, MC, PMC und SMC) mittels Box-Whisker-Plot. Die Klammern mit Sternchen zeigen signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen: unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Erhebungszeitpunkten ($p < 0,05/3^{**}$).

| | Light Race U1 | | Light Race U2 | | Light Race U3 | |
|--------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 8 | 438,30 (67,61) [346,60-524,60] | 7 | 500,23 (108,54) [317,60-610,40] | 9 | 630,56 (148,94) [416,20-904,20] |
| MC | 19 | 362,40 (104,59) [208,00-546,60] | 11 | 427,36 (103,84) [253,20-577,40] | 14 | 568,89 (155,17) [279,40-831,20] |
| PMC | 13 | 398,77 (104,77) [208,00-546,60] | 7 | 481,65 (79,00) [364,80-577,40] | 10 | 616,35 (134,81) [436,80-831,20] |
| SMC | 6 | 283,60 (46,33) [232,40-349,80] | 4 | 332,35 (67,41) [253,20-412,40] | 4 | 450,23 (153,41) [279,40-621,60] |
| Gesamt | 27 | 384,89 (110,26) [208,00-546,60] | 18 | 455,70 (108,80) [253,20-610,40] | 23 | 593,02 (152,45) [279,40-904,20] |

Tabelle 44: Deskriptive Analyse der Ergebnisse im Spiel Light Race (U1-U3)

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Spielstände im Spiel Light Race (über 5 Spielstände) an den drei Untersuchungsterminen (U1, U2, U3) unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC) und über die gesamte Studienkohorte

| Vergleich Light Race an U1, U2 und U3 | | | |
|---------------------------------------|--------|---------------|--------------------|
| Gruppe | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| MC | 10 | 11,400 | 0,003 |
| Gesamt | 17 | 23,059 | <0,001 |

Tabelle 45: Vergleich der Ergebnisse im Light Race innerhalb der Gruppen zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und Asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Untersuchungstermine innerhalb der gesamten Studienkohorte und der Gruppe der Mutationsträger (MC) hinsichtlich der durchschnittlichen Spielstände im Spiel Light Race.

| Gruppe | Sample 1-Sample 2 | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Sig. |
|--------|-------------------|---------------|-------------|-----------------------|----------|
| MC | LR_U1-LR_U2 | -0,900 | 0,447 | -2,012 | 0,044* |
| | LR_U1-LR_U3 | -1,500 | 0,447 | -3,354 | <0,001** |
| | LR_U2-LR_U3 | -0,600 | 0,447 | -1,342 | 0,180 |
| Gesamt | LR_U1-LR_U2 | -0,824 | 0,343 | -2,401 | 0,016** |
| | LR_U1-LR_U3 | -1,647 | 0,343 | -4,802 | <0,001** |
| | LR_U2-LR_U3 | -0,824 | 0,343 | -2,401 | 0,016** |

Tabelle 46: Post-hoc-Analyse der Ergebnisse im Light Race innerhalb der Subgruppen zwischen U1, U2 und U3

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Signifikanzwert (unkorrigierter Signifikanzwert ($p < 0,05^*$) und Bonferroni-korrigierter Signifikanzwert bei drei Erhebungszeitpunkten ($p < 0,05/3^{**}$)). Es erfolgte eine Post-hoc-Analyse mittels Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich der einzelnen Untersuchungstermine innerhalb der gesamten Studienpopulation bzw. der Gruppe der Mutationsträger (MC).

In der deskriptiven Analyse zeigt sich eine Zunahme der durchschnittlichen Punktestände im Spiel Light Race über die drei Studientermine. Diese fällt zwischen U2 und U3 ungefähr doppelt so groß aus wie zwischen U1 und U2. Symptomatische Mutationsträger erzielen durchschnittlich die geringsten Punktestände, die Kontrollgruppe die größten. (siehe Tabelle 44 und Abbildung 29)

Zum Vergleich der Ergebnisse im Spiel Light Race innerhalb der Gruppen wird die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben durchgeführt. Bei Signifikanz erfolgt eine Post-hoc-Analyse mittels paarweisen Vergleiches (Dunn-Bonferroni-Test): Bei Betrachtung der gesamten Kohorte zeigt sich eine signifikante Zunahme der durchschnittlichen Punktestände im Spiel Light Race zwischen U1 und U2 ($p = 0,016^{**}$), U2 und U3 ($p = 0,016^{**}$) und U1 und U3 ($p = <0,001$). Diese signifikante Zunahme zeigt sich auch in der Gruppe der Mutationsträger zwischen dem durchschnittlichen Punktestand im Spiel Light Race an U1 und U3 ($p = <0,001^{**}$), sowie zwischen U1 und U2 ($p = 0,044^*$). (siehe Tabelle 45 und 46)

Auf eine Analyse innerhalb der weiteren Subgruppen HC, PMC und SMC wird aufgrund der geringen Stichprobe verzichtet.

3.5 Alltagsaktivität

Parameter für die Alltagsaktivität ergeben sich aus dem Bewegungsscheck-Fragebogen, der mittels ActivPAL ermittelten Schrittzahl pro Tag und der ABC-Skala. Sie werden nur am ersten Untersuchungstermin erhoben und dienen als Stratifikationsvariablen.

Bewegungsscheck-Fragebogen und Schrittzahl pro Tag

| | Bewegungsscheck-Fragebogen | |
|--------|----------------------------|-----------------------|
| | N | (hoch/moderat/gering) |
| HC | 9 | 8/1/0 |
| MC | 16 | 9/7/0 |
| PMC | 11 | 6/5/0 |
| SMC | 5 | 3/2/0 |
| Gesamt | 25 | 17/8/0 |

Tabelle 47: Ergebnisse des Bewegungsscheck-Fragebogens

Nach Auswertung des Bewegungsscheck-Fragebogens können die Probanden einem geringen, moderaten oder hohen Aktivitätslevel zugeordnet werden. Die Tabelle zeigt die Verteilung innerhalb der gesamten Kohorte und den einzelnen Subgruppen.

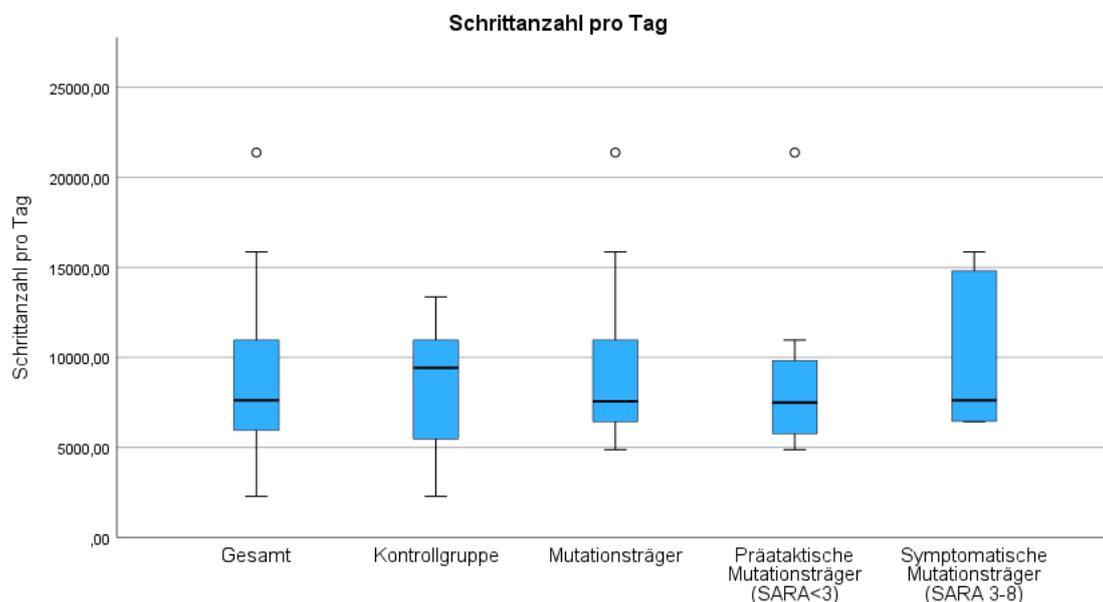


Abbildung 30: Schrittzahl pro Tag

Dargestellt wird die vom ActivPal ermittelte durchschnittliche Schrittzahl pro Tag der gesamten Kohorte, sowie unterteilt in die Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC) mittels Box-Whisker-Plot

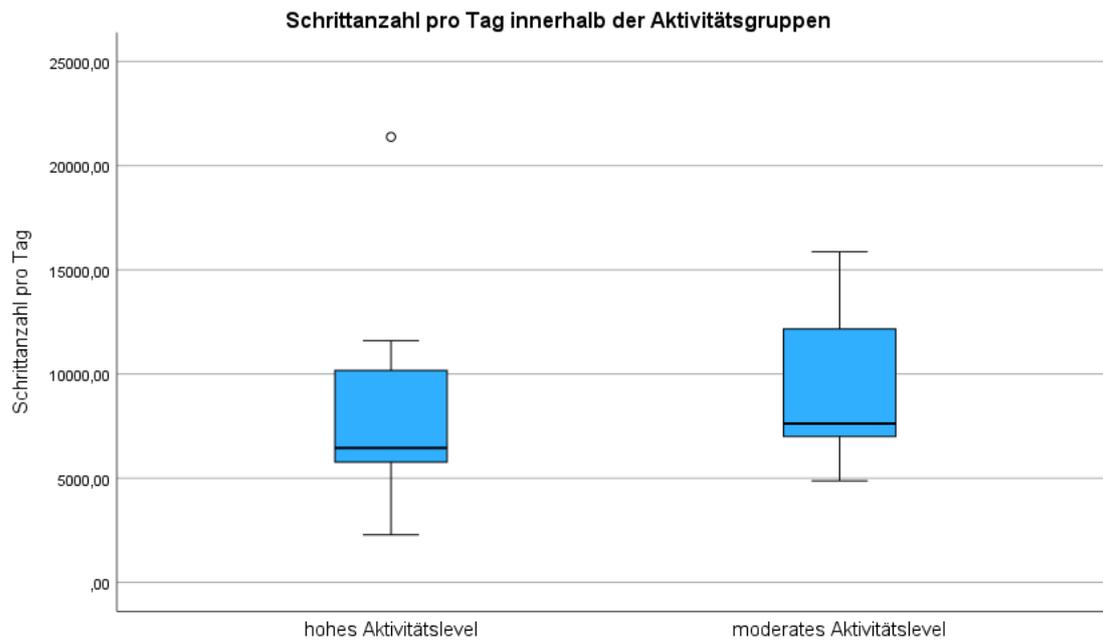


Abbildung 31: Schrittzahl pro Tag je nach Aktivitätslevel

Dargestellt ist die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag unterteilt in die sich aus dem Bewegungscheck-Fragebogen ergebenden Gruppen (hohes und moderates Aktivitätslevel) mittels Box-Whisker-Plot

| | Schrittzahl pro Tag | |
|---------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 8 | 8421,88 (3716,01) [2286,00-13362,57] |
| MC | 14 | 9360,92 (4820,69) [4876,00-21378,00] |
| PMC | 9 | 8876,38 (5099,82) [4876,00-21378,00] |
| SMC | 4 | 10233,09 (4693,78) [6437,43-15864,29] |
| Gesamt | 22 | 9019,45 (4382,10) [2286,00-21378,00] |
| Moderates Aktivitätslevel | 7 | 9526,57 (3989,27) [4876,00-15864,29] |
| Hohes Aktivitätslevel | 13 | 8239,62 (4690,56) [2286,00-21378,00] |

Tabelle 48: Deskriptive Analyse der Schrittzahl pro Tag

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag in der gesamten Studienkohorte, den einzelnen Subgruppen (HC, MC, PMC, SMC) und unterteilt in die Aktivitätslevel moderat und hoch nach Auswertung des Bewegungscheck-Fragebogens. Die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag ergibt sich aus der Schrittzahl pro Tag über die Anzahl der Tage, an denen der Schrittzähler getragen wurde.

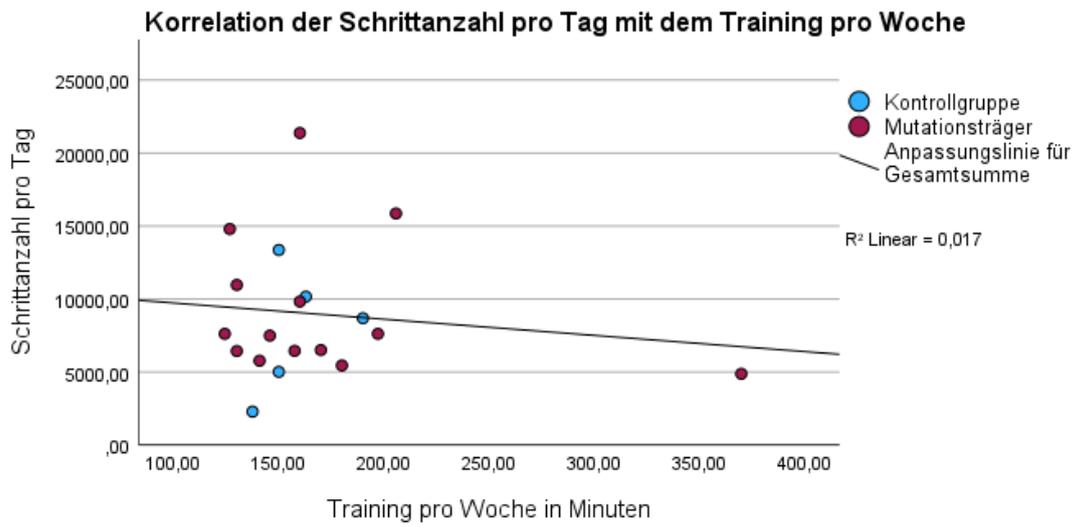


Abbildung 32: Korrelation der Schrittzahl pro Tag mit der Trainingsdauer

Dargestellt ist die Korrelation der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag mit der durchschnittlichen Trainingsdauer pro Woche in Minuten während des Interventionszeitraums (Korrelation nach Spearman's Rho: $r = 0,004$, $p = 0,989$, $n = 19$ (Signifikanzlevel: $p < 0,05$))

ABC-Fragebogen

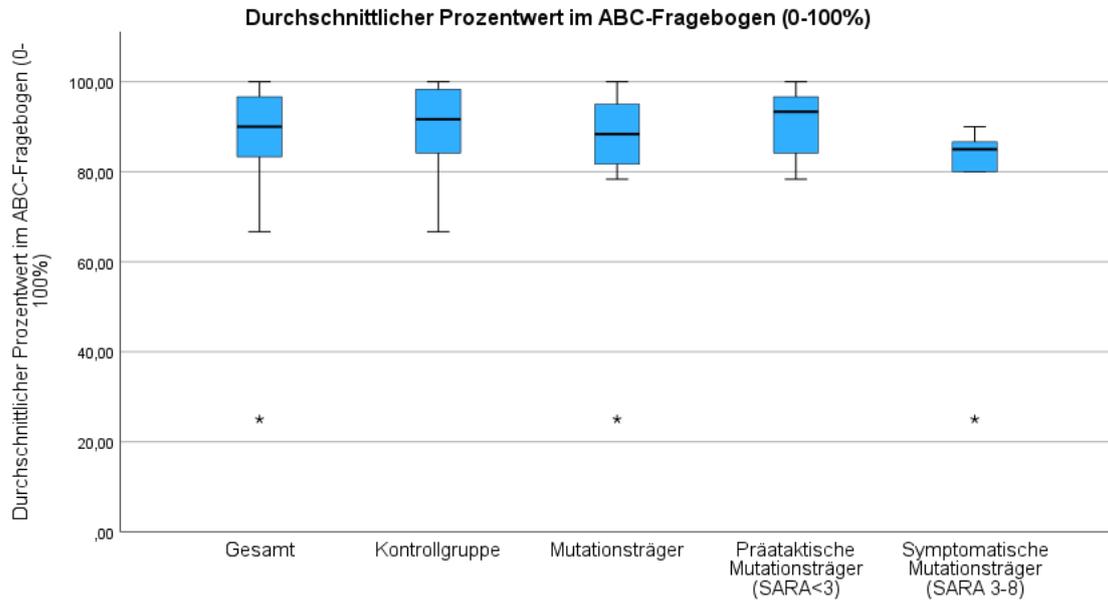


Abbildung 33: Durchschnittlicher Prozentwert im ABC-Fragebogen

Dargestellt wird der durchschnittliche Prozentwert im ABC-Fragebogen der gesamten Kohorte, sowie unterteilt in die Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC) mittels Box-Whisker-Plot

| | | ABC-Gesamt in % |
|--------|----|------------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 9 | 88,98 (11,80) [66,67-100,00] |
| MC | 16 | 85,31 (17,57) [25,00-100,00] |
| PMC | 11 | 90,76 (7,83) [78,33-100,00] |
| SMC | 5 | 73,33 (27,26) [25,00-90,00] |
| Gesamt | 25 | 86,63 (15,57) [25,00-100,00] |

Tabelle 49: Deskriptive Analyse der Ergebnisse im ABC-Fragebogen

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der Prozentwerte nach Auswertung des ABC-Fragebogens in der gesamten Kohorte und unterteilt in die Subgruppen HC, MC, PMC und SMC.

| | | ABC-5 in % | ABC-6 in % | ABC-13 in % | ABC-14 in % | ABC-15 in % | ABC-16 in % |
|--------|----|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 9 | 85,00 (18,37) [50,00-100,00] | 93,33 (10,00) [70,00-100,00] | 92,22 (10,93) [70,00-100,00] | 95,56 (10,14) [70,00-100,00] | 91,67 (14,14) [65,00-100,00] | 76,11 (4,47) [40,00-100,00] |
| MC | 16 | 83,75 (21,87) [10,00-100,00] | 83,44 (21,03) [20,00-100,00] | 87,19 (22,51) [10,00-100,00] | 97,50 (5,77) [80,00-100,00] | 84,38 (26,00) [0,00-100,00] | 75,63 (23,37) [20,00-100,00] |
| PMC | 11 | 90,91 (10,45) [70,00-100,00] | 90,91 (11,36) [70,00-100,00] | 94,09 (9,17) [70,00-100,00] | 97,27 (6,47) [80,00-100,00] | 90,45 (14,22) [60,00-100,00] | 80,91 (18,68) [50,00-100,00] |
| SMC | 5 | 68,00 (32,71) [10,00-90,00] | 67,00 (29,07) [20,00-95,00] | 72,00 (35,64) [10,00-100,00] | 98,00 (4,47) [90,00-100,00] | 71,00 (41,29) [0,00-100,00] | 64,00 (30,50) [20,00-100,00] |
| Gesamt | 25 | 84,20 (20,29) [10,00-100,00] | 87,00 (18,26) [20,00-100,00] | 89,00 (19,04) [10,00-100,00] | 96,80 (7,48) [70,00-100,00] | 87,00 (22,41) [0,00-100,00] | 75,80 (23,26) [20,00-100,00] |

Tabelle 50: Deskriptive Analyse der Ergebnisse einzelnen Fragen im ABC-Fragebogen

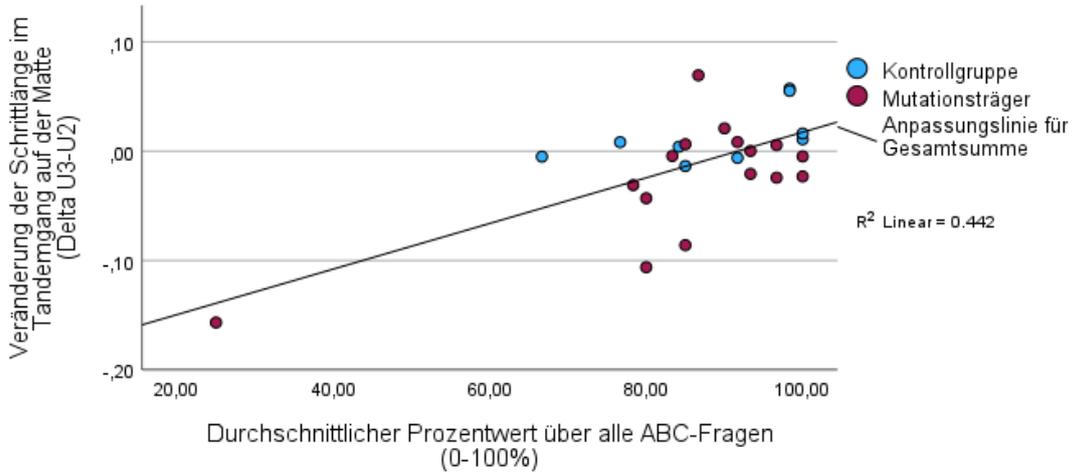
Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der angegebenen Prozentwerte der Fragen 5, 6, 13, 14, 15 und 16 im ABC-Fragebogen („Wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie ihr Gleichgewicht halten können bzw. nicht ins Wanken geraten, wenn Sie . . . 5: Auf den Zehenspitzen stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen, der sich über Kopfhöhe befindet?, 6: Auf einem Stuhl stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen?, 13: Von Personen angestoßen werden, während Sie im Kaufhaus herumgehen?, 14: Auf einer Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen, während Sie sich am Geländer festhalten?, 15: Mit zahlreichen Einkaufsstüten/Paketen auf einer Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen ohne sich dabei am Geländer festhalten zu können?, 16: Auf vereisten Gehwegen gehen?“).

| Gruppe | | | tdm_stepL (U3-U2) | tdm_stepT (U3-U2) | RBCM (U3-U2) |
|--------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| Gesamt | ABC-Gesamt in % | Korrelationskoeffizient | 0,429 | 0,436 | -0,124 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,032* | 0,029* | 0,555 |
| | | N | 25 | 25 | 25 |
| | Schrittzahl pro Tag | Korrelationskoeffizient | -0,043 | -0,118 | 0,008 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,850 | 0,601 | 0,972 |
| | | N | 22 | 22 | 22 |
| MC | ABC-Gesamt in % | Korrelationskoeffizient | 0,421 | 0,438 | -0,297 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,105 | 0,089 | 0,265 |
| | | N | 16 | 16 | 16 |
| | Schrittzahl pro Tag | Korrelationskoeffizient | -0,002 | -0,112 | 0,037 |
| | | Sig. (2-seitig) | 0,994 | 0,703 | 0,899 |
| | | N | 14 | 14 | 14 |

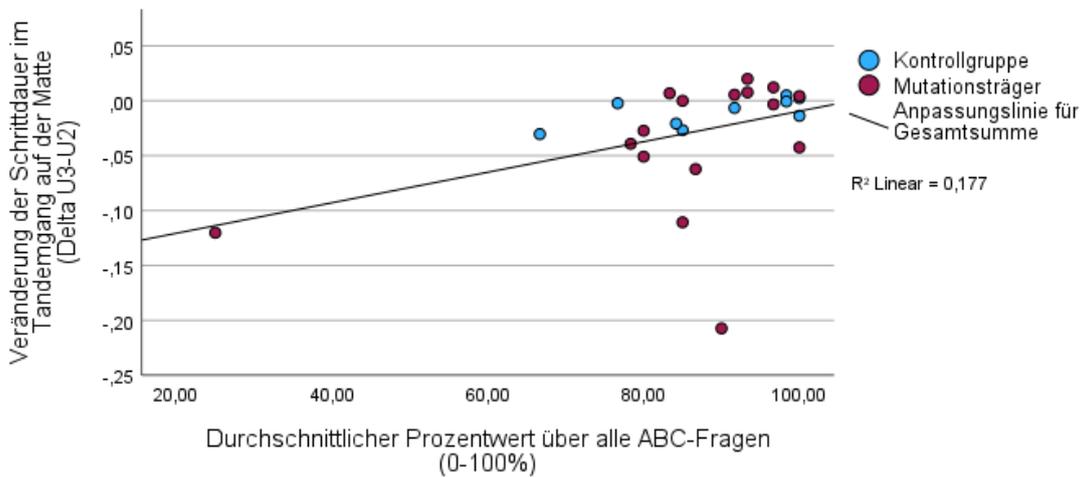
Tabelle 51: Korrelation zwischen der Alltagsaktivität und der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3

Dargestellt sind der Korrelationskoeffizient und die zweiseitige Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$) nach Korrelation nach Spearman's Rho zwischen der Alltagsaktivität (inklusive der Ergebnisse des ABC-Fragebogen und der Schrittzahl pro Tag) und der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL(U3-U2)), der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT(U3-U2)) und der Veränderung der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (RBCM(U3-U2))

Korrelation der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem ABC-Fragebogen (0-100%)



Korrelation der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (Delta U3-U2) mit dem ABC-Fragebogen (0-100%)



Korrelation der Veränderung der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (Delta U3-U2) mit dem ABC-Fragebogen (0-100%)

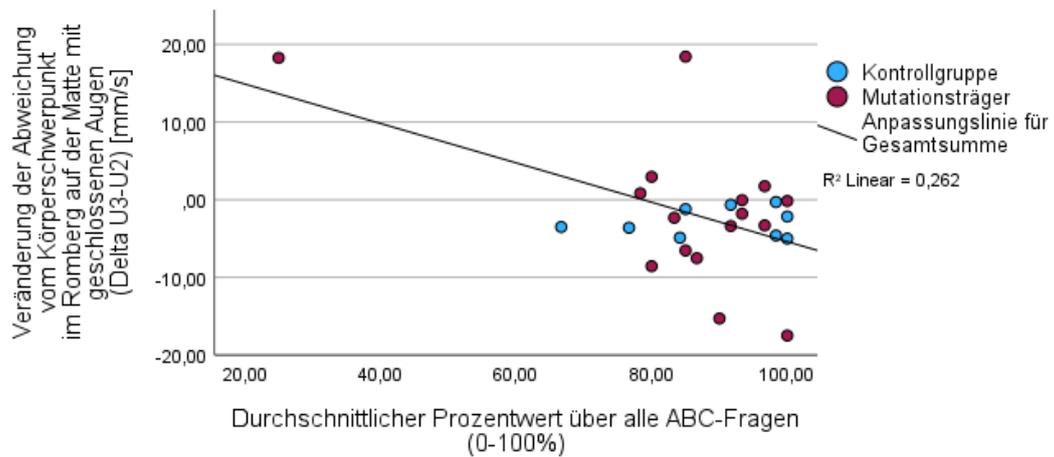


Abbildung 34: Korrelation des ABC-Fragebogens mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse zwischen U2 und U3

Dargestellt werden die Korrelationen des ABC-Fragebogens (durchschnittlicher Prozentwert über alle ABC-Fragen in %) mit der Veränderung der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepL(U3-U2)), der Veränderung der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte (tdm_stepT(U3-U2)) und der Veränderung der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (RBCM(U3-U2))

Nach Auswertung des Bewegungscheck-Fragebogens können 17 Probanden einem hohem Aktivitätslevel und 8 einem moderatem Aktivitätslevel zugeordnet werden. Ein geringes Aktivitätslevel zeigt keiner der Probanden. (siehe Tabelle 47)

Die Schrittzahl pro Probanden ergibt sich aus dem Mittelwert über die vom ActivPAL erhobene Schrittzahl pro Tag. Durchschnittlich werden 9019,45 Schritte pro Tag getätigt, es zeigt sich jedoch auch eine große Spannweite (2286,00-21378,00 Schritte/Tag). Mutationsträger tätigen pro Tag durchschnittlich 939,04 Schritte mehr als Probanden der Kontrollgruppe. Unterteilt man die Probanden nach ihrem Aktivitätslevel in moderat und hoch, so tätigen Probanden mit hohem Aktivitätslevel durchschnittlich weniger Schritte pro Tag als Probanden mit moderatem Aktivitätslevel. (siehe Tabelle 48 und die Abbildungen 30 und 31)

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag mit der durchschnittlichen Trainingsdauer pro Woche in Minuten ($r = 0,004$, $p = 0,989$, $n = 19$). (siehe Abbildung 32)

Die ABC-Skala dient der subjektiven Bewertung der Zuversichtlichkeit bestimmte Aufgaben im Alltag zu bewältigen, ohne dabei aus dem Gleichgewicht zu geraten. Die Zuversichtlichkeit wird von 0% (überhaupt nicht zuversichtlich) bis 100% (absolut zuversichtlich) für bestimmte Alltagssituationen angegeben. Die niedrigste Gesamtzuversicht kann für die Gruppe der symptomatischen Mutationsträger ermittelt werden (ABC-Gesamt (SMC) = 73,33%). (siehe Tabelle 49) Bei der näheren Betrachtung der einzelnen Fragen zeigt sich die geringste Zuversicht beim Gehen auf vereisten Gehwegen und die höchste beim Steigen auf eine beziehungsweise von einer Rolltreppe, während man sich am Geländer festhält (siehe Tabelle 50).

Um zu analysieren, ob sich die Alltagsaktivität auf eine Verbesserung in der Bewegungsanalyse (U3-U2) auswirkt, wird die nichtparametrische Korrelation nach Spearman's Rho berechnet: Der ABC-Fragebogen korreliert signifikant mit der Bewegungsanalyse hinsichtlich der Veränderung der Variabilität der Schrittlänge im Tandemgang auf der Matte ($r = 0,429$; $p = 0,032$; $n = 25$) und der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte ($r = 0,436$; $p = 0,029$; $n = 25$). Hierbei handelt es sich um einen mittleren Effekt nach Cohen d. (siehe Tabelle 51) Unter Betrachtung von Abbildung 34 zeigt sich eine größere Abnahme der Variabilität der Schrittlänge und Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte bei geringerer Zuversicht im Alltag die im ABC-Fragebogen abgefragten Aufgaben zu bewältigen.

Ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag und der Bewegungsanalyse ergibt sich nicht. (siehe Tabelle 51)

3.6 BDNF

BDNF wurde als möglicher Faktor zum Nachweis neuronaler Veränderungen nach gezieltem Training unmittelbar vor U2 (BDNF_1, n = 27), unmittelbar nach U2 (BDNF_2, n = 27) und vor U3 (BDNF_3, n = 25) erhoben. Es ergeben sich zwei Zeiträume: BDNF nach kurzer Trainingsperiode (BDNF_2 – BDNF_1 = short-term single training effect) und nach langer Trainingsperiode (BDNF_3 – BDNF_1 = long-term repetitive training effect). Zudem wird untersucht, ob sich die erhobenen BDNF-Ausgangswerte (BDNF_1) zwischen den Gruppen unterscheiden.

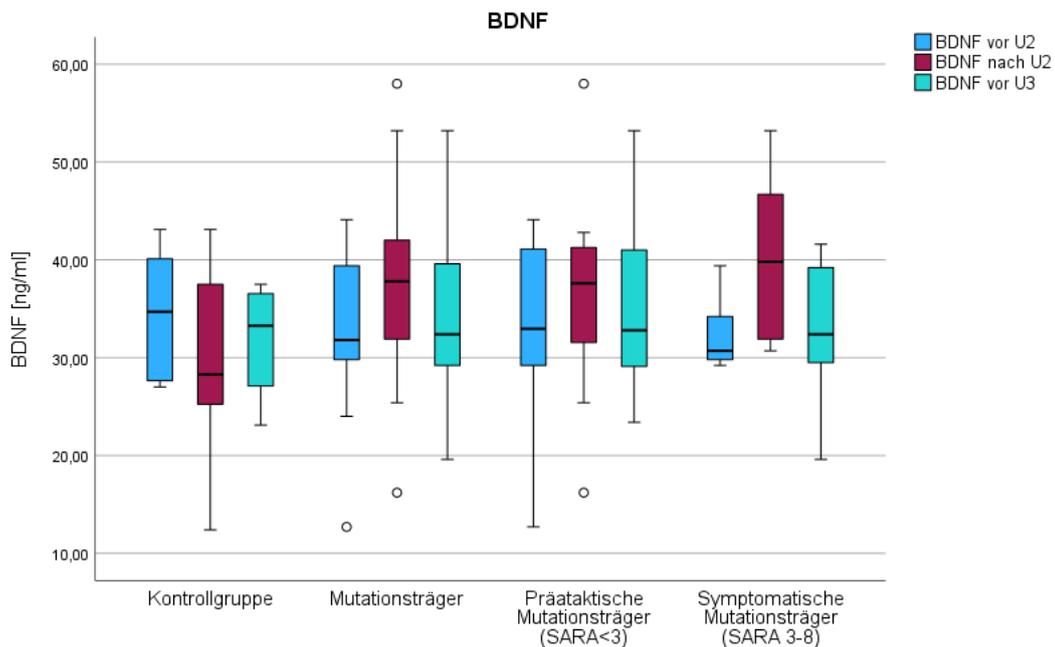


Abbildung 35: BDNF an den drei Erhebungszeitpunkten

Dargestellt sind die BDNF-Werte an den drei Erhebungszeitpunkten (BDNF vor U2 = Ausgangswert vor Training an U2, BDNF nach U2 = nach kurzer Trainingsdauer am Ende von U2, BDNF vor U3 = nach langer Trainingsdauer vor Beginn von U1) unterteilt in die jeweiligen Subgruppen (HC, MC, PMC, SMC) mittels Box-Whisker-Plot

| | BDNF_1 | | BDNF_2 | | BDNF_3 | |
|-----|--------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|----------------------------|
| | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] | N | M (SD) [Min-Max] |
| HC | 9 | 35,48 (6,97) [27,00-44,30] | 9 | 30,09 (9,36) [12,40-43,10] | 8 | 31,80 (5,47) [23,10-37,50] |
| MC | 18 | 33,51 (7,90) [12,70-44,10] | 18 | 37,27 (9,73) [16,20-58,00] | 17 | 34,18 (8,45) [19,60-53,20] |
| PMC | 13 | 33,84 (9,06) [12,70-44,10] | 13 | 36,04 (9,87) [16,20-58,00] | 12 | 34,90 (8,62) [23,40-53,20] |
| SMC | 5 | 32,66 (4,24) [29,20-39,40] | 5 | 40,46 (9,62) [30,70-53,20] | 5 | 32,46 (8,71) [19,60-41,60] |

Tabelle 52: Deskriptive Analyse der BDNF-Werte an den drei Erhebungszeitpunkten

Dargestellt sind Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und Intervalle (Min., Max.) der BDNF-Werte an den einzelnen Erhebungszeitpunkten (BDNF vor U2 (BDNF_1), nach U2 (BDNF_2) und vor U3 (BDNF_3)) unterteilt nach Gruppen (HC, MC, PMC, SMC) in ng/ml

| Bewegung | Gruppen | Anzahl | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Exakte Signifikanz |
|----------|----------|--------|---------------|-------------|-----------------------|--------------------|
| BDNF_1 | HC - MC | 27 | 74,500 | 19,439 | -0,334 | 0,743 |
| | HC - PMC | 22 | 55,500 | 14,971 | -0,200 | 0,845 |

Tabelle 53: Vergleich des BDNF-Ausgangswerts zwischen den Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik, Standardabweichungs-Fehler, Standardteststatistik und Exakte Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurde bei nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U Test die Kontrollgruppe mit der Gruppe der Mutationsträger bzw. mit der Gruppe der präataktischen Mutationsträger hinsichtlich des BDNF-Ausgangswertes vor dem Training (BDNF_1)

| | BDNF_1 – BDNF_2 – BDNF_3 | | |
|-----|--------------------------|---------------|--------------------|
| | Anzahl | Teststatistik | Asymptotische Sig. |
| HC | 8 | 1,750 | 0,417 |
| MC | 17 | 5,647 | 0,059 |
| PMC | 12 | 2,000 | 0,368 |

Tabelle 54: Vergleich der BDNF-Werte innerhalb der Gruppen

Dargestellt sind die statistischen Kenngrößen Teststatistik und die asymptotische Signifikanz (Signifikanzwert $p < 0,05$). Verglichen wurden bei nicht-normalverteilten Daten mittels Friedman-Test die drei Erhebungszeitpunkte (BDNF_1 = Ausgangswert vor Training an U2, BDNF_2 = nach kurzer Trainingsdauer am Ende von U2, BDNF_3 = nach langer Trainingsdauer vor Beginn von U1) innerhalb der Gruppen (HC, MC, PMC, SMC).

Im Zwischengruppenvergleich zeigt der BDNF-Ausgangswert unmittelbar vor dem Training an U2 keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (HC) und der Gruppe der Mutationsträger (MC) bzw. der Gruppe der präataktischen Mutationsträger (PMC). (siehe Tabelle 53)

Zum Vergleich der BDNF-Werte innerhalb der Gruppen über die Zeitpunkte wird bei nicht normalverteilten Daten die zweifaktorielle Varianzanalyse für Ränge nach Friedman bei verbundenen Stichproben durchgeführt: Innerhalb der Gruppen HC, MC und PMC ergeben sich weder nach kurzer noch nach langer Trainingsperiode signifikante Unterschiede zwischen den ermittelten BDNF-Werten.

4. Diskussion

4.1 Sind Veränderungen der Motorik schon im frühen Stadium der Neurodegeneration mittels subklinischer Maße mess- und quantifizierbar?

Primär stellt sich die Frage, ob sich die Bewegungsanalyse eignet, um Nicht-Mutationsträger von Mutationsträgern zu unterscheiden. Hier zeigte sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe bei Mutationsträgern eine signifikante Zunahme der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund ($U = 143,000$, $p = 0,004^{**}$), als auch eine Zunahme der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt in allen Romberg-Konditionen (RB: $U = 140,000$; $p = 0,006^{**}$, RBM: $U = 130,000$; $p = 0,028^*$, RBC: $U = 140,000$, $p = 0,006^{**}$, RBCM: $U = 151,000$, $p = 0,001^{**}$). Diese Zunahme konnte auch bereits bei präataktischen Mutationsträgern in der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund ($U = 89,000$; $p = 0,043$), sowie in der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen ($U = 97,000$; $p = 0,009^{**}$) nachgewiesen werden. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der Analyse des Gangs auf ebenem Untergrund und auf der Matte.

Die Bewegungsanalyse, vor allem von komplexeren Stand- und Gangaufgaben, wie dem Romberg mit geschlossenen Augen auf der Matte und dem Tandemgang, ermöglicht somit subklinische Einschränkungen in der Motorik bei Mutationsträgern von SCA im Vergleich mit Gesunden zu ermitteln, und dies sogar bereits in einem präataktischen Stadium.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Studien mit SCA-Betroffenen, aber auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Fragiles-X-assoziiertes-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS).[68, 81-83]

4.2 Kann koordinatives Training bereits in einem präataktischen Stadium der SCA den Krankheitsverlauf modifizieren?

Um einen Effekt des Trainings nachzuweisen, wurde der trainingsfreie Zeitraum (U1-U2) mit dem Trainingszeitraum (U2-U3) verglichen.

Im trainingsfreien Zeitraum (U1-U2) zeigte sich lediglich innerhalb der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (RBCM). In der Gruppe der Mutationsträger und präataktischen Mutationsträger ergaben sich keine Unterschiede zwischen U1 und U2.

Im Trainingszeitraum (U2-U3) ergeben sich signifikante Abnahmen in der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang (td_stepT), als auch in der durchschnittlichen Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen (RBCM): So verringert sich die Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang (td_stepT) innerhalb der Kontrollgruppe ($p = 0,018^*$), als auch in der Gruppe der präataktischen Mutationsträger ($p = 0,039^*$). In der Kontrollgruppe nimmt zudem die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt im RBCM ab ($p = <0,001^{**}$).

Auffällig häufig ergeben sich signifikante Unterschiede in der Bewegungsanalyse zwischen dem ersten (U1) und letzten Untersuchungstermin (U3): Hinsichtlich der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang auf ebenem Untergrund (td_stepT) zeigen sich hier signifikante Abnahmen in allen untersuchten Gruppen (HC ($p = 0,003^{**}$), MC ($p = 0,002^{**}$), PMC ($p = <0,001^{**}$)). Ebenso verringert sich die Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte innerhalb der Kontrollgruppe ($p = <0,001^{**}$). Bei Mutationsträgern nimmt die durchschnittliche Abweichung vom Körperschwerpunkt im RBCM von U1 zu U3 ab ($p = 0,007^{**}$).

In keinem der Zeiträume konnten signifikante Unterschiede in der Variabilität der Schrittlänge detektiert werden. Präataktische Mutationsträger zeigen hier jedoch im Tandemgang auf der Matte einen Verbesserungstrend über die drei Termine hinweg, welcher jedoch nicht signifikant ausfällt ($p = 0,052$).

Insgesamt zeigt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung in der Durchführung komplexer Bewegungsmuster, wie dem Tandemgang und dem Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen. Diese Verbesserung wirkt sich sowohl auf Mutationsträger als auch auf die Kontrollgruppe aus. Im trainingsfreien Intervall zeigt sich lediglich in der Kontrollgruppe einmalig ein Unterschied. Bei Betrachtung des Trainingszeitraums zeigt sich in der Kontrollgruppe und der Gruppe der präataktischen Mutationsträger eine signifikante Verbesserung. Daher ist die Verbesserung über den gesamten Beobachtungszeitraum vermutlich auf das Training zurückzuführen. Koordinatives Training mittels Exergames scheint somit einen positiven Einfluss auf komplexere Gang- und Standaufgaben zu haben und dies bereits in einem präataktischen Krankheitsstadium.

Der Trainingseffekt wird auch durch die Ergebnisse im Spiel Light Race verdeutlicht. Das repetitive Training führte zu einer deutlichen Verbesserung der Spielstände über die drei Untersuchungstermine. Bei teilweise fehlender Erhebung der Spielstände war eine statistische Analyse nur sehr eingeschränkt möglich. Es zeigten sich jedoch innerhalb der gesamten Studienkohorte signifikant höhere Spielstände sowohl nach dem trainingsfreien Intervall ($n = 17$, $p = 0,016^{**}$), als auch nach Abschluss des Trainings ($n = 17$, $p = <0,001^{**}$). Die Zunahme der Spielstände von U1 zu U2 ist dabei am ehesten dadurch zu erklären, dass das Grundprinzip des Spiels bei U2 bereits bekannt war. In zukünftigen Studien könnte hier eine genauere Auswertung an jedem Untersuchungstermin ergänzt werden, die eventuell auch Spielstände der anderen im Trainingsintervall absolvierten Spiele beinhaltet.

4.2.1 Eignen sich etablierte klinische Scores als Ergebnisparameter der Interventionsstudie in einem präataktischen Stadium?

Die Scale for the assessment and rating of Ataxia (SARA) wurde in dieser Studie einerseits als Parameter zur Gruppierung in präataktische Mutationsträger (PMC) und symptomatische Mutationsträger (SMC) genutzt, andererseits aber auch als Ergebnisparameter über die Studientermine erhoben.

Mutationsträger und auch bereits die Untergruppe der präataktischen Mutationsträger wiesen im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen signifikant höheren SARA am ersten Untersuchungstermin auf (MC: $U = 142,50$; $p = 0,004$; PMC: $U = 88,50$; $p = 0,043$). Wurde der SARA am ersten Untersuchungstermin in Relation mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse nach der Intervention betrachtet, so zeigte sich bei Mutationsträgern mit höherem SARA-Ausgangswert eine signifikant größere Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte ($r = -0,781$, $p = <0,001$, $n = 19$). Bei präataktischen Mutationsträgern konnte der gleiche Effekt in Bezug auf die Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte ($r = -0,779$, $p = 0,002$, $r = 13$) nachgewiesen werden. Nach der Intervention ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im SARA-Wert innerhalb der Gruppen. Lediglich in der Gruppe der symptomatischen Mutationsträger zeigte sich ein Verbesserungstrend, welcher jedoch aufgrund der kleinen Kohorte nicht weiter quantifizierbar war. Eine Unterteilung in den SARApG, welcher aus den reinen Bewegungs- und Standaufgaben des SARA (1) Gait und 2) Stance) berechnet wurde, ergab im Rahmen dieser Studie häufiger den Wert Null und scheint daher im präataktischen Stadium nicht sinnvoll.

Der Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS) wurde nur am ersten Studientermin als Parameter für nicht-ataktische Symptome erhoben. Er zeigte Werte von durchschnittlich 0,44 in der Kontrollgruppe bis zu 2,67 bei symptomatischen Mutationsträgern, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich nicht. Auffälligkeiten im INAS traten hinsichtlich des Reflexstatus, des Vibrationsempfindens, sowie der Okulomotorik auf. Somit kann auch diese Studie zeigen, dass gerade Störungen in der Okulomotorik bereits in einem frühen Krankheitsstadium auftreten können. [4, 35, 42, 49] In der Frage, ob der INAS einen Einfluss auf den Trainingserfolg hat, zeigte sich in der Gruppe der Mutationsträger bei höherem INAS eine signifikant größere Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte nach dem Training ($r = -0,702$, $p = <0,001$, $n = 19$). Bei präataktischen Mutationsträgern konnte dieser Effekt nicht mehr nachgewiesen werden, was vermutlich auf die

durchschnittlich sehr geringen INAS-Werte in dieser Gruppe zurückzuführen ist (INAS(PMC) = 0,31).

Zusammenfassend konnten – wie in der RISCA-Studie – bereits in einem präataktischen Erkrankungsstadium signifikant höhere SARA-Werte im Vergleich zu Nicht-Mutationsträgern detektiert werden.[42] Mutationsträger in einem frühen symptomatischen Stadium mit höheren Ausgangswerten im SARA und INAS scheinen mehr von der Intervention zu profitieren. Als Verlaufsparemeter bei Studien mit der Frage nach kurzfristigen Trainingseffekten bei präataktischen beziehungsweise gering symptomatischen Mutationsträgern eignete sich der SARA jedoch nicht. Hier konnte bei Probanden mit symptomatischer neurodegenerativer Ataxie bereits in mehreren Studien eine Verbesserung im SARA-Score detektiert werden, welcher unter anderem auch mit einer Verbesserung in der Bewegungsanalyse korrelierte.[73-75, 77] Ebenso korreliert die Zunahme im SARA mit dem Progress der Erkrankung (je nach Genotyp 0,6-2,5 Punkte/Jahr), wodurch eine Reduktion gut mit einem Krankheitsgewinn, im Sinne einer längeren symptomärmeren Phase korreliert werden kann.[45, 72, 84, 85]

4.2.2 Wirkt sich die Trainingsintensität auf den Trainingserfolg aus?

Im Durchschnitt trainierten Probanden mit den Exergames 168,15 Minuten pro Woche, also zwei- bis dreimal pro Woche bei einer groben Spieldauer von 60 Minuten. Es zeigen sich jedoch insgesamt sehr unterschiedliche Trainingsintensitäten (94,29 – 370 Minuten/Woche). Hier konnte bei höherer Trainingsintensität eine signifikant größere Reduktion der Schrittlängenvariabilität im Tandem auf der Matte in der Bewegungsanalyse erzielt werden ($r = -0,399$, $p = 0,048$, $n = 25$).

Neben der Trainingsdauer wurde im Trainingsfragebogen die Motivation, mit den einzelnen Exergames zu trainieren, erhoben (0 = keine Motivation, 5 = maximale Motivation). Hier kam es über den Trainingszeitraum im Durchschnitt zu einer Abnahme der Motivation um 27% (Mittelwerte (M) in Woche 1: 3,73 und in Woche 6: 2,94). Die Abnahme der Motivation zeigte sich durchschnittlich am geringsten

bei symptomatischen Mutationsträgern (-15%) und am größten in der Kontrollgruppe (-47%). Bei Betrachtung der gesamten Kohorte ergab sich beim Spiel Sack Hack der geringste Motivationsverlust (-8%). In dem Spiel muss ein Ball durch Anstoßen mit Händen und Füßen in vorgegebener Reihenfolge möglichst lange in der Luft gehalten werden, während in den anderen Spielen vornehmlich die Hand- oder die Fußkoordination trainiert wird. Dadurch ergibt sich eine höhere Variabilität im Spielablauf und der Ehrgeiz den Ball möglichst lange im Spiel zu halten wird geweckt. Es könnte somit sein, dass die Spiele zu wenig Abwechslung boten oder hinsichtlich der Bewegungsmuster nicht fordernd genug waren. Diesbezüglich könnte in zukünftigen Studien eine detailliertere Befragung der Probanden ergänzt werden.

Während des Trainingszeitraums kam es zudem wiederholt vor allem bei älteren Probanden zu technischen Problemen mit der Xbox Kinect, die durch schriftliche oder telefonische Beratung jedoch stets lösbar war.

Bereits in Studien mit Parkinson-Patienten, sowie mit Erwachsenen und Kindern mit degenerativen Ataxien zeigten sich signifikante Verbesserungen der Motorik nach einem Training mit Exergames, welches auch einem Training mit Hilfe eines Physiotherapeuten nicht unterlegen war. Eine höhere Trainingsintensität korrelierte mit einer größeren Verbesserung im Vergleich mit geringerer Trainingsintensität.[71, 73, 77, 78] Auch in dieser Studie mit Mutationsträgern der spinocerebellären Ataxie in einem präataktischen oder frühen Krankheitsstadium scheint sich die Trainingsintensität positiv auf komplexe Bewegungsmuster und damit auf den Trainingserfolg auszuwirken. Bei jedoch kleiner Kohorte, großen Unterschieden in der Trainingsintensität und auch einer Abnahme der Motivation im Trainingsverlauf bleibt die Aussagekraft sehr limitiert.

4.2.3 Hat die Alltagsaktivität Einfluss auf den Trainingserfolg?

Die Alltagsaktivität wurde anhand des Bewegungcheck-Fragebogens und einem Aktivitätsmesser, mit Hilfe dessen die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag ermittelt wurde, erhoben. Es konnten 17 Probanden einem hohen Aktivitätslevel und acht einem moderaten Aktivitätslevel zugeordnet werden. Ein

geringes Aktivitätslevel zeigte keiner der Probanden. Die Probanden tätigten durchschnittlich 9019,45 Schritte pro Tag. In der deskriptiven Analyse fällt jedoch auf, dass Probanden mit hohem Aktivitätslevel durchschnittlich weniger Schritte pro Tag tätigten als Probanden mit moderatem Aktivitätslevel. Ebenso zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang der durchschnittlichen Schrittzahl pro Tag mit der durchschnittlichen Trainingsdauer pro Woche in Minuten ($r = 0,004$, $p = 0,989$, $n = 19$). Es ist somit fraglich, inwieweit die gewählten Methoden eine tatsächliche Einschätzung der Alltagsaktivität ermöglichen und einen Rückschluss auf den Trainingserfolg zulassen.

Der ABC-Fragebogen, als weiteres Maß für die Alltagsaktivität, gibt einen Aufschluss über die Alltagsfähigkeit, also die Zuversicht bestimmte Aufgaben im Alltag bewältigen zu können. Die Zuversicht wird dabei von jedem Probanden in einer subjektiven Einschätzung von 0% (überhaupt nicht zuversichtlich) bis 100% (absolut zuversichtlich) angegeben. Passend hierzu wurde die Gesamtzuversicht in der Gruppe der symptomatischen Mutationsträger durchschnittlich niedriger bewertet (73,33%), als in der gesamten Kohorte (86,63%). In Relation mit der Veränderung in der Bewegungsanalyse nach dem Training zeigte sich bei geringerer Gesamtzuversicht im Alltag eine größere Abnahme der Variabilität der Schrittlänge ($r = 0,429$; $p = 0,032$; $n = 25$) und Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte ($r = 0,436$; $p = 0,029$; $n = 25$). Zusammenfassend scheinen daher Probanden mit geringerer Alltagsfähigkeit eher von dem in der Studie durchgeführten Training mit Exergames zu profitieren.

4.2.4 Lässt sich der Krankheitsbeginn durch koordinatives Training hinauszögern?

Eine Verbesserung in der Bewegungsanalyse, sowie von Ataxie-Symptomen und auch klinischen Scores durch intensives koordinatives Training konnte bereits in Studien mit cerebellären Ataxien im symptomatischen Stadium gezeigt werden.[71, 77] Diese Verbesserung war nach acht Wochen und sogar im 1-Jahres-Follow-Up nachweisbar, solange das Training kontinuierlich fortgeführt

wurde.[72, 73, 75, 77] In einer Langzeitstudie konnte so ein Erkrankungsgewinn von zwei bis drei Jahren verzeichnet werden.[72]

In dieser Pilotstudie mit Mutationsträgern in einem präataktischen oder frühen Krankheitsstadium (SARA 0-8) korrelierte die Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang mit der Zeit bis zum Erkrankungsbeginn ($r = 0,682$, $p = 0,002$, $n = 18$). Der berechnete Erkrankungsbeginn war in 0-43 Jahren zu erwarten. Mutationsträger, deren aktuelles Alter näher am berechneten Erkrankungsbeginn lag, erzielten einen größeren Trainingserfolg. Inwieweit die Intervention nun einen Aufschub des Krankheitsbeginns bewirken kann, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt jedoch unklar. Hierzu wären außergewöhnlich langjährige Studien nötig, in der Probanden von der präataktischen Phase bis über den Erkrankungsbeginn hinweg regelmäßig untersucht würden.

4.3 Veränderungen der BDNF-Spiegel

Die im Rahmen dieser Studie ermittelten BDNF-Konzentrationen ergaben im Durchschnitt nur eine marginal verringerte Konzentration bei den Mutationsträgern im Vergleich mit der der Kontrollgruppe. Es zeigten sich sehr inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich einer etwaigen Veränderung durch das Training. Signifikante Unterschiede zeigten sich weder zwischen den Gruppen noch nach kurzer bzw. langer Trainingsperiode innerhalb der Gruppen.

Insgesamt unterliegt die BDNF-Konzentration diversen Einflüssen, wie beispielsweise Geschlecht, Hormonlevel, Tageszeit, Ernährung und Trainingslevel.[55, 57, 59, 86] Bisherige Studien konnten häufiger einen Anstieg der BDNF-Konzentration nach Training verzeichnen und dies sowohl bei Gesunden als auch bei Probanden mit metabolischen, psychiatrischen oder auch neurologischen Erkrankungen. In welcher Intensität das Training ausfallen muss, um einen signifikanten Effekt zu erzielen, bleibt jedoch offen.[57] Unabhängig vom Training zeigen sich bei neurodegenerativen Erkrankungen sehr inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der BDNF-Konzentration. Meist ergab sich eine reduzierte Konzentration mit Fortschreiten der Erkrankungen, es konnten aber auch gegensätzliche Effekte ermittelt werden.[55]

Zusammenfassend lassen die im Rahmen dieser Studie ermittelten Ergebnisse hinsichtlich des BDNF, wie bereits in Vorstudien, keine einheitliche Aussage zu. Es sind weitere Studien mit größeren Kohorten nötig, um unter Berücksichtigung der vielen möglichen Einflussfaktoren spezifische Unterschiede bei neurodegenerativen Erkrankungen und Veränderungen durch motorisches Training zu untersuchen.

4.4 Limitationen der Arbeit

In die Studie wurden Probanden mit SCA 1, 2, 3 und 6 eingeschlossen, welche zwar der Familie der spinocerebellären Ataxien mit Polyglutamin-Expansionen (PolyQ-SCAs) zuzuordnen sind, in sich jedoch unterschiedliche Krankheitsverläufe und -ausprägungen zeigen. Allein dadurch besteht bereits eine gewisse Heterogenität innerhalb der Gruppe der Mutationsträger. Aufgrund dessen, aber auch durch die große Altersspanne von 19 bis 71 Jahren, ergibt sich zudem eine große Spannweite der Dauer bis zum Erkrankungsbeginn (0-43 Jahre). Es wäre somit ein langer Beobachtungszeitraum notwendig, um eine Aussage hinsichtlich der Modifikation des Krankheitsverlaufs treffen zu können. Die Studie untersucht jedoch nur einen kurzen Beobachtungszeitraum und keinen weiteren Follow-up Zeitraum, sodass unklar bleibt, inwieweit sich das Training auf den Langzeitverlauf auswirken könnte.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Studienpopulation mit insgesamt 28 Probanden sehr klein. Wird diese dann zusätzlich in die jeweiligen Subgruppen (HC, MC, PMC und SMC) unterteilt, ergeben sich teilweise bereits Gruppengrößen, die keine sinnvolle statistische Auswertung mehr ermöglichen. So war beispielsweise eine Analyse innerhalb der Gruppe der symptomatischen Mutationsträger (SMC) oder dieser im Vergleich mit den anderen Gruppen nicht durchführbar.

Bei inkonsistent ausgefüllten oder sogar fehlenden Trainingsbögen war eine Auswertung des Trainings selbst nur eingeschränkt möglich. In der Analyse zeigte sich eine sehr unterschiedliche Trainingsintensität (94,29 – 370 Minuten/Woche), die mit durchschnittlich zwei bis drei Trainingseinheiten pro

Woche auch unter der Mindesthäufigkeit von dreimal pro Woche lag. Zudem konnte ein hoher Motivationsverlust verzeichnet werden.

Insgesamt sind daher die dargestellten Ergebnisse als schwach und eher inkonsistent einzuordnen.

4.5 Schlussfolgerung

Klinische Forschung zu spinocerebellären Ataxien wird aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der genetischen und klinischen Heterogenität und auch aufgrund fehlender Surrogatmarker eine Herausforderung bleiben.[41]

Mithilfe der Studie konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Motorik schon in einem präataktischen Stadium der spinocerebellären Ataxie mittels Bewegungsanalyse möglich ist, während klinische Fragebögen noch keinen signifikanten Unterschied zeigen konnten.

Ein Training mit Exergames könnte möglicherweise bereits in einem präataktischen Stadium der spinocerebellären Ataxie einen positiven Einfluss auf komplexe Bewegungsmuster haben. Durch Exergames wird ein einfacher Zugang zu einem täglichen ganzheitlichen koordinativen Training ermöglicht. Sie könnten eventuell eine sinnvolle Ergänzung zur Physiotherapie sein, um eine hohe Trainingsintensität zu erreichen, aber auch um Alltagsfähigkeiten, wie die Reaktion auf schnell sich veränderte Bedingungen, zu trainieren.[73-75, 78, 87] Die Auswahl der Spiele und eine Anleitung sollte dabei durch einen Experten erfolgen, um sie individuell an das Trainingsniveau anzupassen und somit eventuell auch eine Steigerung der Trainingsmotivation zu erzielen.[75] Hier ergeben sich aktuell immer größer werdende Möglichkeiten durch auch neue Entwicklungen in der Spielindustrie, wie beispielsweise Fitnessspiele auf unterschiedlichen Spielekonsolen, sowie auch Spiele in Virtual Reality.[73]

Bei kurzem Beobachtungszeitraum der Studie ist unklar, inwieweit sich ein solches Training auf den Langzeitverlauf auswirken könnte. Die Frage, ob koordinatives Training mittels Exergames einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat, bleibt daher bestehen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Es ist bekannt, dass zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie der spinocerebellären Ataxie, der Nervenzelluntergang bereits begonnen hat und Kompensationsressourcen erschöpfen. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine kausalen oder krankheitsmodifizierenden Therapien. Daher wird nach Interventionsstrategien im noch präataktischen Stadium der Erkrankung gesucht, welche den Progress der Erkrankung verlangsamen können.

Ziel

Mithilfe der Studie sollen Veränderungen der Motorik schon im frühen Stadium der Neurodegeneration bei spinocerebellärer Ataxie mittels subklinischer, quantitativ-digitaler Maße gemessen und quantifiziert werden. Es soll überprüft werden, ob koordinatives Training bereits im präataktischen Stadium der spinocerebellären Ataxie Bewegungsparameter verbessern kann, und helfen, ein besseres Verständnis für die Entwicklung dysfunktionaler Motorkontrollmechanismen und deren Kompensationsstrategien zu entwickeln.

Material und Methoden

Die durchgeführte Interventionsstudie vergleicht ein trainingsfreies Intervall mit einem Trainingsintervall, welches aus einem sechswöchigen koordinativen Training mittels Exergames besteht. Eingeschlossen wurden blutsverwandte Familienmitglieder von SCA-Indexpatienten der Subtypen 1, 2, 3 und 6 mit einem SARA-Score kleiner gleich 8, die älter als 16 Jahre sind. Eine Unterteilung in Mutationsträger und Nicht-Mutationsträger erfolgt nach genetischer Testung nach Datenerhebung. Somit ergibt sich eine Doppelblindstudie (mit Verblindung des Probanden und des Untersuchers für den genetischen Status) und doppeltem Kontroll-Design: einerseits intraindividuelle Kontrolle (vor und nach dem Training), andererseits interindividuelle Gruppenkontrolle (Mutationsträger

in einem präataktischen oder frühen Krankheitsstadium (SARA 0-8) bzw. präataktische Mutationsträger (SARA<3) und gesunde Kontrollen). Zur Evaluation des Trainingseffekts wurden eine quantitative Bewegungsanalyse mittels markerbasierter Infrarot-Kamera-Aufnahme (Vicon), der SARA-Score und BDNF-Spiegel im Blutplasma erhoben.

Ergebnisse

Nach dem Training ergeben sich signifikante Unterschiede in der Bewegungsanalyse in der Variabilität der Schrittdauer im Tandemgang und in der Abweichung vom Körperschwerpunkt im Romberg auf der Matte mit geschlossenen Augen, und dies bereits bei Probanden im präataktischen Krankheitsstadium. Mutationsträger, deren Alter zeitlich näher am berechneten Erkrankungsalter liegt, zeigen eine signifikant größere Abnahme der Variabilität in der Schrittdauer im Tandemgang auf der Matte. In der gesamten Studienpopulation wirken sich höhere Trainingsintensitäten positiv auf den Trainingserfolg aus, im Sinne einer Abnahme der Schrittlängenvariabilität im Tandemgang auf der Matte. Im SARA-Score zeigten sich keine signifikanten Veränderungen nach dem Trainingsintervall. BDNF-Spiegel unterschieden sich nicht zwischen Mutationsträgern und Nicht-Mutationsträgern, nach dem Training ergaben sich inkonsistente Ergebnisse.

Schlussfolgerung

Mithilfe der Studie konnte gezeigt werden, dass eine Erfassung von Veränderungen der Motorik schon in einem präataktischen Stadium der spinocerebellären Ataxie mittels Bewegungsanalyse möglich ist, während klinische Untersuchungen – gerade in diesem frühen präsymptomatischen Krankheitsstadium - noch keinen signifikanten Unterschied zeigen konnten. Koordinatives Training mit Exergames könnte möglicherweise bereits in einem präataktischen Stadium der spinocerebellären Ataxie einen positiven Einfluss auf

komplexe Bewegungsmuster haben. Es ist unklar, inwieweit sich dies auf den Langzeitverlauf auswirkt.

6. Literaturverzeichnis

1. Schöls, L., P. Bauer, T. Schmidt, T. Schulte, and O. Riess, *Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(5): p. 291-304.
2. Synofzik, M., L. Schöls, and O. Riess, *Hereditäre Ataxien*. medizinische genetik, 2013. **25**(2): p. 235-248.
3. Durr, A., *Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(9): p. 885-894.
4. Schmitz-Hübsch, T., M. Coudert, P. Bauer, P. Giunti, C. Globas, L. Baliko, A. Filla, C. Mariotti, M. Rakowicz, and P. Charles, *Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms*. Neurology, 2008. **71**(13): p. 982-989.
5. Schöls, L., G. Amoiridis, T. Büttner, H. Przuntek, J.T. Epplen, and O. Riess, *Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes?* Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1997. **42**(6): p. 924-932.
6. Jacobi, H., P. Bauer, P. Giunti, R. Labrum, M. Sweeney, P. Charles, A. Dürr, C. Marelli, C. Globas, and C. Linnemann, *The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study*. Neurology, 2011. **77**(11): p. 1035-1041.
7. Rüb, U., L. Schöls, H. Paulson, G. Auburger, P. Kermer, J.C. Jen, K. Seidel, H.-W. Korf, and T. Deller, *Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7*. Progress in neurobiology, 2013. **104**: p. 38-66.
8. du Montcel, S.T., A. Durr, M. Rakowicz, L. Nanetti, P. Charles, A. Sulek, C. Mariotti, R. Rola, L. Schols, and P. Bauer, *Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6*. Journal of medical genetics, 2014. **51**(7): p. 479-486.
9. Gatchel, J.R. and H.Y. Zoghbi, *Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles*. Nature Reviews Genetics, 2005. **6**(10): p. 743-755.
10. Matilla-Dueñas, A., R. Goold, and P. Giunti, *Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1*. The Cerebellum, 2008. **7**(2): p. 106.
11. Jacobi, H., S.T. du Montcel, P. Bauer, P. Giunti, A. Cook, R. Labrum, M.H. Parkinson, A. Durr, A. Brice, and P. Charles, *Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study*. The Lancet Neurology, 2015. **14**(11): p. 1101-1108.
12. Shiojiri, T., T. Tsunemi, T. Matsunaga, H. Sasaki, I. Yabe, K. Tashiro, N. Nishizawa, K. Takamoto, T. Yokota, and H. Mizusawa, *Vocal cord abductor paralysis in spinocerebellar ataxia type 1*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999. **67**(5): p. 695-696.
13. Klinke, I., M. Minnerop, T. Schmitz-Hübsch, M. Hendriks, T. Klockgether, U. Wüllner, and C. Helmstaedter, *Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6*. The cerebellum, 2010. **9**(3): p. 433-442.
14. Abele, M., K. Bürk, F. Andres, H. Topka, F. Laccone, S. Bösch, A. Brice, G. Cancel, J. Dichgans, and T. Klockgether, *Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Nerve conduction and evoked potential studies in families with SCA1, SCA2 and SCA3*. Brain: a journal of neurology, 1997. **120**(12): p. 2141-2148.
15. Linnemann, C., S.T. Du Montcel, M. Rakowicz, T. Schmitz-Hübsch, S. Szymanski, J. Berciano, B.P. van de Warrenburg, K. Pedersen, C. Depondt, and R. Rola, *Peripheral neuropathy in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6*. The Cerebellum, 2016. **15**(2): p. 165-173.

16. Opal, P. and T. Ashizawa, *Spinocerebellar Ataxia Type 1*, in *GeneReviews*[®][Internet]. 2017, University of Washington, Seattle.
17. Sanpei, K., H. Takano, S. Igarashi, T. Sato, M. Oyake, H. Sasaki, A. Wakisaka, K. Tashiro, Y. Ishida, and T. Ikeuchi, *Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique*, *DIRECT*. *Nature genetics*, 1996. **14**(3): p. 277-284.
18. Pulst, S.-M., A. Nechiporuk, T. Nechiporuk, S. Gispert, X.-N. Chen, I. Lopes-Cendes, S. Pearlman, S. Starkman, G. Orozco-Diaz, and A. Lunkes, *Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2*. *Nature genetics*, 1996. **14**(3): p. 269-276.
19. Cancel, G., A. Dürr, O. Didierjean, G. Imbert, K. Bürk, A. Lezin, S. Belal, A. Benomar, M. Abada-Bendib, and C. Vial, *Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families*. *Human molecular genetics*, 1997. **6**(5): p. 709-715.
20. Schöls, L., S. Gispert, M. Vorgerd, A.M.M. Vieira-Saecker, P. Blanke, G. Auburger, G. Amoiridis, S. Meves, J.T. Epplen, and H. Przuntek, *Spinocerebellar ataxia type 2: genotype and phenotype in German kindreds*. *Archives of neurology*, 1997. **54**(9): p. 1073-1080.
21. Maschke, M., G. Oehlert, T.D. Xie, S. Perlman, S.H. Subramony, N. Kumar, L.J. Ptacek, and C.M. Gomez, *Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1–8 predicts genetically defined subtypes*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2005. **20**(11): p. 1405-1412.
22. Buijssen, R.A., L.J. Toonen, S.L. Gardiner, and W.M. van Roon-Mom, *Genetics, mechanisms, and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias*. *Neurotherapeutics*, 2019: p. 1-24.
23. Lastres-Becker, I., U. Rüb, and G. Auburger, *Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)*. *The cerebellum*, 2008. **7**(2): p. 115-124.
24. Infante, J., J. Berciano, V. Volpini, J. Corral, J.M. Polo, J. Pascual, and O. Combarros, *Spinocerebellar ataxia type 2 with levodopa-responsive parkinsonism culminating in motor neuron disease*. *Movement disorders*, 2004. **19**(7): p. 848-852.
25. Klockgether, T., R. Lüdtke, B. Kramer, M. Abele, K. Bürk, L. Schöls, O. Riess, F. Laccone, S. Boesch, and I. Lopes-Cendes, *The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients*. *Brain: a journal of neurology*, 1998. **121**(4): p. 589-600.
26. Sequeiros, J. and P. Coutinho, *Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease*. *Advances in neurology*, 1993. **61**: p. 139-153.
27. Paulson, H., *Machado–Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3*, in *Handbook of clinical neurology*. 2012, Elsevier. p. 437-449.
28. Rosenberg, R.N., *Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 1992. **7**(3): p. 193-203.
29. Buhmann, C., A. Bussopulos, and M. Oechsner, *Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2003. **18**(2): p. 219-221.
30. Stevanin, G., A. Dürr, and A. Brice, *Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology*. *European Journal of Human Genetics*, 2000. **8**(1): p. 4-18.
31. Casey, H.L. and C.M. Gomez, *Spinocerebellar ataxia type 6*, in *GeneReviews*[®][Internet]. 2019, University of Washington, Seattle.
32. Du, X. and C.M. Gomez, *Spinocerebellar ataxia type 6: molecular mechanisms and calcium channel genetics*, in *Polyglutamine Disorders*. 2018, Springer. p. 147-173.

33. Matsuyama, Z., H. Kawakami, H. Maruyama, H. Maruyama, Y. Izumi, O. Komure, F. Uda, M. Kameyama, T. Nishio, and Y. Kuroda, *Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia 6 (SCA6)*. Human molecular genetics, 1997. **6**(8): p. 1283-1287.
34. Gomez, C.M., R.M. Thompson, J.T. Gammack, S.L. Perlman, W.B. Dobyns, C.L. Truwit, D.S. Zee, H.B. Clark, and J.H. Anderson, *Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1997. **42**(6): p. 933-950.
35. Globas, C., S.T. du Montcel, L. Baliko, S. Boesch, C. Depondt, S. DiDonato, A. Durr, A. Filla, T. Klockgether, and C. Mariotti, *Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2008. **23**(15): p. 2232-2238.
36. Nóbrega, C. and L.P. de Almeida, *Polyglutamine Disorders*. Vol. 1049. Springer.
37. Klockgether T. et al., *Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2018*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 27.08.2013).
38. Braga Neto, P., J.L. Pedrosa, S.-H. Kuo, C.F. Marcondes Junior, H.A.G. Teive, and O.G.P. Barsottini, *Current concepts in the treatment of hereditary ataxias*. Arquivos de Neuro-psiquiatria, 2016. **74**: p. 244-252.
39. Ilg, W., A.J. Bastian, S. Boesch, R. Burciu, P. Celnik, J. Claaßen, K. Feil, R. Kalla, I. Miyai, and W. Nachbauer, *Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders*. The Cerebellum, 2014. **13**(2): p. 248-268.
40. Marsden, J. and C. Harris, *Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation*. Clinical rehabilitation, 2011. **25**(3): p. 195-216.
41. Brooker, S.M., C.R. Edamakanti, S.M. Akasha, S.H. Kuo, and P. Opal, *Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges*. Annals of clinical and translational neurology, 2021. **8**(7): p. 1543-1556.
42. Jacobi, H., K. Reetz, S.T. du Montcel, P. Bauer, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Rakowicz, A. Sulek, A. Durr, and P. Charles, *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*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(7): p. 650-658.
43. Jacobi, H., T. Schaprian, J. Beyersmann, S. Tezenas du Montcel, M. Schmid, T. Klockgether, EUROSCA, and R.S. Groups, *Evolution of disability in spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, and 6*. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2022. **9**(3): p. 286-295.
44. Schmitz-Hübsch, T., R. Fimmers, M. Rakowicz, R. Rola, E. Zdzienicka, R. Fancellu, C. Mariotti, C. Linnemann, L. Schöls, and D. Timmann, *Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients*. Neurology, 2010. **74**(8): p. 678-684.
45. Schmitz-Hübsch, T., S.T. Du Montcel, L. Baliko, J. Berciano, S. Boesch, C. Depondt, P. Giunti, C. Globas, J. Infante, and J.-S. Kang, *Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1717-1720.
46. Schmitz-Hübsch, T., P. Giunti, D. Stephenson, C. Globas, L. Baliko, F. Saccà, C. Mariotti, M. Rakowicz, S. Szymanski, and J. Infante, *SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia*. Neurology, 2008. **71**(7): p. 486-492.
47. Jacobi, H., M. Rakowicz, R. Rola, R. Fancellu, C. Mariotti, P. Charles, A. Dürr, M. Küper, D. Timmann, and C. Linnemann, *Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument*. The Cerebellum, 2013. **12**(3): p. 418-428.
48. Trouillas, P., T. Takayanagi, M. Hallett, R. Currier, S. Subramony, K. Wessel, A. Bryer, H. Diener, S. Massaquoi, and C. Gomez, *International Cooperative Ataxia Rating Scale for*

- pharmacological assessment of the cerebellar syndrome*. Journal of the neurological sciences, 1997. **145**(2): p. 205-211.
49. Maas, R.P., J. van Gaalen, T. Klockgether, and B.P. van de Warrenburg, *The preclinical stage of spinocerebellar ataxias*. Neurology, 2015. **85**(1): p. 96-103.
 50. Chen, M.-L., C.-C. Lin, L.S. Rosenthal, P. Opal, and S.-H. Kuo, *Rating scales and biomarkers for CAG-repeat spinocerebellar ataxias: implications for therapy development*. Journal of the neurological sciences, 2021. **424**: p. 117417.
 51. Brouillette, A.M., G. Öz, and C.M. Gomez, *Cerebrospinal fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia: a pilot study*. Disease Markers, 2015. **2015**.
 52. Garcia-Moreno, H., M. Prudencio, G. Thomas-Black, N. Solanky, K.R. Jansen-West, R. Hanna AL-Shaikh, A. Heslegrave, H. Zetterberg, M.M. Santana, and L. Pereira de Almeida, *Tau and neurofilament light-chain as fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3*. European Journal of Neurology, 2022.
 53. Li, Q.-F., Y. Dong, L. Yang, J.-J. Xie, Y. Ma, Y.-C. Du, H.-L. Cheng, W. Ni, and Z.-Y. Wu, *Neurofilament light chain is a promising serum biomarker in spinocerebellar ataxia type 3*. Molecular neurodegeneration, 2019. **14**(1): p. 1-8.
 54. Wilke, C., F. Bender, S.N. Hayer, K. Brockmann, L. Schöls, J. Kuhle, and M. Synofzik, *Serum neurofilament light is increased in multiple system atrophy of cerebellar type and in repeat-expansion spinocerebellar ataxias: a pilot study*. Journal of neurology, 2018. **265**: p. 1618-1624.
 55. Campos, C., N.B.F. Rocha, E. Lattari, F. Paes, A.E. Nardi, and S. Machado, *Exercise-induced neuroprotective effects on neurodegenerative diseases: the key role of trophic factors*. Expert review of neurotherapeutics, 2016. **16**(6): p. 723-734.
 56. Ventriglia, M., R. Zanardini, C. Bonomini, O. Zanetti, D. Volpe, P. Pasqualetti, M. Gennarelli, and L. Bocchio-Chiavetto, *Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases*. BioMed research international, 2013. **2013**.
 57. de Melo Coelho, F.G., S. Gobbi, C.A.A. Andreatto, D.I. Corazza, R.V. Pedroso, and R.F. Santos-Galduróz, *Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly*. Archives of gerontology and geriatrics, 2013. **56**(1): p. 10-15.
 58. Szuhany, K.L., M. Bugatti, and M.W. Otto, *A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor*. Journal of psychiatric research, 2015. **60**: p. 56-64.
 59. Zuccato, C. and E. Cattaneo, *Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases*. Nature Reviews Neurology, 2009. **5**(6): p. 311.
 60. He, Y.-Y., X.-Y. Zhang, W.-H. Yung, J.-N. Zhu, and J.-J. Wang, *Role of BDNF in central motor structures and motor diseases*. Molecular neurobiology, 2013. **48**(3): p. 783-793.
 61. Takahashi, M., K. Ishikawa, N. Sato, M. Obayashi, Y. Niimi, T. Ishiguro, M. Yamada, Y. Toyoshima, H. Takahashi, and T. Kato, *Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum*. Neuropathology, 2012. **32**(6): p. 595-603.
 62. Mellesmoen, A., C. Sheeler, A. Ferro, O. Rainwater, and M. Cvetanovic, *Brain derived neurotrophic factor (BDNF) delays onset of pathogenesis in transgenic mouse model of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)*. Frontiers in cellular neuroscience, 2019. **12**: p. 509.
 63. Przedborski, S., M. Vila, and V. Jackson-Lewis, *Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we?* The Journal of clinical investigation, 2003. **111**(1): p. 3-10.
 64. DeKosky, S.T. and K. Marek, *Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders*. Science, 2003. **302**(5646): p. 830-834.
 65. Tabrizi, S.J., R.I. Scahill, G. Owen, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A. Roos, B. Borowsky, B. Landwehrmeyer, C. Frost, and H. Johnson, *Predictors of phenotypic progression and*

- disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology*, 2013. **12**(7): p. 637-649.
66. Siderowf, A. and M.B. Stern, *Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2008. **64**(S2): p. S139-S147.
 67. Jacobi, H., S.T. du Montcel, S. Romanzetti, F. Harmuth, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Rakowicz, G. Makowicz, A. Durr, and M.-L. Monin, *Conversion of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 to manifest ataxia (RISCA): a longitudinal cohort study*. *The Lancet Neurology*, 2020. **19**(9): p. 738-747.
 68. Ilg, W., Z. Fleszar, C. Schatton, H. Hengel, F. Harmuth, P. Bauer, D. Timmann, M. Giese, L. Schöls, and M. Synofzik, *Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity*. *Movement Disorders*, 2016. **31**(12): p. 1891-1900.
 69. Mitoma, H., A. Buffo, F. Gelfo, X. Guell, E. Fucà, S. Kakei, J. Lee, M. Manto, L. Petrosini, A.G. Shaikh, and J.D. Schmahmann, *Consensus Paper. Cerebellar Reserve: From Cerebellar Physiology to Cerebellar Disorders*. *Cerebellum*, 2020. **19**(1): p. 131-153.
 70. Mitoma, H. and M. Manto, *The physiological basis of therapies for cerebellar ataxias*. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2016. **9**(5): p. 396-413.
 71. Ilg, W., M. Synofzik, D. Brötz, S. Burkard, M. Giese, and L. Schöls, *Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease*. *Neurology*, 2009. **73**(22): p. 1823-1830.
 72. Ilg, W., D. Brötz, S. Burkard, M.A. Giese, L. Schöls, and M. Synofzik, *Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease*. *Movement disorders*, 2010. **25**(13): p. 2239-2246.
 73. Lanza, G., J.A. Casabona, M. Bellomo, M. Cantone, F. Fiscaro, R. Bella, G. Pennisi, P. Bramanti, M. Pennisi, and A. Bramanti, *Update on intensive motor training in spinocerebellar ataxia: time to move a step forward?* *Journal of International Medical Research*, 2019: p. 0300060519854626.
 74. Wang, R.-Y., F.-Y. Huang, B.-W. Soong, S.-F. Huang, and Y.-R. Yang, *A randomized controlled pilot trial of game-based training in individuals with spinocerebellar ataxia type 3*. *Scientific reports*, 2018. **8**(1): p. 7816.
 75. Synofzik, M. and W. Ilg, *Motor training in degenerative spinocerebellar disease: ataxia-specific improvements by intensive physiotherapy and exergames*. *BioMed research international*, 2014. **2014**.
 76. Fryer, J.D., P. Yu, H. Kang, C. Mandel-Brehm, A.N. Carter, J. Crespo-Barreto, Y. Gao, A. Flora, C. Shaw, and H.T. Orr, *Exercise and genetic rescue of SCA1 via the transcriptional repressor *Capicua**. *Science*, 2011. **334**(6056): p. 690-693.
 77. Ilg, W., C. Schatton, J. Schicks, M.A. Giese, L. Schöls, and M. Synofzik, *Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia*. *Neurology*, 2012. **79**(20): p. 2056-2060.
 78. Schatton, C., M. Synofzik, Z. Fleszar, M.A. Giese, L. Schöls, and W. Ilg, *Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: A rater-blinded, intra-individually controlled trial*. *Parkinsonism & related disorders*, 2017. **39**: p. 80-84.
 79. Vicon. *Vicon's plug-in-gait marker placement*. [cited 2023 27.02.2023]; Available from: <http://www.idmil.org/mocap/Plug-in-Gait+Marker+Placement.pdf>.
 80. Powell, L.E. and A.M. Myers, *The activities-specific balance confidence (ABC) scale*. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 1995. **50**(1): p. M28-M34.

81. Mirelman, A., T. Gurevich, N. Giladi, A. Bar-Shira, A. Orr-Urtreger, and J.M. Hausdorff, *Gait alterations in healthy carriers of the LRRK2 G2019S mutation*. *Annals of neurology*, 2011. **69**(1): p. 193-197.
82. O'Keefe, J.A., E. Robertson-Dick, E.J. Dunn, Y. Li, Y. Deng, A.N. Fiutko, E. Berry-Kravis, and D.A. Hall, *Characterization and early detection of balance deficits in fragile X premutation carriers with and without fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)*. *The Cerebellum*, 2015. **14**: p. 650-662.
83. O'Keefe, J.A., E.E. Robertson-Dick, D.A. Hall, and E. Berry-Kravis, *Gait and functional mobility deficits in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*. *The Cerebellum*, 2016. **15**: p. 475-482.
84. Weyer, A., M. Abele, T. Schmitz-Hübsch, B. Schoch, M. Frings, D. Timmann, and T. Klockgether, *Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2007. **22**(11): p. 1633-1637.
85. Yabe, I., M. Matsushima, H. Soma, R. Basri, and H. Sasaki, *Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)*. *Journal of the neurological sciences*, 2008. **266**(1-2): p. 164-166.
86. Zuccato, C. and E. Cattaneo, *Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease*. *Progress in neurobiology*, 2007. **81**(5-6): p. 294-330.
87. Schäffer, E., J.-H. Busch, B. Roeben, S. Otterbein, P. Saraykin, E. Leks, I. Liepelt-Scarfone, M. Synofzik, M. Elsehabi, and W. Maetzler, *Effects of exergaming on attentional deficits and dual-tasking in Parkinson's disease*. *Frontiers in Neurology*, 2019. **10**: p. 646.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Tübingen und dem Centre for Integrative Neuroscience (CIN) unter Betreuung von Professor Dr. Matthis Synofzik und Dr. Winfried Ilg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Matthis Synofzik, Winfried Ilg und Cornelia Schatton. Die Probandenrekrutierung erfolgte eigenständig auf Basis der Patientenregister der Universitätsklinik Tübingen.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Forschungsgruppenmitglieder (Dr. Winfried Ilg, Cornelia Schatton und Zofia Fleszar) von mir eigenständig durchgeführt. Die Nachbearbeitung der VICON-Bewegungsdaten wurde von Dr. Winfried Ilg durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte selbstständig nach Anleitung durch Dr. Winfried Ilg.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.10.2023

Julia Baumann

8. Anhang

8.1 Tabellen

Studienkohorte – Übersicht über alle Probanden

| | Geschlecht | Mutationsstatus | SCA | CAG > | CAGnorm | Alter | Krankheitsbeginn | SARA bei U1 |
|---------|------------|-----------------|-----|-------|---------|-------|------------------|-------------|
| SSCA_01 | m | MC | 2 | 38 | 23 | 34,57 | 44,90 | 2,5 |
| SSCA_02 | m | MC | 2 | 38 | 23 | 30,91 | 44,90 | 2,5 |
| SSCA_03 | m | HC | 3 | 22 | 14 | 26,29 | . | 0 |
| SSCA_04 | m | MC | 3 | 64 | 22 | 30,71 | 50,30 | 2,5 |
| SSCA_05 | m | MC | 1 | 44 | 29 | 40,37 | 40,00 | 4 |
| SSCA_06 | m | HC | 3 | 23 | 14 | 19,33 | . | 0 |
| SSCA_07 | w | MC | 3 | 69 | 23 | 47,87 | 48,00 | 6,5 |
| SSCA_08 | w | MC | 2 | 36 | 23 | 45,46 | 56,00 | 0,5 |
| SSCA_09 | m | MC | 3 | 70 | 28 | 28,12 | 35,00 | 1 |
| SSCA_10 | m | MC | 3 | 64 | 14 | 43,24 | 54,00 | 1 |
| SSCA_11 | m | MC | 3 | 69 | . | 47,15 | 47,00 | 8 |
| SSCA_12 | w | MC | 1 | 47 | 31 | 24,05 | 36,00 | 0,5 |
| SSCA_15 | m | MC | 6 | 22 | 11 | 47,89 | 57,00 | 0 |
| SSCA_16 | m | MC | 6 | 21 | 10 | 72,42 | 74,00 | 6 |
| SSCA_17 | w | HC | 3 | 24 | 21 | 42,78 | . | 1,5 |
| SSCA_19 | w | MC | 2 | 32 | 22 | 22,89 | 65,00 | 0 |
| SSCA_20 | m | HC | 2 | 23 | 22 | 26,68 | . | 0 |
| SSCA_21 | w | HC | 6 | 12 | 12 | 30,24 | . | 0,5 |
| SSCA_22 | m | HC | 3 | 24 | 21 | 22,37 | . | 0 |
| SSCA_23 | m | MC | 3 | 63 | 27 | 53,01 | 60,00 | 1,5 |
| SSCA_25 | w | HC | 6 | 12 | 12 | 27,72 | . | 0,5 |
| SSCA_26 | m | MC | 6 | 21 | 10 | 63,13 | 63,00 | 3,5 |
| SSCA_27 | m | HC | 1 | 31 | 31 | 51,72 | . | 0 |
| SSCA_28 | m | MC | 6 | 22 | 6 | 55,53 | 68,00 | 0,5 |
| SSCA_29 | m | MC | 3 | 66 | 23 | 49,66 | 53,00 | 3 |
| SSCA_30 | m | MC | 1 | 54 | 30 | 17,90 | 26,10 | 0 |
| SSCA_31 | m | HC | 2 | 22 | 22 | 24,91 | . | 0 |
| SSCA_32 | w | MC | 3 | 69 | 28 | 36,96 | 45,00 | 0 |

Tabelle 55: Studienkohorte

Die Tabelle zeigt die Studienkohorte inklusive der Ergebnisse der genetischen Testung der einzelnen Probanden. Aus CAG und CAGnorm lässt sich der berechnete Krankheitsbeginn je nach Subtyp (SCA 1, 2, 3 oder 6) nach du Montcel et al (2014) ablesen.

| | HC/ MC | SCA | INAS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|---------|-----------|-----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| SSCA_01 | MC | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_02 | MC | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_03 | HC | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_04 | MC | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_05 | MC | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_06 | HC | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_07 | MC | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| SSCA_08 | MC | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_09 | MC | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_10 | MC | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_11 | MC | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_12 | MC | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_15 | MC | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_16 | MC | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| SSCA_17 | HC | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| SSCA_19 | MC | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_20 | HC | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_21 | HC | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_22 | HC | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_23 | MC | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_25 | HC | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_26 | MC | 6 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| SSCA_27 | HC | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_28 | MC | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_29 | MC | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_30 | MC | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_31 | HC | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SSCA_32 | MC | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Tabelle 56: INAS nach Probanden

Dargestellt ist eine detaillierte Auflistung nicht-ataktischer Symptome jedes einzelnen Probanden, welche sich durch die Erhebung des INAS ergibt (1. Areflexia, 2. Hyperreflexia, 3. Extensor plantar, 4. Spasticity, 5. Paresis, 6. Muscle atrophy, 7. Fasciculations, 8. Myoclonus, 9. Rigidity, 10. Chorea/Dyskinesia, 11. Dystonia, 12. Resting Tremor, 13. Sensory Symptoms, 14. Brainstem oculomotor signs, 15. Urinary dysfunction, 16. Cognitive impairment)

8.2 Trainingsprotokoll

Trainingsprotokoll von _____

Spiele

- Light race = youre shape
- virtual smash = youre shape
- Sack hack = motion explosion
- Rally ball = adventures

Bitte Spielstände und Datum eintragen! Die Motivation dabei von 0-5 bewerten, wobei 0 keine Motivation und 5 höchste Motivation bedeutet. Die Spiele bitte mindestens dreimal pro Woche spielen.

Viel Spaß!

Datum:

| Spiel | Anzahl | Spielstände | Dauer/min | Motivation |
|---------------|--------|-------------|-----------|------------|
| Light race | 5x | | | |
| Virtual smash | 5x | | | |
| Sack hack | 4x | | | |
| Rally Ball | 4x | | | |

8.3 Klinische Scores und Fragebögen

The Activities-specific Balance Confidence (ABC-D)-Skala

In diesem Fragebogen geht es darum, wie zuversichtlich Sie sind, die nachfolgend aufgeführten Aktivitäten durchführen zu können ohne dabei aus dem Gleichgewicht zu geraten. Wenn Sie die Aktivität z. Zt. nicht ausführen (z.B. wenn jemand ihre Einkäufe erledigt), versuchen sie sich vorzustellen, wie zuversichtlich Sie *wären*, wenn Sie die Aktivität ausführen *würden*. Wenn Sie normalerweise eine Gehilfe verwenden oder sich irgendwo festhalten, während Sie diese Aktivitäten durchführen, dann bewerten Sie ihre Zuversichtlichkeit, als ob Sie diese Hilfsmittel verwenden würden. Wir möchten Sie bitten, *alle* Aktivitäten auf einer Skala, die von 0–100% reicht, abzuschätzen. Es gibt dabei keine „richtigen“ oder „falschen“ Angaben, es kommt auf Ihr Erleben an. Am besten tragen Sie den entsprechenden Prozentwert ein, der Ihrer ersten Einschätzung entspricht.



„Wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie ihr Gleichgewicht halten können bzw. nicht ins Wanken geraten, wenn Sie.....“

5. „...auf den Zehenspitzen stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen, der sich über Kopfhöhe befindet?“ _____ %
6. „... auf einem Stuhl stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen?“ _____ %
13. „... von Personen angestoßen werden, während Sie im Kaufhaus herumgehen?“ _____ %
14. „... auf eine Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen, während Sie sich am Geländer festhalten?“ _____ %
15. „... mit zahlreichen Einkaufstüten/Paketen auf einer Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen ohne sich dabei am Geländer festhalten zu können?“ _____ %
16. „... auf vereisten Gehwegen gehen?“ _____ %

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

| | |
|---|--|
| <p>1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported</p> | <p>2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p> |
| <p>3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p> | <p>4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria</p> |
| Score | Score |

Rater: _____ date: _____ patient: _____

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

Rate: _____ date: _____ Patient code: _____

Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)

NA: not assessed / no information available Mod: moderate

Part one: clinical findings

Please report the (undoubtedly) occurrence of signs also if abnormal findings occur only on one side

Reflexes

1. Biceps (BTR)
 - normal
 - hyperreflexia
 - areflexia
 - NA
2. Patellar (PTR)
 - normal
 - hyperreflexia
 - areflexia
 - NA
3. Achilles (ATR)
 - normal
 - hyperreflexia
 - areflexia
 - NA
4. Extensor plantar reflex
 - none
 - unilateral
 - bilateral
 - NA

Motor symptoms

5. Spasticity
 - Gait: None Mild Severe NA
 - Upper Limbs:
 - Lower Limbs:

6. Paresis

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- UL proximal:
- UL distal:
- LL proximal:
- LL distal:

7. Muscle atrophy

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- UL proximal:
- UL distal:
- LL proximal:
- LL distal:

8. Fasciculations

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- Upper Limbs:
- Lower Limbs:

9. Myoclonus

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- Trunk:
- Upper Limbs:
- Lower Limbs:

10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb)

- Axial: None Mild Severe NA
- Upper Limbs:
- Lower Limbs:

11. Chorea/Dyskinesia

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- Neck:
- Trunk:
- Upper Limbs:
- Lower Limbs:

12. Dystonia

- Face/tongue: None Mild Severe NA
- Neck:
- Trunk:
- Upper Limbs:
- Lower Limbs:

13. Resting tremor

- None:
- Mild:
- Severe:
- NA:

Rate: _____ date: _____ Patient code: _____

Sensory symptoms

14. Impaired vibration sense (tested at malleolus ext)

- Right foot: None (8/8) Mild (>5/8) Mod (2-5/8) Severe (<2/8) NA
- Left foot:

Ophthalmological findings

Testing of fixation and smooth pursuit

- 15. Broken up smooth pursuit: No Yes NA
- 16. Square wave jerks on fixation:
- 17. Downbeat-nystagmus on fixation:
- 18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing:
- 19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing:
- 20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze:
- 21. Ophthalmoparesis on vertical gaze:

Testing of fast saccades

- 22. Slowing of saccades: No Yes NA
- 23. Hypometric saccades:
- 24. Hypermetric saccades:

Testing of visual function

- 25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing): No Yes NA

Part Two: reported abnormalities

- 26. Double vision: None Mild Mod Severe/constant NA
- 27. Dysphagia: None Mild Mod Severe/ tube feeding NA
- 28. Urinary dysfunction: None Mild Mod Severe/ catheter NA
- 29. Cognitive impairment (according to examiner): None Mild Mod Severe NA

30. Other clinical findings or reported abnormalities

(free text)

Rater: _____ date: _____ Patient code: _____

INAS count

The INAS can be used for clinical description, but is not used as a scale and it is not appropriate to use sum scores.

However, the INAS can be transformed in a set of 16 binary variables

- rated as "present", if at least one corresponding item or location is rated as mild OR moderate OR severe.
- rated as "absent" if ALL corresponding items or locations are rated as normal
- rated as missing if at least one corresponding item or location is missing AND other corresponding items or locations rated as normal.

The 16 variables are grouped from the INAS form as follows:

| | |
|-------------------------------|------------------|
| 1 Hyperreflexia | items 1, 2, 3 |
| 2 Areflexia | items 1, 2, 3 |
| 3 Extensor plantar | item 4 |
| 4 Spasticity | item 5 |
| 5 Paresis | item 6 |
| 6 Muscle atrophy | item 7 |
| 7 Fasciculations | item 8 |
| 8 Myoclonus | item 9 |
| 9 Rigidity | item 10 |
| 10 Chorea/dyskinesia | item 11 |
| 11 Dystonia | item 12 |
| 12 Resting tremor | item 13 |
| 13 Sensory symptoms | item 14 |
| 14 Urinary dysfunction | item 28 |
| 15 Cognitive dysfunction | item 29 |
| 16 Brainstem oculomotor signs | items 20, 21, 22 |

These 16 binary variables can be summed up to a simple sum score, the INAS count, that can be used as a semiquantitative variable of extracerebellar involvement in SCA.

Auswertung des Bewegungschecks

Die Auswertung folgt den 'Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - November 2005'

Auswertungsschritt 1: Berechnung

Bitte übertragen Sie Ihre Zahlen aus dem Fragebogen entsprechend den Nummern und führen die jeweiligen Rechnungen aus:

Anstrengende körperliche Aktivität

2 x 60 = + + 3 = A x 8.0 = E

Moderate körperliche Aktivität

5 x 60 = + + 6 = B x 4.0 = F

Zu Fuß Gehen

8 x 60 = + + 9 = C x 3.8 = G

Sitzen

10 x 60 = + + 11 = D : 12 = H

Auswertungsschritt 2: Übersicht

| Aktivitäten | Tage | Minuten pro Woche | MET-Min pro Woche |
|--|-----------|-------------------|------------------------|
| Anstrengende körperliche Aktivitäten | (1) _____ | (Wert A) _____ | (Wert E) _____ |
| Moderate körperliche Aktivitäten | (4) _____ | (Wert B) _____ | (Wert F) _____ |
| Zu Fuß Gehen | (7) _____ | (Wert C) _____ | (Wert G) _____ |
| Sitzen (durchschnittliche Sitzdauer (H) _____) | xxxxxxxx | (Wert D) _____ | xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx |
| Gesamte körperliche Aktivität pro Woche | | | Summe EFG |

Auswertungsschritt 3: Bewertung Bewegungsaktivität:

| Aktivitätsgruppe | Tage | MET-Min pro Woche | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Geringer körperlicher Aktivitätslevel | weniger als 3 Tage anstrengende körperliche Aktivitäten von mindestens 25 Minuten pro Tag bzw. weniger als 5 Tage moderate körperliche Aktivitäten oder zu Fuß Gehen von mindestens 30 Minuten pro Tag | weniger als 5 Tage mit körperlicher Aktivität (1.4.7) von zusammen mindestens 600 MET-Minuten pro Woche (Summe EFG) | Ihre körperliche Bewegungsaktivität liegt unter dem derzeit empfohlenen Umfang. Tipp: Versuchen Sie mehr Bewegungszeiten in Ihren Tagesablauf einzubauen und gezielt zusätzlich feste Zeiteinheiten für Bewegungsaktivitäten freizuhalten. |
| <input type="checkbox"/> Moderater körperlicher Aktivitätslevel | 3 oder mehr Tage anstrengende körperliche Aktivitäten von mindestens 25 Minuten pro Tag oder 5 oder mehr Tage moderate körperliche Aktivitäten oder zu Fuß Gehen von mindestens 30 Minuten pro Tag | 5 oder mehr Tage mit körperlicher Aktivität (1.4.7) von zusammen mindestens 600 MET-Minuten pro Woche (Summe EFG) | Ihr körperlicher Aktivitätslevel entspricht den WHO-Empfehlungen für den Mindestumfang an körperlicher Bewegung pro Woche. |
| <input type="checkbox"/> Hoher körperlicher Aktivitätslevel | 3 oder mehr Tage mit anstrengender körperlicher Aktivität (1) von mindestens 1500 MET-Minuten pro Woche (Summe EFG) oder 7 Tage mit körperlicher Aktivität (1.4.7) von zusammen mindestens 3000 MET-Minuten pro Woche (Summe EFG) | Sie sind bereits sehr umfangreich körperlich bewegungsaktiv. | |

Bewertung Sitzen:

- Für die Auswertungen eines einzelnen Fragebogens gilt, dass Sie so wenig wie möglich sitzen sollten und das Sitzen mindestens alle 20 bis 30 Minuten unterbrochen werden sollte (kleiner 30 Minuten).
- Bei der Auswertung einer größeren Zahl von Befragungen wird die Berechnung von Median sowie Quartilen empfohlen. Hiermit sind dann Vergleiche zu anderen Auswertungen bzw. im Zeitverlauf bei Wiederholungen von Befragungen möglich.