

Aus der

Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Hertie Institut für klinische Hirnforschung

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen

**Quantitative sensorbasierte Erfassung von
Bewegungsparametern der oberen Extremität bei
Patientinnen und Patienten mit degenerativen Ataxien**

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

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

vorgelegt von

Beyme, Theresa Kristin

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Steinhilber

Tag der Disputation: 11.04.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Degenerative Ataxien	9
1.1.1	Definition	9
1.1.2	Spinocerebelläre Ataxien	10
1.1.3	Therapiemöglichkeiten	13
1.2	Klinische Beurteilung	14
1.2.1	Bewegungsabläufe bei Ataxie	14
1.2.2	Klinische Skalen zur Beurteilung der Krankheitsschwere	15
1.2.3	Limitierungen der klinischen Beurteilung	16
1.3	Methoden der Bewegungsanalyse	17
1.4	Wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit	20
2	Methode	22
2.1	Studiendesign	22
2.2	Auswahl der Aufgaben	22
2.3	Durchführung und Untersuchungsbedingungen	23
2.4	Auswahl der Versuchspersonen	24
2.5	Messmethodik	29
2.6	Datenanalyse	30
2.7	Statistische Methode	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Nine-Hole-Peg-Test	38
3.1.1	Reinstecken der Stäbchen	38
3.1.2	Rausziehen der Stäbchen	43
3.2	Diadochokinese-Aufgabe	54
3.3	Löffel-Aufgabe	64

3.4	Korrelation der Aufgaben untereinander	70
4	Diskussion	78
4.1	Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit aktuellem Stand der Forschung.....	78
4.1.1	Nine-Hole-Peg-Test	78
4.1.2	Diadochokinese-Aufgabe.....	84
4.1.3	Löffel-Aufgabe.....	86
4.1.4	Korrelation derselben Parameter bei unterschiedlichen Aufgaben 90	
4.2	Klinische Relevanz und Fehlermöglichkeiten dieser Arbeit.....	91
4.3	Schlussfolgerungen.....	93
5	Zusammenfassung.....	96
6	Quellen.....	98
	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	104
	Danksagung	105
	Anhang.....	106

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der Versuchsteilnehmenden der Aufgaben Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe.....	27
Tabelle 2: Absolute Häufigkeit der Diagnosen der ataktischen und präataktischen Mutationstragenden.....	28
Tabelle 3: Effektstärke Cliff's Delta beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.....	42
Tabelle 4: Effektstärke Cliff's Delta beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.....	47
Tabelle 5: Gruppenunterschiede der Zeit zum Reinstecken und Rausziehen der Stäbchen.....	48
Tabelle 6: Effektstärke Cliff's Delta bei der Diadochokinese-Aufgabe.....	57
Tabelle 7: Effektstärke Cliff's Delta bei der Löffel-Aufgabe.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation der CAG-Repeat-Anzahl mit dem Age of Onset von SCA-Betroffenen.....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Anwendung von Infrarotmarkern und Kamerasystemen zur Bewegungsanalyse.....	17
Abbildung 3: Einsatz von IMU zur Bewegungsanalyse.....	18
Abbildung 4: Durchführung der Aufgaben.....	24
Abbildung 5: Verteilung des SARA-UL unter den ataktischen und präataktischen Mutationstragenden.....	26
Abbildung 6: Funktionsweise und Anordnung der IMU-Sensoren.....	29
Abbildung 7: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand beim Nine-Hole-Peg-Test.....	32
Abbildung 8: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand bei der Diadochokinese-Aufgabe.....	33
Abbildung 9: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand bei der Löffel-Aufgabe.....	34

Abbildung 10: Jerkiness beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.	38
Abbildung 11: Korrelation der Jerkiness von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.....	39
Abbildung 12: Hauptfrequenz in 1/sek beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.....	40
Abbildung 13: Energieverhältnis beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.....	41
Abbildung 14: Jerkiness beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.	43
Abbildung 15: Hauptfrequenz in 1/sek beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.....	44
Abbildung 16: Energieverhältnis beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.....	46
Abbildung 17: Korrelation der Parameter beim Nine-Hole-Peg-Test mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.....	49
Abbildung 18: Korrelation der Parameter beim Nine-Hole-Peg-Test mit der nicht- dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.....	50
Abbildung 19: Korrelation der Parameter des Nine-Hole-Peg-Tests mit der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden bei der dominanten Hand.	52
Abbildung 20: Korrelation der Parameter des Nine-Hole-Peg-Tests mit der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden bei der nicht-dominanten Hand.....	53
Abbildung 21: Jerkiness bei der Diadochokinese-Aufgabe.	54
Abbildung 22: Hauptfrequenz bei der Diadochokinese-Aufgabe.	55
Abbildung 23: Energieverhältnis bei der Diadochokinese-Aufgabe.....	56
Abbildung 24: Korrelation der Parameter bei der Diadochokinese-Aufgabe mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.....	58

Abbildung 25: Korrelation der Parameter bei der Diadochokinese-Aufgabe mit der nicht-dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.	59
Abbildung 26: Korrelation der Parameter der Diadochokinese-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden bei der dominanten Hand.	62
Abbildung 27: Korrelation der Parameter der Diadochokinese-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden bei der nicht-dominanten Hand.....	63
Abbildung 28: Jerkiness bei der Löffel-Aufgabe.	64
Abbildung 29: Hauptfrequenz bei der Löffel-Aufgabe.....	65
Abbildung 30: Energieverhältnis bei der Löffel-Aufgabe.....	66
Abbildung 31: Korrelation der Parameter bei der Löffel-Aufgabe mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.....	68
Abbildung 32: Korrelation der Parameter der Löffel-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden bei der dominanten Hand.....	69
Abbildung 33: Korrelation der Jerkiness der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.	70
Abbildung 34: Korrelation der Jerkiness der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander.....	71
Abbildung 35: Korrelation der Hauptfrequenz der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.....	72
Abbildung 36: Korrelation der Hauptfrequenz der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander. .	73
Abbildung 37: Korrelation des Energieverhältnisses der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.	74
Abbildung 38: Korrelation des Energieverhältnisses der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander.	75

Abkürzungsverzeichnis

ADCA	Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia
AIM-S	Ataxia Instrumented Measure-Spoon
ARSACS	Autosomal-Rezessive Spastische Ataxie Typ Charlevoix-Saguenay
AOA2	Ataxia with Oculomotor Apraxia Typ 2
ASO	Antisense Oligonukleotid
ATX	Ataktische Mutationstragende
EDO	Estimated Disease Onset
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
HC	Healthy Controls = gesunde Kontrollgruppe
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IMU	Inertial Measurement Unit
INAS	Inventory of Non-Ataxia Signs
IOSCA	infantile spinocerebelläre Ataxie
mFARS	modified Friedreich's Ataxia Rating Scale
PRE	Präataktische Mutationstragende
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SARA-PG	SARA posture and gait
SARA-UL	SARA upper limb
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SCAFI	Spinocerebellar ataxia Functional Index
shRNA	short hairpin RNA
siRNA	synthetic small interfering RNA

1 Einleitung

Neurodegenerative Bewegungsstörungen sind eine heterogene Gruppe von neurologischen Erkrankungen, zu denen beispielsweise das idiopathische Parkinson-Syndrom, die spastische Spinalparalysen oder spinocerebelläre Ataxien gehören. Zur Erforschung der Erkrankungen ist es essenziell, die Bewegungen der Betroffenen erfassen und analysieren zu können. Benötigt werden sogenannte digital-motorische Marker, die die Bewegungen der Patienten objektiv charakterisieren und mit denen Bewegungseigenschaften beobachtet werden können, die klinisch nicht detektiert werden können. Trotz neuer technischer Möglichkeiten in den letzten Jahrzehnten gibt es im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen insbesondere bei der oberen Extremität noch wenige solcher Marker, die validiert sind. Bewegungen sind komplexe, schwer zu analysieren Vorgänge. Zudem unterscheiden sich verschiedene neurodegenerative Erkrankungen in ihren Bewegungsmustern voneinander. Für Betroffene ist das erhaltene Bewegungsausmaß sehr bedeutend, da es das alltägliche Leben und die Selbständigkeit der Erkrankten stark beeinflusst.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung von Bewegungsmarkern der oberen Extremität bei degenerativen Ataxien. Für diese seltene Krankheitsgruppe gibt es bereits Ansätze für mögliche Therapien, die bald an Patientinnen und Patienten getestet werden können. Zur Überprüfung des Therapieerfolgs werden digital-motorische Outcome-Parameter benötigt, welche die Krankheitsschwere eines Betroffenen abbilden können. Für die obere Extremität gibt es noch keine solchen Parameter, die bereits etabliert wären. Hier sind allenfalls einzelne Ansätze in der Forschungsentwicklung, beispielsweise Q-Motor-Device basiert (Hermle et al. 2024) oder für andere neurodegenerative Erkrankungen mittels Smartphone bzw. -watch (Adams et al. 2023; Waddell et al. 2021).

1.1 Degenerative Ataxien

1.1.1 Definition

Unter degenerativen Ataxien werden eine Gruppe von progredient verlaufenden Erkrankungen unterschiedlicher Genese verstanden, die durch das klinische

Symptom der Ataxie und einen zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozess gekennzeichnet sind. Ataxie ist eine koordinative Störung willentlicher Bewegungen, die als Symptom sowohl durch Schädigungen der Neuronen des Kleinhirns als auch durch gestörte propriozeptive Afferenzen zum Kleinhirn begründet sein kann (Ashizawa and Xia 2016). Degenerative Ataxien können erworben sein, erblich oder sporadisch auftreten. Zu den sporadischen Formen zählt beispielsweise die Multisystematrophie-C. Erbliche Ataxien können je nach Erbgang in autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, mitochondrial oder X-chromosomal unterschieden werden (de Silva et al. 2019). Beispiel für die autosomal-rezessiv vererbten Ataxien ist die Friedreich-Ataxie, für den X-chromosomalen Erbgang das Fragiles-X-Tremor-Ataxie-Syndrom (Kuo 2019) und für autosomal-dominant vererbte Ataxien episodische Ataxien, dentatorubropallidoluysische Atrophie (DRPLA) oder spinocerebelläre Ataxien (SCA) (Ashizawa and Xia 2016). Letztere sind eine heterogene Gruppe aus über 50 Untergruppen (Schöls L. 2023).

In den letzten Jahrzehnten wurden immer mehr Gene entdeckt, deren Mutation hereditäre Ataxien verursachen können (Manto et al. 2020). Dadurch werden zunehmend mehr Betroffene mit einer genetischen Form der Ataxie auch schon in frühen Stadien oder sogar vor dem klinischen Erkrankungsbeginn diagnostiziert (Maas et al. 2015). Ataxien haben für die Betroffenen eine starke Alltagsrelevanz. Neben der Verschlechterung der Gehfähigkeit bis hin zur Gehunfähigkeit sind auch Sprache und Feinmotorik betroffen. Hieraus ergibt sich ein hoher Forschungsbedarf zu Therapieoptionen sowie objektiven, insbesondere digital-motorischen, Beurteilungsmöglichkeiten der Ataxie.

1.1.2 Spinocerebelläre Ataxien

Spinocerebelläre Ataxien (SCA) sind autosomal-dominant vererbte Ataxien (Sullivan et al. 2019). Ruano et al. schätzten die weltweite Prävalenz von autosomal-dominant vererbten Ataxien durchschnittlich auf 2,7 pro 100000 Einwohner. Damit handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Laut der Autoren ist die Untergruppe SCA3 weltweit mit einigen lokalen Unterschieden die häufigste Form der autosomal-dominanten Ataxien (Ruano et al. 2014), nach

neueren Erkenntnissen in einer deutschen Kohorte gefolgt von SCA27B (Hengel et al. 2023).

SCA sind sehr variabel in ihren Symptomen und molekulargenetischen Ursachen (Sullivan et al. 2019). SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 und weitere gehören zu den Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen, bei denen das Basentriplet CAG, welches für Glutamin kodiert, wiederholt wird (Kuo 2019). Daraus resultierend kommt es im Protein, für welches das mutierte Gen kodiert, zu Polyglutamin-Abschnitten. Das veränderte Protein ist zumeist neurotoxisch oder funktionslos. Außerdem haben die mutierten Proteine die Tendenz, zu aggregieren und Einschlusskörper zu bilden (Kuo 2019). Je nach Unterform der SCA sind verschiedene Proteine mit unterschiedlichen Funktionen innerhalb der Zelle von der Polyglutaminierung betroffen. Beispielsweise ist bei SCA1 das Protein Ataxin-1 mutiert, bei SCA3 hingegen Ataxin-3 (Paulson et al. 2017). Schlussendlich führen die veränderten Proteine zu Degenerationen verschiedener Gehirnstrukturen, oftmals am stärksten beeinflusst sind dabei die Purkinjezellen des Kleinhirns (Paulson et al. 2017).

Weiteren SCA-Formen liegen andere Pathomechanismen zugrunde: bei SCA8, 10 und 12 werden Basenpaare in einer nicht-kodierenden Region wiederholt (Kuo 2019), was zur Schädigung der Neurone durch RNA-Toxizität führt (Sullivan et al. 2019). Bei der rezent entdeckten, anscheinend recht häufigen SCA27B liegt eine tief-intronische GAA-Repeatexpansion im Gen FGF14 zugrunde, die wahrscheinlich zu einer Funktionseinschränkung (loss-of-function) des FGF14-Proteins führt (Pellerin et al. 2023). Bei anderen SCAs können durch Deletion oder Insertion missense oder nonsense Mutationen entstehen (de Silva et al. 2019).

Wie bei anderen Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen kann auch bei Trinukleotid-SCAs Antizipation beobachtet werden. Je häufiger die Basentriplet-Wiederholung, desto wahrscheinlicher ist ein früher Krankheitsbeginn oder eine schnelle Progression (Paulson et al. 2017). SCAs sind progredient verlaufende Erkrankungen mit Beginn vorwiegend im Erwachsenenalter, wobei der Erkrankungsbeginn je nach SCA-Typ und Antizipationseffekten variieren kann.

In Abbildung 1 ist der Zusammenhang der Anzahl der CAG-Wiederholungen und des Alters bei Erkrankungsbeginn (engl.: Age of Onset) dargestellt (Schols et al. 2004). Auf Grundlage der Anzahl der CAG-Wiederholungen kann mithilfe mathematischer Modelle der sogenannte Estimated Disease Onset (EDO), also ein geschätzter Erkrankungsbeginn, berechnet werden (Tezenas du Montcel, Durr, Rakowicz, et al. 2014). Der EDO ist vor allem bei Probandinnen und Probanden von Bedeutung, die eine Mutation in einem Ataxie-Gen tragen, jedoch aktuell noch keine Symptome zeigen. Diese Personen werden als präataktische Mutationstragende bezeichnet. Besonders relevant ist dieser Sachverhalt für Kinder von ataktischen Mutationstragenden, da diese bei der autosomal-dominanten Vererbung von SCAs mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ebenfalls Mutationstragende sind und im Laufe ihres Lebens selbst erkranken werden. Jacobi et al. konnten zeigen, dass bereits in der präataktischen Phase erste unspezifische Krankheitssymptome wie z.B. leichte Koordinationsstörungen oder Blickrichtungsnystagmen erkennbar sind, diese allerdings klinisch noch nicht als Ataxie interpretiert werden (Jacobi, Reetz, et al. 2013).

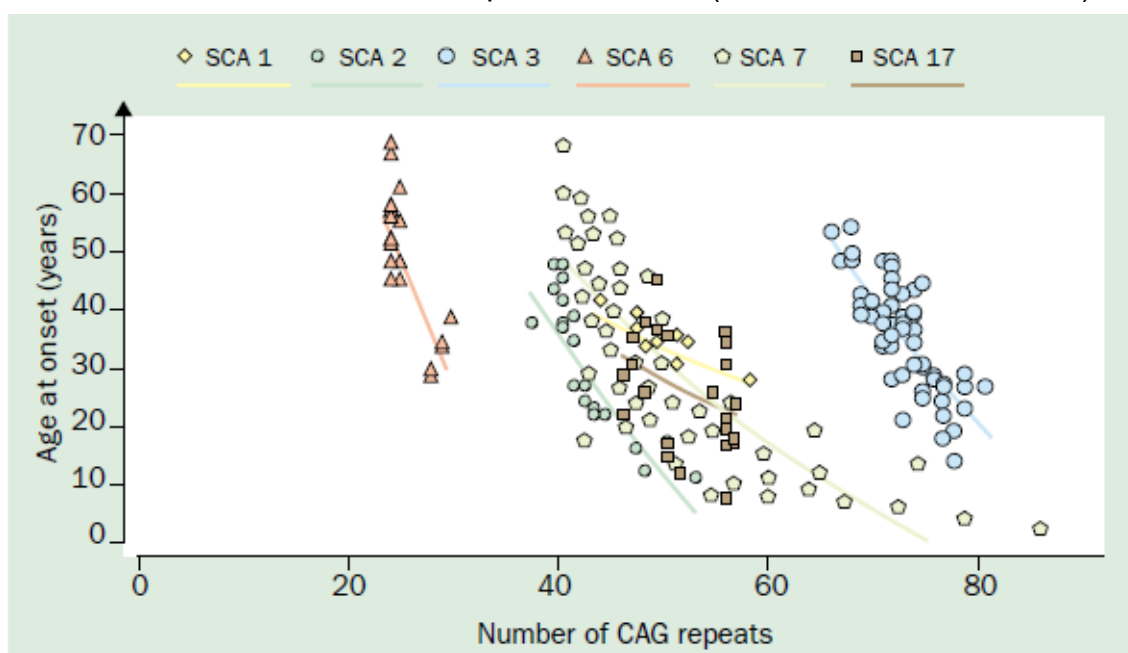


Abbildung 1: Korrelation der CAG-Repeat-Anzahl mit dem Age of Onset von SCA-Betroffenen.
 Quelle: Reprinted from *The Lancet Neurology*, Vol. 3, Schols, L., P. Bauer, T. Schmidt, T. Schulte, and O. Riess, 'Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis', Pages No. 291-304, 2004, DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9, with permission from Elsevier.

Klinisch unterscheiden sich die SCA-Formen in zusätzlichen neurologischen Symptomen, Erkrankungsbeginn und Verlauf. Dabei kann die klinische Erscheinung Hinweise auf die Diagnose geben. Einige SCA äußern sich in typischen Begleitsymptomen, so geht beispielsweise SCA7 mit einem progressiven Sehverlust einher (Kuo 2019). Für Patientinnen und Patienten mit SCA2 sind verlangsamte Sakkaden typisch (de Silva et al. 2019).

1.1.3 Therapiemöglichkeiten

Da sich die Pathomechanismen der verschiedenen SCA-Formen stark unterscheiden, gibt es aktuell keine kausale Therapie, die für alle SCA-Formen angewendet werden kann. Therapiemöglichkeiten für einige Unterformen, beispielsweise Polyglutamin-SCAs wie SCA3 und SCA2 sind aktuell Gegenstand der Forschung. Ein Therapieansatz besteht darin, die toxische Wirkung des mutierten Proteins mithilfe von antisense Oligonukleotiden (ASO) zu vermindern (Kuo 2019), sodass die Schädigung von Neuronen verhindert wird. Der hier verwendete Typus von ASOs, sogenannte gapmer ASOs (McLoughlin et al. 2023), sind kurze Nukleotid-Sequenzen, die an die mRNA für mutierte Proteine binden und deren Abbau vermitteln (Sullivan et al. 2019). Im Maus-Modell konnte die Wirksamkeit von ASO für einige SCAs bereits demonstriert werden (Doxakis 2021). Andere Ansätze sind das Silencing der betroffenen Proteine mithilfe von synthetic small interfering RNA (siRNA) oder short hairpin RNA (shRNA) bei SCA7 und SCA3 oder Stammzelltherapie bei SCA1 (Sullivan et al. 2019). Diese Ansätze benötigen jedoch aktuell noch weiterführende Studien, da sich die Forschung auf Humanebene erst am Anfang befindet. Zur Durchführung dieser Forschung werden objektive Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit benötigt. Da dafür momentan noch keine etablierten objektiven Messmethoden zur Verfügung stehen, soll diese Arbeit eine Möglichkeit zur objektiven Beurteilung untersuchen. Außerdem ist der optimale Zeitpunkt für die Applikation einer Therapie noch unklar (Paulson et al. 2017). Prävention oder ein später einsetzender Krankheitsbeginn scheint laut Ashizawa et al. realistischer als eine Verlangsamung der Krankheitsprogression (Ashizawa, Oz, and Paulson 2018). Durch die Identifizierung von präataktischen Mutationstragenden wäre ein Therapiebeginn vor Beginn der Symptomatik

denkbar. Durch aussagekräftige Bewegungsmarker könnte der geeignete Zeitpunkt für den Therapiebeginn ermittelt werden.

In jedem Fall ist eine symptomatische Therapie aufgrund des hohen Grades an Lebensqualitätsverlust bei progredienten, degenerativen Ataxien sinnvoll. Koordinationsfördernde Physiotherapie kann dabei signifikant das Fortschreiten der Symptome verlangsamen (Synofzik and Ilg 2014).

Des Weiteren werden Logopädie aufgrund der Dysphagie und Dysarthrie sowie eine medikamentöse Behandlung von Blasenfunktionsstörungen, Schmerzen, Spastiken, Tremor oder Depressionen empfohlen (de Silva et al. 2019).

1.2 Klinische Beurteilung

1.2.1 Bewegungsabläufe bei Ataxie

Durch die Dysfunktion der Kleinhirnneurone kommt es je nach betroffener Kleinhirnregion zu typischen Symptomen. Das erste manifeste klinische Zeichen einer Ataxie ist zumeist eine Gangataxie (Kuo 2019), resultierend aus der Affektion des Spinocerebellums (Dietrichs 2008). Ebenfalls sind bei Ataxie-Erkrankten Gleichgewichtsstörungen und Nystagmen als Zeichen einer Okulomotorikstörung, die durch Degeneration des Vestibulocerebellums erklärbar sind, sowie als Ausdruck der Beteiligung des Pontocerebellums Extremitätenataxie (Dietrichs 2008) und somit Feinmotorikstörungen zu beobachten. Ihre Bewegungen sind dysmetrisch, die Betroffenen haben eine verlängerte Initiierungszeit für die Bewegung und die Bewegungen sind nicht aufeinander abgestimmt (Sanguineti et al. 2003). Tran et al. beschrieben die Bewegungsabläufe bei Ataxie-Erkrankten mithilfe der STAR-Domänen. STAR steht hierbei für Stabilität, Timing, Genauigkeit (Accuracy), und Rhythmisizität und charakterisiert die Eigenschaften, die klinische Tests beinhalten sollten, um für diese Erkrankung repräsentativ sein zu können (Tran et al. 2020). Bei der Untersuchung der oberen Extremität sind Greifbewegungen aufgrund ihrer hohen Alltagsrelevanz für den Menschen von großer Wichtigkeit. Neben den bereits erwähnten Störungen von Timing und Abstimmung der Bewegungen sind weiter Probleme mit dem Ablauf der Handöffnung und den genutzten Griffkräften verbunden (Blank et al. 2011).

1.2.2 Klinische Skalen zur Beurteilung der Krankheitsschwere

Zur Beurteilung von klinischen Befunden bei Ataxien gibt es mehrere klinische Score-Systeme. Da das erste Symptom einer Ataxie in den meisten Fällen eine Gangunsicherheit ist (Kuo 2019), liegt der Fokus vieler klinischer Skalen auf diesem frühen Zeichen. Vorteil der Skalen ist eine einfache und relativ zügige Beurteilung der Ataxie-Symptome.

Initial wurde seit 1997 zunächst vorrangig die International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) genutzt, die aus 19 Items inklusive Gang, Stand in verschiedenen Positionen mit offenen und geschlossenen Augen, Sitzen, Knie-Hacke-Versuch, Finger-Nase-Versuch, Finger-Finger-Versuch, schnelle alternierende Handbewegungen, der archimedischen Spirale, Sprache und Augenbewegungen besteht (Trouillas et al. 1997).

Eine später sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung häufiger verwendete Möglichkeit zur klinischen Beurteilung bietet die Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) nach Schmitz-Hübsch. Der Score enthält 8 Items: Gang, Stand, Sitzen, Sprache, Finger-Folge-Versuch, Finger-Nase-Versuch, schnelle alternierende Handbewegungen und Knie-Hacke-Versuch (Schmitz-Hübsch et al. 2006). Maximal können 40 Punkte erreicht werden, dies spricht für eine in allen Bereichen maximal ausgeprägte Ataxie. Ab einem SARA-Wert von 3 Punkten oder mehr gilt die Ataxie als klinisch fassbar; bei Werten unter 3 Punkten wird eine Person, die eine Ataxie-Mutation trägt, als präataktisch eingestuft (Maas et al. 2015). Der SARA kann weiter in SARA posture and gait (SARA-PG; nur Items 1-3: Gang, Stand, Sitzen) oder in den SARA upper limb (SARA-UL; nur Items 5-7: Finger-Nase-Versuch, Finger-Folge-Versuch, schnelle alternierende Handbewegungen) unterteilt werden.

Neben den typischen Ataxie-Symptomen können auch weitere, sogenannte Nicht-Ataxie-Symptome, auftreten, welche sich jedoch häufig bei Ataxie-Erkrankungen assoziiert finden. Diese Symptome können mit dem von Jacobi et al. entworfenen Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS) erfasst werden (Jacobi, Rakowicz, et al. 2013). Hierbei werden die Reflexe überprüft, Spastik, Paresen, Muskelatrophie, Faszikulationen, Myoklonien, Rigidity, Dyskinesien oder

Chorea, Dystonien und Ruhetremor erfasst, das Vibrationsempfinden der unteren Extremität sowie willkürliche und unwillkürliche Augenbewegungen kontrolliert. Außerdem werden weitere Störungen wie Doppelbilder, Schluckstörungen, Blasenfunktionsstörungen, kognitive Defizite oder sonstige weitere Beschwerden aufgenommen (Jacobi, Rakowicz, et al. 2013).

Der SCAFI (Spinocerebellar ataxia Functional Index) ist laut den Autoren Schmitz-Hübsch et al. als funktionaler Test objektiver als klinische Tests. Er besteht aus 3 Komponenten: einem 8 m Gang in maximaler Geschwindigkeit gehend, dem Nine-Hole-Peg-Test und der PATA-Anzahl in 10 Sekunden (Schmitz-Hübsch et al. 2008). Dabei wird bei allen Komponenten die Geschwindigkeit erfasst. Von den drei Elementen hat der Nine-Hole-Peg-Test die höchste Sensitivität gegenüber subklinischen Veränderungen gezeigt, was ihn laut den Autoren zu einem potenziellen Test für zukünftige Therapiestudien macht (Schmitz-Hübsch et al. 2010).

1.2.3 Limitierungen der klinischen Beurteilung

Trotz der weiten Verbreitung und der beim SARA nachgewiesenen hohen Inter-Rater-Reliabilität (Schmitz-Hübsch et al. 2006) können klinische Score-Systeme von der subjektiven Bewertung des Untersuchers abhängig sein. Des Weiteren ist bekannt, dass klinische Scores die präataktische Phase nur unzureichend differenzieren können (Jacobi, Reetz, et al. 2013) und es beispielsweise beim ICARS in der fortgeschrittenen Erkrankungsphase zu einem Plateau in der klinischen Bewertung kommt (Perez-Lloret et al. 2021). Ein weiterer Kritikpunkt ist das Fehlen von funktionellen Tests im ICARS und SARA (Perez-Lloret et al. 2021). In diesen beiden Score-Systemen wird die zeitliche Komponente, in der die Items ausgeführt werden, vernachlässigt. Mit mehreren Scores deckt man diese verschiedenen Bewegungsaspekte zwar gut ab, jedoch ist eine umfassende Diagnostik zeitintensiver. Des Weiteren bilden die genannten klinischen und funktionellen Tests nur begrenzt die Relevanz der Dysfunktionen im Alltag und damit die Alltagseinschränkungen der Betroffenen ab.

1.3 Methoden der Bewegungsanalyse

Die Aufnahme und nachfolgende Analyse von Bewegungen können mit verschiedenen Techniken erfolgen. Viele davon wurden zur Bewegungsanalyse bei anderen häufigen neurologischen Bewegungsstörungen wie beispielsweise Multiple Sklerose oder bei Parkinson-Syndrom entwickelt. Sie können jedoch auch bei Ataxie zum Einsatz kommen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der dadurch kleinen Patientengruppe ist in diesem Bereich die Forschung jedoch noch nicht so weit vorangeschritten. Besonders im Bereich der oberen Extremität fehlen bisher validierte digitale Marker.

Zur Erfassung von Bewegungsabläufen können Kamerasysteme mit mehreren Kameras aus verschiedenen Perspektiven eingesetzt werden. Ein Beispiel dafür ist das 3D Motion Capture System Vicon, bei dem Infrarot-Marker auf anatomischen Landmarken der Testperson platziert werden (siehe Abbildung 2).

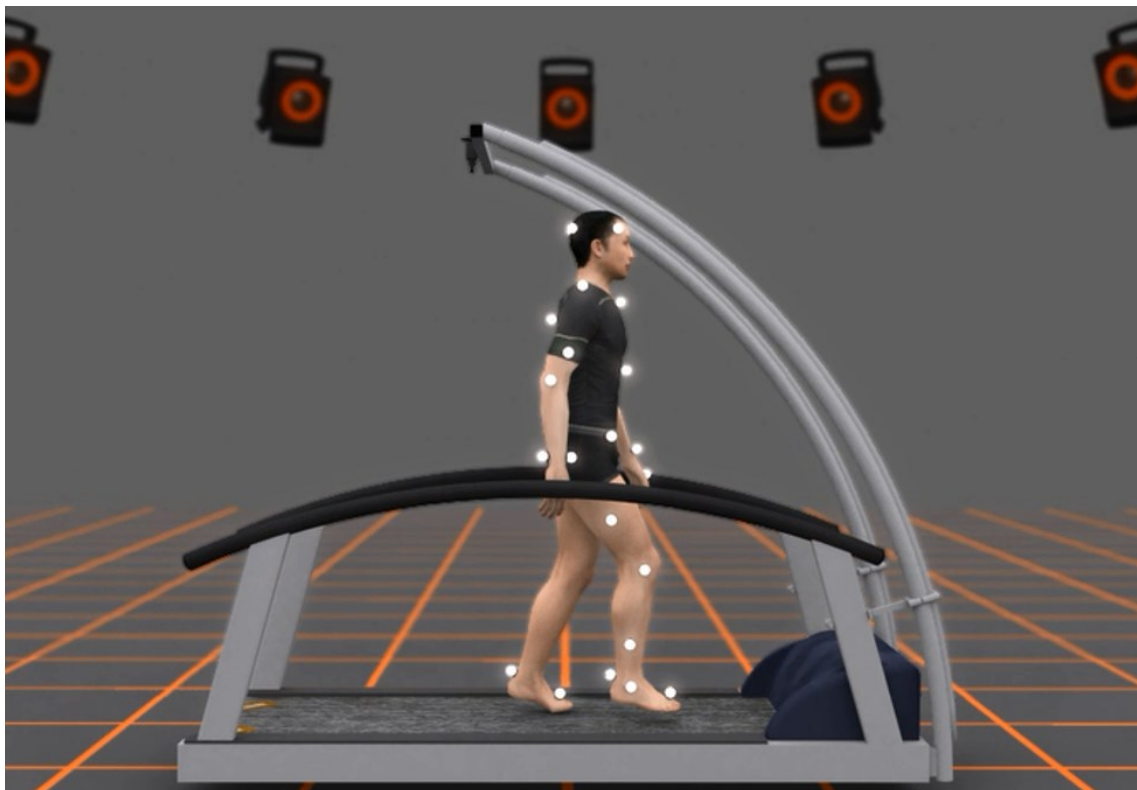


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Anwendung von Infrarotmarkern und Kamerasystemen zur Bewegungsanalyse.

Quelle: Mit Genehmigung des Hertie Institut für klinische Hirnforschung Tübingen.

Diese werden von mehreren im Raum positionierten Kameras erkannt. Mit diesem System konnte bereits bei prätaktischen Mutationstragenden eine höhere Schwankneigung bei Standaufgaben, eine erhöhte Variabilität der Schrittlänge

bei komplexen Gangaufgaben und der Schrittzkluszeit beim Seiltänzerengang auf dem Boden sowie auf einer Schaumstoffmatte gegenüber gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Ilg et al. 2016). Für Untersuchungen der oberen Extremität bei Ataxie-Patienten und -Patientinnen wurde von Sanguineti et al. ebenfalls ein Kamerasystem und Marker eingesetzt. Dabei sollten die Teilnehmenden auf einem Tisch markierte Punkte in einer bestimmten Reihenfolge mit ihrem Finger verbinden. Es zeigte sich, dass die Handbewegungen von Ataxie-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen stärker gekrümmt sind, weniger gleichmäßig ablaufen, länger dauern und ein asymmetrisches Geschwindigkeitsprofil aufweisen (Sanguineti et al. 2003). Insgesamt hat die Vicon-Kamera-Technik den Vorteil, dass sie sehr präzise ist und detaillierte Informationen über die Bewegungsabläufe erlaubt (Buckley et al. 2019). Allerdings ist sie sehr aufwendig, die Installation teuer und die Bewegungen der Testperson sind auf den Kameraraum begrenzt (Buckley et al. 2019), was eine Nutzung im Alltag sowie in multizentrischen Settings bei Natural History- und Therapiestudien bei diesen seltenen Erkrankungen unpraktikabel macht.

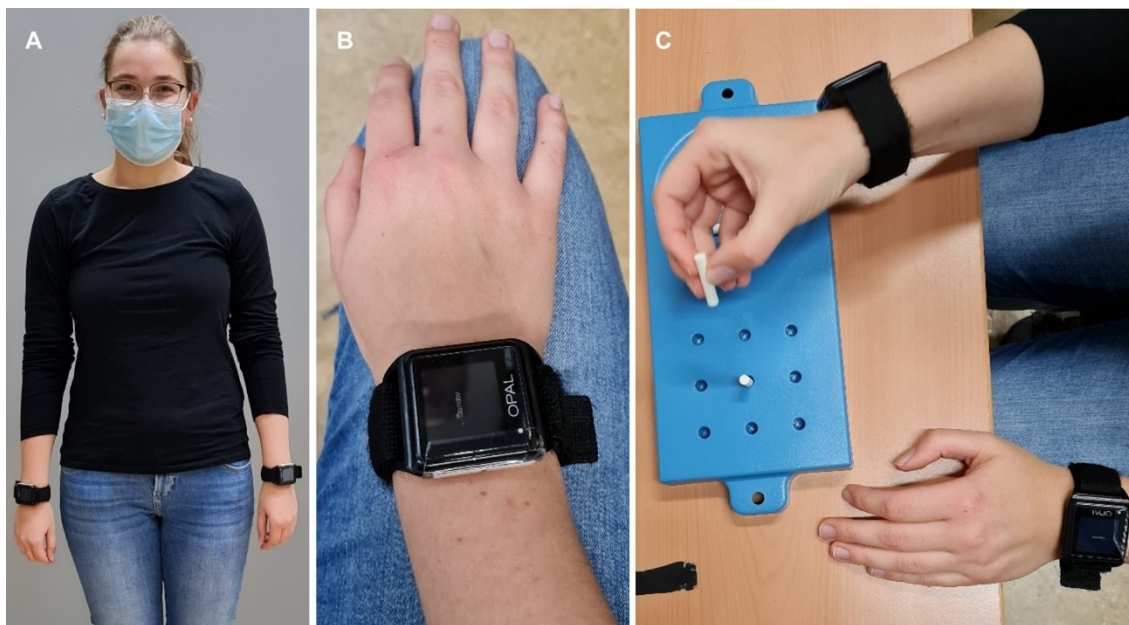


Abbildung 3: Einsatz von IMU zur Bewegungsanalyse.
A: Probandin mit IMU-Sensoren für die obere Extremität, B: Nahaufnahme des Sensors, C: Probandin mit IMU-Sensoren um die Handgelenke beim Absolvieren des Nine-Hole-Peg-Tests.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung tragbarer Sensoren, die Bewegungen aufnehmen können (siehe Abbildung 3). Dazu können Inertial

Measurement Units (IMU) genutzt werden, die eine Kombination aus mehreren Sensoren enthalten (Faisal 2019). Sie können beispielsweise um die Füße, Hüfte, Handgelenke, Finger oder auf dem Sternum getragen werden (siehe Abbildung 6B). Diese Sensoren wurden bereits für Bewegungsaufnahmen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (Mancini et al. 2021), bei Multipler Sklerose (Vienne-Jumeau et al. 2020), beim Schlaganfall (Schwarz et al. 2020) oder bei cerebraler Parese (Khaksar et al. 2021) genutzt. Bei Kindern mit Early Onset Ataxia oder Developmental Coordination Disorder konnten mithilfe von IMU-Daten der SARA-Items der oberen Extremität besser zwischen den beiden Krankheitsgruppen unterschieden werden als mit dem SARA (Dominguez-Vega et al. 2021). Da es sich bei dieser Methode um eine geringere Anzahl von Messlokalisationen als beim 3D Motion Capture System handelt, ist die Bewegungsaufnahme insgesamt weniger detailliert. In einer Studie von Hughes et al. konnte jedoch bei der Bewegungsanalyse von Aufgaben der oberen Extremität mit einem IMU-Sensor basierten System eine starke Übereinstimmung der Geschwindigkeitsverläufe mit denen des gleichzeitig durchgeführten Vicon motion capture System gezeigt werden (Hughes et al. 2022). Bei der Anwendung für Ataxie-Patientinnen und -Patienten konnte bereits nachgewiesen werden, dass es mithilfe der Bewegungsdaten von tragbaren IMUs möglich ist, anhand der Gangbewegung die Krankheitsschwere abbilden zu können (Ilg et al. 2020). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Beschleunigungssensoren im frühen Krankheitsstadium empfindlicher sind als der SARA (Shirai et al. 2019). Durch die flexible Applikation eignen sich IMUs auch zur Beurteilung der oberen Extremität. Beispielsweise nutzten Tran et al. und Krishna et al. IMUs bei Ataxie-Erkrankten, um unter anderem den Finger-Nase-Test oder die Dysdiadochokinese zu untersuchen. Tran et al. beschreiben signifikant langsamere Bewegungen der Ataxie-Erkrankten sowie eine längere Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der von den Autoren berechnete Parameter Entropie zeigte beim von ihnen untersuchten Finger-Tapping-Test eine moderate Korrelation mit dem SARA. Die Parameter der Dysdiadochokinese-Aufgabe und beim Finger-Nase-Test korrelierten schwach mit dem SARA (Tran et al. 2020). Krishna et al. berichteten beim Finger-Nase-

Test von einer Kombination der Parameter aus den Gyroskop-Daten, welche die beste Differenzierung zwischen Kontrollgruppe und Betroffenen ermöglichte. Dabei war der berechnete Parameter Winkelbeschleunigung am aussagekräftigsten. Bei der Dysdiadochokinese zeigten sich hingegen die Parameter der Linearbeschleunigung als geeignetste Messgröße zur Unterscheidung zwischen den Gruppen (Krishna et al. 2019). Der Vorteil von IMCs ist die Einsatzmöglichkeit unabhängig von vorgegebenen Räumlichkeiten sowie das leichte Anlegen der Sensoren, sodass sie auch im Alltag verwendet werden können.

Für zukünftige Therapiestudien wird eine einfach anwendbare, flexibel einsetzbare und für die Analyse mehrerer Aufgaben geeignete Messmethode benötigt, die auch im Alltag Anwendung finden kann. Aus diesen Gründen wurden in der vorliegenden Arbeit IMU-Sensoren verwendet, die in zukünftigen Therapiestudien ebenfalls Anwendung finden könnten.

Zu berücksichtigen ist der in dieser Arbeit untersuchte Verwendungskontext der in der Bewegungsanalyse gewonnenen Marker. Es sollen digitalmotorische Marker identifiziert werden, welche einerseits als diagnostische Marker zwischen gesunden Kontrollprobanden und ataktischen Mutationstragenden unterscheiden können. Außerdem soll die Krankheitsschwere im Querschnitt durch die Marker dargestellt werden können. Eine längsschnittliche Untersuchung, welche zur letztlichen Validierung insbesondere der Änderungssensitivität der identifizierten digitalmotorischen Marker wichtig wäre, war dagegen noch nicht Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit.

1.4 Wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit

Im Hinblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten ist eine objektive Methode zur Überprüfung der Wirksamkeit dieser Therapieentwicklungen essenziell, um Veränderungen beziehungsweise Verbesserung der Ataxie-Symptome sensitiv erfassen zu können. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung wird die Gehfähigkeit stark eingeschränkt, weshalb die Beurteilung der Gehbewegung in späten Krankheitsphasen als Kriterium nicht geeignet ist. Daher sind Aufgaben der oberen Extremität zur Erfassung der Symptome notwendig. Außerdem sind diese

Aufgaben besonders alltagsrelevant im Hinblick auf die Selbstständigkeit der Betroffenen, da feinmotorische Funktionen ein essenzieller Teil der Selbstständigkeit eines Menschen sind.

Diese Arbeit stellt die Frage, ob mithilfe von tragbaren IMU-Sensoren bei der Durchführung von bestimmten Aufgaben Parameter der oberen Extremität berechnet werden können, die im Vergleich zu Kontrollpersonen für Ataxie-Erkrankte typische Veränderungen zeigen. Dafür wurden drei aus repetitiven Bewegungen bestehende Aufgaben ausgewählt, wobei der Nine-Hole-Peg-Test bereits zur klinischen Ataxie-Diagnostik genutzt wird, die Diadochokinese ein gängiges klinisches Ataxie-Zeichen ist und die Aufgabe „Suppe löffeln“ eine Alltagsaufgabe darstellen soll. Des Weiteren soll erforscht werden, ob diese Parameter im Querschnitt mit dem Krankheitsverlauf korrelieren. Außerdem soll untersucht werden, ob schon bei Probandinnen und Probanden in der präataktischen Phase Veränderungen der Bewegung der oberen Extremität beobachtet werden können.

2 Methode

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Studie mit drei Studiengruppen: ataktische Mutationstragende, präataktische Mutationstragende und einer gesunden Kontrollgruppe. Neben dem Hauptziel, sensitive und objektive Parameter zur Differenzierung der ataktischen Mutationstragenden von gesunden Kontrollen zu ermitteln, sollen die Parameter im besten Fall auch einen Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und präataktischen Mutationstragenden zeigen. Außerdem sollen die Parameter auch den Verlauf der Erkrankung im Querschnitt im Vergleich zum SARA-UL abbilden. In Hinblick auf die häufig kritisierte mangelnde Alltagsrelevanz von digital-motorischen Outcomes soll untersucht werden, ob die berechneten Parameter eine Repräsentation von Alltagsaufgaben durch die klinischen Aufgaben nachweisen können. Die Untersuchungen wurde unter der Projektnummer 824/2019BO2 von der Ethik-Kommission Tübingen genehmigt.

2.2 Auswahl der Aufgaben

Die Auswahl geeigneter Aufgaben für die obere Extremität erfolgte unter Berücksichtigung der Teilaufgaben der üblichen klinischen Score-Systeme (siehe Kapitel 1.2.2). Der Nine-Hole-Peg-Test ist ein häufig verwendeter Test für Ataxie-Diagnostik, bei dem neben der Genauigkeit auch die Zeit, in der die Bewegung ausgeführt wird, überprüft wird. Dabei wurden die Teilnehmenden angewiesen, nacheinander einzeln neun Stäbchen in Löcher auf einem vorgefertigten Steckbrett zu stecken und sobald alle Stäbchen stecken, die Stäbchen einzeln nacheinander wieder rauszuziehen. Der Aufbau ist in Abbildung 4A zu sehen. Wichtig ist dabei, dass die Bewegungen groß genug sind, um sie mit Sensoren an den Handgelenken detektieren zu können. Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass der Nine-Hole-Peg-Test sowohl mit der dominanten als auch mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt wird. Außerdem zeigte der Nine-Hole-Peg-Test in Studien eine hohe Sensitivität gegenüber subklinischen Veränderungen (Schmitz-Hubsch et al. 2010).

Schnelle, alternierende Handbewegungen, auch Diadochokinese genannt, ist ein Element aus dem SARA-Score, das sich mit einem Gyroskop an den Handgelenken gut aufnehmen lässt und schon in einigen Vergleichsstudien beurteilt wurde (Tran et al. 2020; Hohenfeld et al. 2019; Kashyap et al. 2020). Dabei wendet der Teilnehmende seine Hand schnellstmöglich auf seinem Oberschenkel. In der Bewertung des SARA-Scores zählen die Geschwindigkeit und die vom Untersucher subjektiv empfundene Unregelmäßigkeit der Bewegung. Durch die Bewegungssensoren sollte sich die Regelmäßigkeit objektivieren lassen.

Die dritte Aufgabe sollte eine alltagsrelevante Aufgabe sein, da sich Beeinträchtigungen im Alltag nur bedingt in den Aufgaben der Scores abbilden lassen. Um eine vergleichbare Bewegung zu den beiden oben genannten Aufgaben zu untersuchen, wurde die Bewegung beim Löffeln einer Flüssigkeit aus einem Gefäß mit anschließender Bewegung zum Mund ausgewählt. Hierbei handelt es sich wie bei den vorangegangenen Aufgaben um eine Tätigkeit, die repetitiv ist und Genauigkeit erfordert.

2.3 Durchführung und Untersuchungsbedingungen

Alle Untersuchungen von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden fanden im Bewegungslabor des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum zwischen Oktober 2020 und Januar 2022 statt. Einige gesunde Kontrollen wurden im häuslichen Umfeld aufgenommen. Die klinische Beurteilung mittels SARA erfolgte durch die Ärzte der Ataxie-Ambulanz Tübingen oder durch die im SARA geschulte Versuchsleitung. Ein beeinträchtigender Faktor war die Pflicht zum Tragen einer medizinischen Maske aufgrund der COVID19-Pandemie. Aus diesem Grund konnte bei der Löffel-Aufgabe nicht wie ursprünglich geplant und vergleichbar zur Alltagsbewegung Flüssigkeit mit dem Löffel in den Mund genommen werden. Der Löffel mit der Flüssigkeit wurde lediglich bis zur Maske und dann wieder zurück zur Schale geführt. Bei den Aufnahmen der gesunden Kontrollen wurde darauf geachtet, dass die Untersuchungsbedingungen denen der Mutationstragenden entsprach. Es wurden für alle Teilnehmenden die gleichen, zur Durchführung der Aufgaben notwendigen, Hilfsmittel verwendet. Bei der Auswertung der Bewegungsdaten der oberen Extremität war die

Händigkeit der Versuchspersonen zu beachten. Daher wurde die Händigkeit mithilfe einer Kurzform des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) erhoben (Veale 2014). Der Nine-Hole-Peg-Test wurde zunächst mit der dominanten Hand zwei Mal durchgeführt, dann zweimal mit der nicht-dominanten Hand. Die Diadochokinese-Aufgabe wurde analog zur Ausführung im SARA-Score nacheinander mit beiden Händen für den Zeitraum von 30 s aufgenommen, wobei die Drehung auf den Oberschenkeln der Versuchsperson erfolgte. Die Löffel-Aufgabe als Alltagsaufgabe wurde nur mit der dominanten Hand, also der Hand, mit der auch im Alltag die Aufgaben durchgeführt werden, ausgeführt. Hier wurden 10 Wiederholungen der Bewegung aufgenommen.

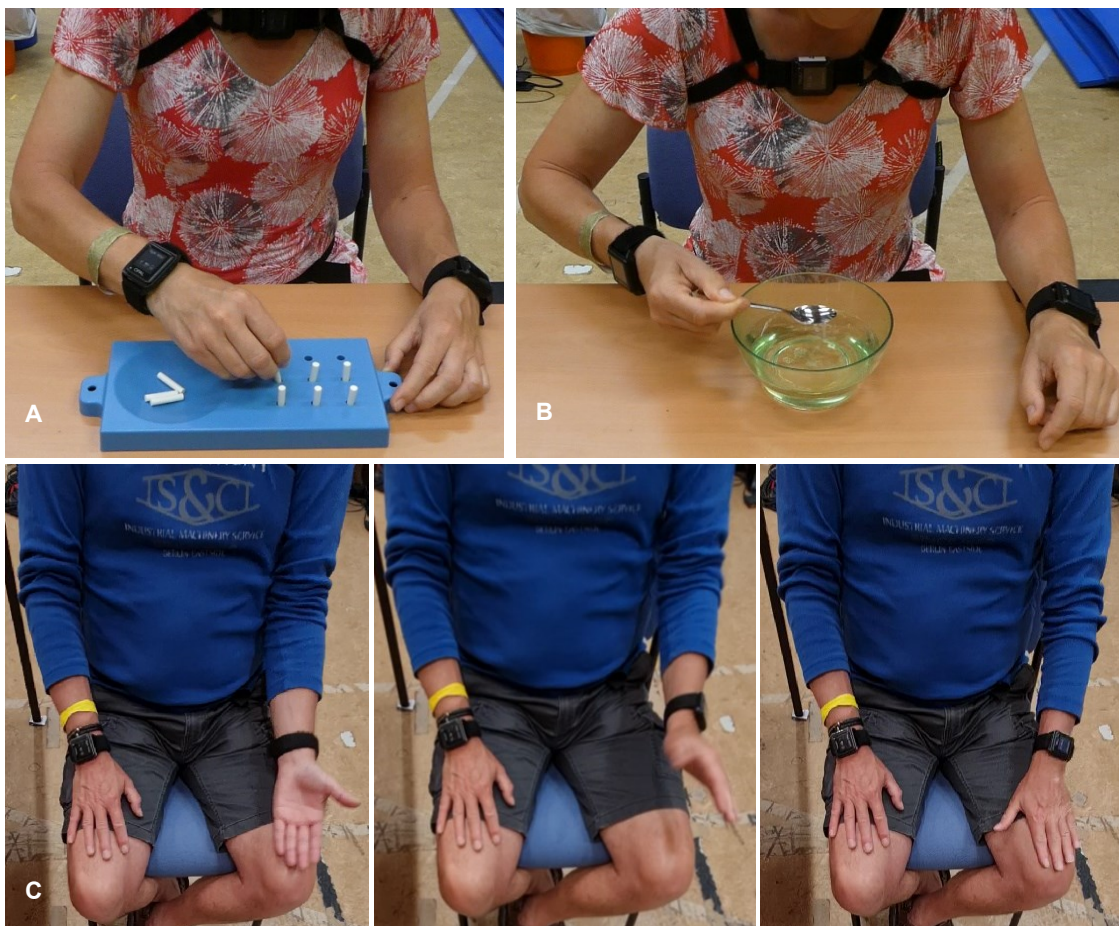


Abbildung 4: Durchführung der Aufgaben.
A: Nine-Hole-Peg-Test; B: Löffel-Aufgabe; C: Diadochokinese-Aufgabe mit der linken Hand.

2.4 Auswahl der Versuchspersonen

In dieser Arbeit wurden sowohl präataktische Mutationstragende als auch ataktische Mutationstragende eingeschlossen. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der eingeschlossenen Diagnosen. Um eine Korrelation mit dem Schweregrad der

Ataxie durchführen zu können, wurden unterschiedlich stark betroffene Testpersonen benötigt. Die Rekrutierung der Teilnehmenden erfolgte über die Ataxie-Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen von Oktober 2020 bis Januar 2022. Einschlusskriterien für diese Studie war neben der klinischen Diagnose einer Ataxie ein Alter von über 10 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung. Als Ausschlusskriterien galten Komorbiditäten oder extracerebelläre Symptome der zugrundeliegenden Ataxie, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten, sowie eine sekundäre Ursache der Ataxie (beispielsweise Schlaganfall, erworbene Ataxien). Die präataktischen Mutationstragenden wurden aus der bereits bestehenden PreAtaxia-Studie der Universität Tübingen rekrutiert. Einschlusskriterien für die PreAtaxia-Studie waren eine gesicherte SCA 1,2,3 oder 6 bei einem Elternteil, ein SARA-Score unter 6 sowie ein Alter von mindestens 16 Jahren (siehe Anhang, Seite 107). Zu den Ausschlusskriterien zählte eine genetisch nicht gesicherte Ataxie, neurologische, orthopädische oder ophthalmologische Begleiterkrankungen, die die Studie beeinflussen könnten und ein SARA-Score über 6 Punkten. Die Teilnehmenden der PreAtaxia-Studie hatten durch die Verwandtschaft ersten Grades zu einer Person mit autosomal-dominant vererbter Ataxie ein 50-prozentiges Risiko, selbst Mutationstragender zu sein. Bereits zu Beginn der bestehenden PreAtaxia-Studie erfolgte eine unabhängige genetische Untersuchung mittels Blutabnahme und entsprechende Zuteilung zur Gruppe der präataktischen Mutationstragenden oder Nicht-Mutationstragenden. Eine Befundmitteilung des an die Teilnehmenden erfolgte nicht, die Versuchsleitung war über die Gruppenzuteilung ebenfalls verblindet. Teilnehmende, die die Erkrankung nicht geerbt hatten, dienten als gesunde Kontrollen für diese Studie.

In Tabelle 1 finden sich die Eigenschaften der Teilnehmenden für den Nine-Hole-Peg-Test, die Diadochokinese-Aufgabe und die Löffel-Aufgabe. Tabelle 2 zeigt die absolute Häufigkeit der Diagnosen der ataktischen und präataktischen Mutationstragenden.

Nach Absolvieren des Nine-Hole-Peg-Tests wurde eine ataktische Mutationsträgerin aus der Studie ausgeschlossen, da sie mehr als 3 min für die Ausführung des Nine-Hole-Peg-Tests mit ihrer dominanten Hand benötigte.

Damit war eine genaue Bewegungsausführung, die für die Bewegungsanalyse Voraussetzung ist, nicht gegeben. In der Studie von Schmitz-Hübsch et al., in der der SCAFI etabliert wurde, betrug der Mittelwert für die Ausführung des Nine-Hole-Peg-Tests mit der dominanten Hand 47,2 s (Schmitz-Hübsch et al. 2008).

Die Verteilung des SARA-UL unter den Mutationstragenden ist für alle drei Aufgaben in Abbildung 5 dargestellt.

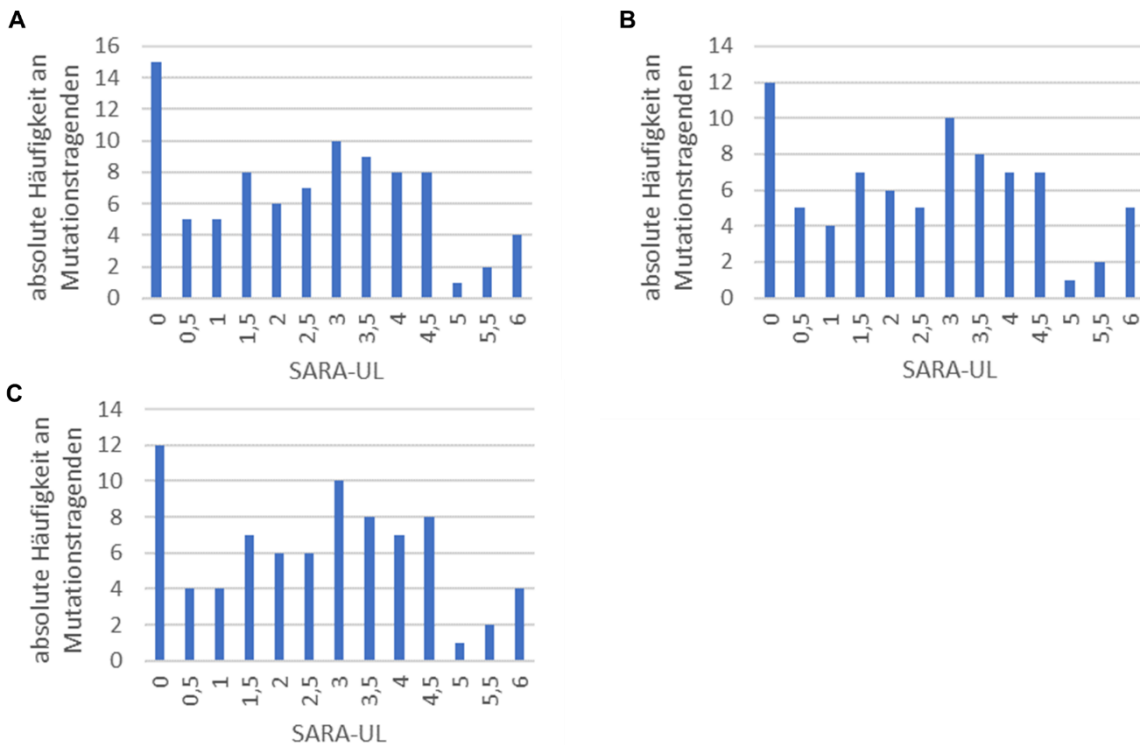


Abbildung 5: Verteilung des SARA-UL unter den ataktischen und präataktischen Mutationstragenden. A: Nine-Hole-Peg-Test, B: Diadochokinese-Aufgabe, C: Löffel-Aufgabe.

Tabelle 1: Eigenschaften der Versuchsteilnehmenden der Aufgaben Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe. ATX = ataktische Mutationstragende, PRE = präataktische Mutationstragende, HC = gesunde Kontrollen.

	ATX	PRE	HC
Nine-Hole-Peg-Test			
Anzahl	71	17	33
Durchschnittsalter in Jahren	52,75	39,24	40,73
durchschnittlicher SARA	11,66	1,03	
durchschnittlicher SARA-UL	3,08	0,56	
Geschlecht			
männlich	29	6	17
weiblich	42	11	16
Händigkeit			
rechtshändig	68	15	32
linkshändig	3	2	1
Diadochokinese-Aufgabe			
Anzahl	65	14	32
Durchschnittsalter in Jahren	53,03	39,64	45,3
durchschnittlicher SARA	11,8	1,07	
durchschnittlicher SARA-UL	3,15	0,53	
Geschlecht			
männlich	25	4	18
weiblich	40	10	14
Händigkeit			
rechtshändig	62	13	32
linkshändig	3	1	0
Löffel-Aufgabe			
Anzahl	66	13	20
Durchschnittsalter in Jahren	52,67	39,92	44,5
durchschnittlicher SARA	11,69	1,12	
durchschnittlicher SARA-UL	3,12	0,54	
Geschlecht			
männlich	26	4	12
weiblich	40	9	8
Händigkeit			
rechtshändig	63	12	20
linkshändig	3	1	0

Tabelle 2: Absolute Häufigkeit der Diagnosen der ataktischen und präataktischen Mutationstragenden. SCA = spinocerebelläre Ataxie, IOSCA = infantile spinocerebelläre Ataxie, ADCA = autosomal dominant cerebellar ataxia, ARCA = autosomal recessive cerebellar ataxia, CACNA1A-Ataxie = Ataxie durch Mutation im CACNA1A-Gen, PNPLA6 = Ataxie durch homozygote PNPLA6-Mutation, POLG-Ataxie = Ataxie mit Mutation der Polymerase γ , RFC1 = Zerebelläre Ataxie, Neuropathie, vestibuläre Areflexie Syndrom, COQ8A = Ataxie durch Defekt in Q10-Coenzym-Synthese, AOA2 = Ataxia with oculomotor apraxia Typ 2.

Diagnose	Absolute Anzahl an ataktische und präataktische Mutationstragenden, die an den Aufgaben teilgenommen haben		
	Nine-Hole-Peg-Test	Diadochokinese-Aufgabe	Löffel-Aufgabe
SCA1	8	7	7
SCA2	7	5	6
SCA3	22	17	18
SCA5	1	1	1
SCA6	8	8	6
SCA7	2	2	2
SCA8	1	1	1
SCA10	1	1	1
SCA17	2	2	2
SCA21	1	1	1
SCA28	2	2	2
IOSCA	6	7	6
ADCA	3	3	4
ARCA	2	2	2
Friedreich Ataxie	1	1	1
CACNA1A-Ataxie	1	1	1
PNPLA6	2	2	2
POLG-Ataxie	1	1	1
RFC1	4	4	4
COQ8A	1	1	1
AOA2	1	1	1
Afferente Ataxie	1	1	1
Spastische Ataxie	1	1	1
Keine endgültige genetische Diagnose zum Untersuchungszeitpunkt vorhanden	8	7	7

2.5 Messmethodik

Zur Aufnahme der Bewegungen wurden tragbare Opal-Beschleunigungssensoren der Firma APDM, Inc., Portland, US. benutzt. Diese wurden an beiden Handgelenken und auf dem Brustbein auf Höhe des Angulus Sterni mithilfe von Gurten befestigt. Sie wurden so angebracht, dass die Seite des Anschlusses der Sensoren nach unten zeigt (siehe Abbildung 3). Die Sensoren wurden vor Beginn der Messung miteinander und mit dem Access point synchronisiert. Über den Access point wurden die Daten kabellos direkt an die Aufnahmesoftware MobilityLab des Herstellers APDM (APDM, Inc., Portland, US) übertragen und die Rohdaten als h5-Datei gespeichert.

Jeder der Sensoren ist eine Inertial Measurement Unit (IMU) und enthielt damit jeweils für alle 3 Dimensionen des Raums Accelerometer, Gyroskop und ein Magnetometer (Faisal 2019). Das Accelerometer nahm die Beschleunigung auf, hierbei ist zu beachten, dass die z-Achse in Ruhe einen Wert um ca. 10 m/s^2 aufwies (siehe Abbildung 7A). Die Ursache dafür war die Erdbeschleunigung von $9,81 \text{ m/s}^2$, die in Richtung des Erdmittelpunkts, also entgegen der Richtung der z-Achse, gerichtet war. Das Gyroskop nahm den Drehwinkel der Bewegung auf. Eine Rotation um die x-Achse wird als Rollen bezeichnet, Nicken ist die Rotation um die y-Achse, Gieren ist die Bezeichnung für eine Rotation um die z-Achse. Die Sensoren wurden auf eine Sample Rate von 128 Hz konfiguriert, somit können 128 Messpunkte pro Sekunde aufgenommen werden.

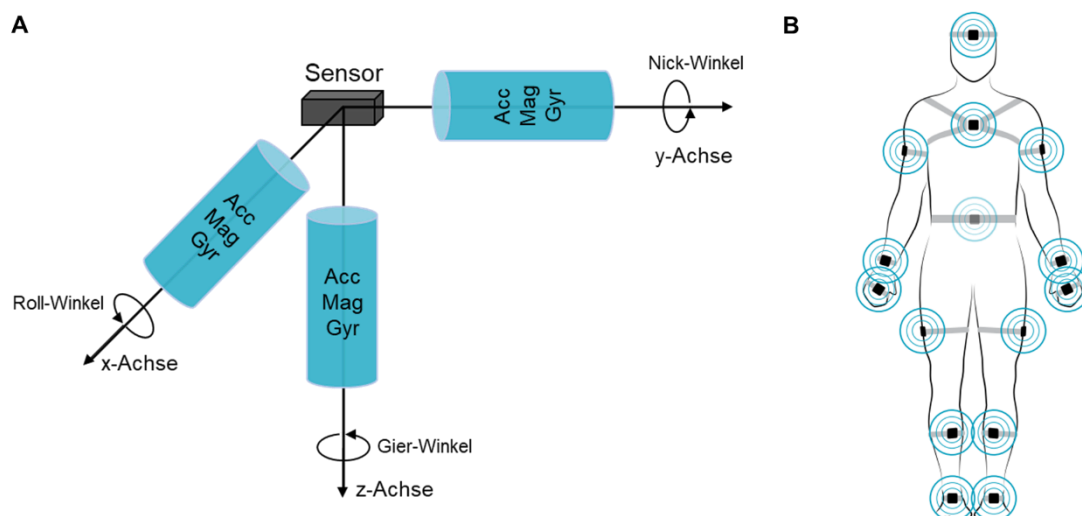


Abbildung 6: Funktionsweise und Anordnung der IMU-Sensoren.

A: Freiheitsgrade der Sensoren, Acc: Accelerometer, Mag: Magnetometer, Gyr: Gyroskop.

B: Mögliche Anordnung der Sensoren laut Hersteller APDM,

Quelle: <https://share.apdm.com/documentation/MoveoExplorerUserGuide.pdf>; letzter Zugriff 16.10.24.

Parallel zu den Aufnahmen mittels Bewegungssensoren wurden die Bewegungsaufgaben mit Video aufgenommen, um im Nachhinein Auffälligkeiten in den Messwerten nachzuvollziehen und gegebenenfalls Probanden oder Probandinnen ausschließen zu können.

2.6 Datenanalyse

MobilityLab, die Software des Herstellers der Opal-Bewegungssensoren, bietet eine erste Analyse der Rohdaten an. Für die untere Extremität eignet sich hier die Sway-Analyse, die Haltungsschwankungen analysiert. Diese erwies sich für diese Arbeit jedoch als unzureichend für die feinmotorischen Aufgaben der oberen Extremität.

Die weitere Auswertung der Daten wurde mit Matlab R2021a vorgenommen. Dabei wurden nur die Rohdaten der Handsensoren genutzt, je nachdem, welche Hand die Bewegung ausführte.

In Abbildung 7A sind die Rohdaten einer gesunden Testperson beim Nine-Hole-Peg-Test gezeigt. Vor Beginn der Aufgabe wurden die Teilnehmenden aufgefordert, einmal zu klatschen, um die Bewegungsaufnahme mit der Kameraaufnahme zu synchronisieren. Dies entspricht dem hohen Ausschlag innerhalb der ersten 1000 Messpunkte. Das Klatschen und die Aufnahme vor dem Klatschen wurden in der weiteren Verarbeitung der Rohdaten rausgeschnitten.

Für alle Berechnungen wurden beim Nine-Hole-Peg-Test die Beschleunigungsrohdaten verwendet, da der größte Teil der Bewegung in y- und z-Achse der Beschleunigung verläuft. Außerdem wurde die zweite Durchführung der Aufgabe zur Analyse verwendet.

Die Aufgabe des Nine-Hole-Peg-Tests teilt sich in zwei Abschnitte: das Reinstecken der Stäbchen und das Rausziehen der Stäbchen. Diese beiden Abschnitte zu trennen, war insbesondere bei ataktischen Mutationstragenden erschwert (siehe Rohdaten eines ataktischen Mutationstragenden in Abbildung 7C). Daher wurde während der Bewegungsaufnahme manuell eine Annotation genau zu dem Zeitpunkt, an dem das erste Stäbchen zum Rausziehen berührt

wird, hinzugefügt. Diese wurde mit den Rohdaten gespeichert. Bei der Datenanalyse konnte so der Zeitpunkt ausgelesen werden. Bei Aufnahmen, bei denen diese Annotation fehlte, wurde der Zeitpunkt mithilfe der Rohdaten und Videos ermittelt.

Bei der Diadochokinese-Aufgabe wurden als Grundlage der Berechnungen die Gyroskop-Rohdaten genutzt. Durch die Drehung der Hand bei dieser Aufgabe ist das Gyroskop am geeignetsten, die Bewegung aufzunehmen. In den Rohdaten ist zu sehen, dass der Hauptausschlag hier in Richtung x-Koordinate verläuft.

Für die Löffel-Aufgabe wurden die Beschleunigungsrohdaten verwendet, die Hauptbewegungsrichtung ist hier die z-Achse, also das Heben und Senken des Löffels.

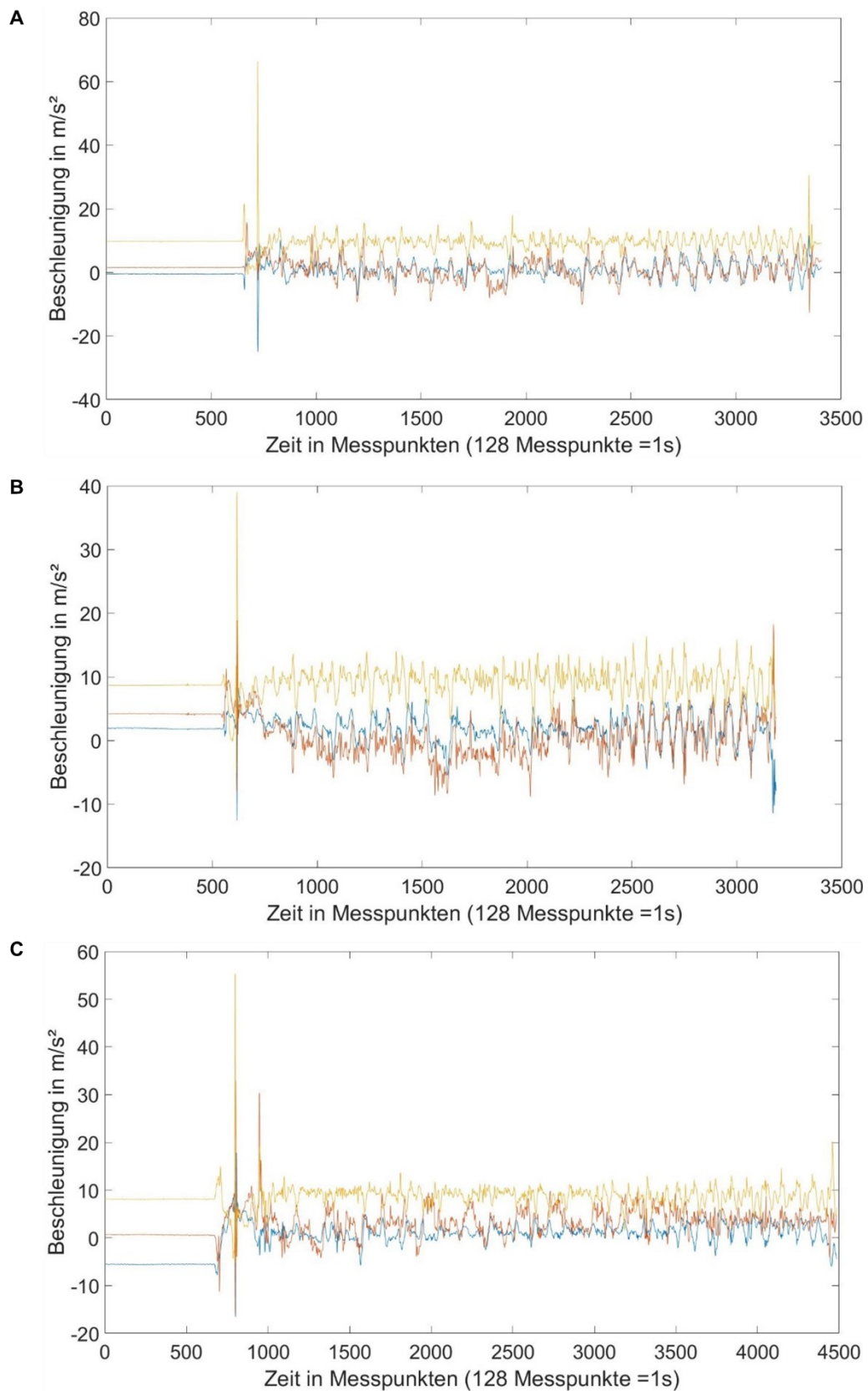


Abbildung 7: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand beim Nine-Hole-Peg-Test. A: gesunde Versuchsperson, B: präataktische Versuchsperson mit Mutationsnachweis (SARA-UL=0,5), C: Versuchsperson mit Ataxie (SARA-UL=3)
 blau: x-Koordinate, rot: y-Koordinate, gelb: z-Koordinate, x-Achse: Messpunkt (128 Messpunkte je Sekunde), y-Achse: Beschleunigung in m/s^2 .

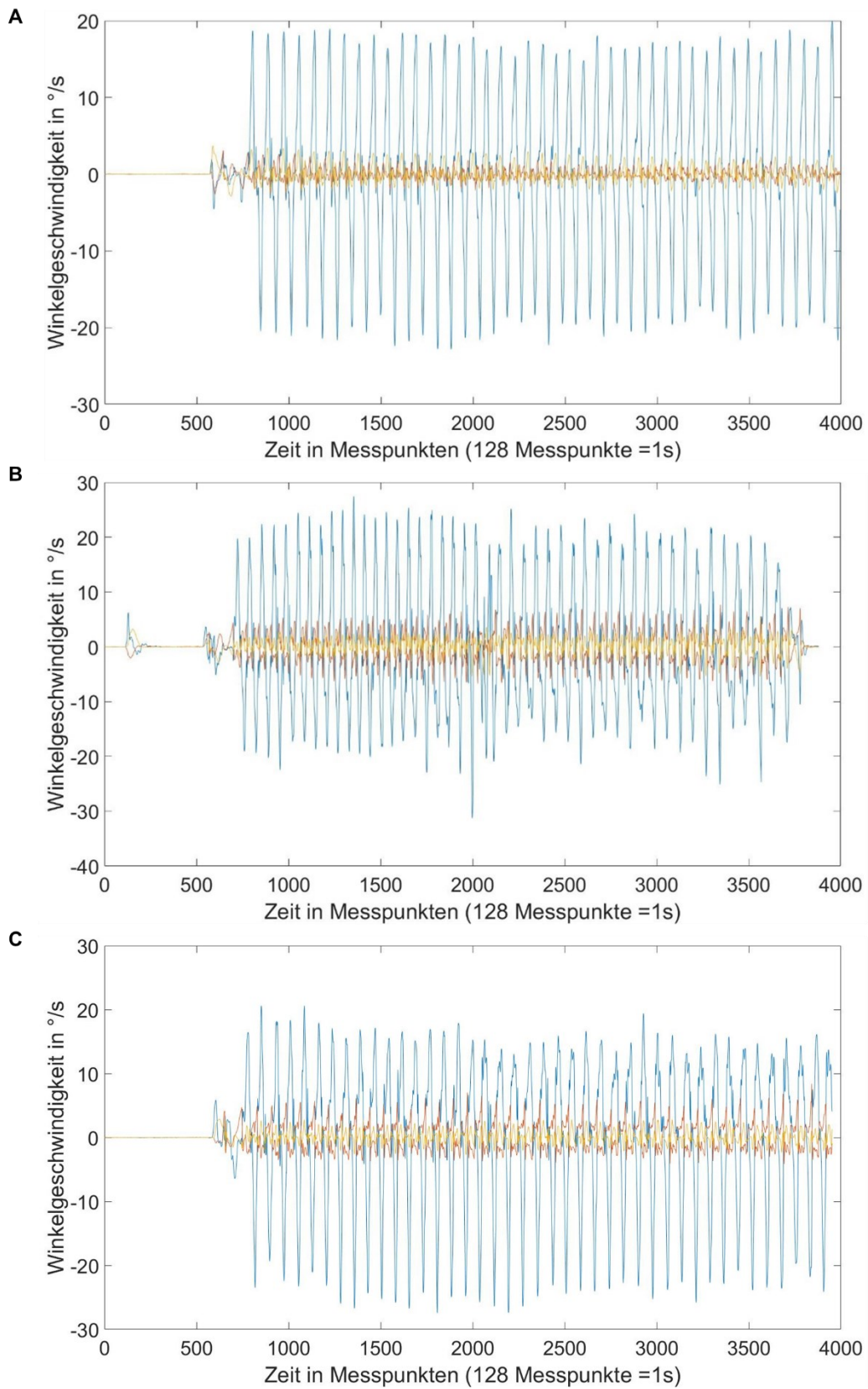


Abbildung 8: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand bei der Diadochokinese-Aufgabe. A: gesunde Versuchsperson. B: präataktische Versuchsperson mit Mutationsnachweis (SARA-UL=0,5), C: Versuchsperson mit Ataxie (SARA-UL=3) blau: x-Koordinate, rot: y-Koordinate, gelb: z-Koordinate, x-Achse: Messpunkt (128 Messpunkte je Sekunde), y-Achse: Winkelgeschwindigkeit in $^{\circ}/s$.

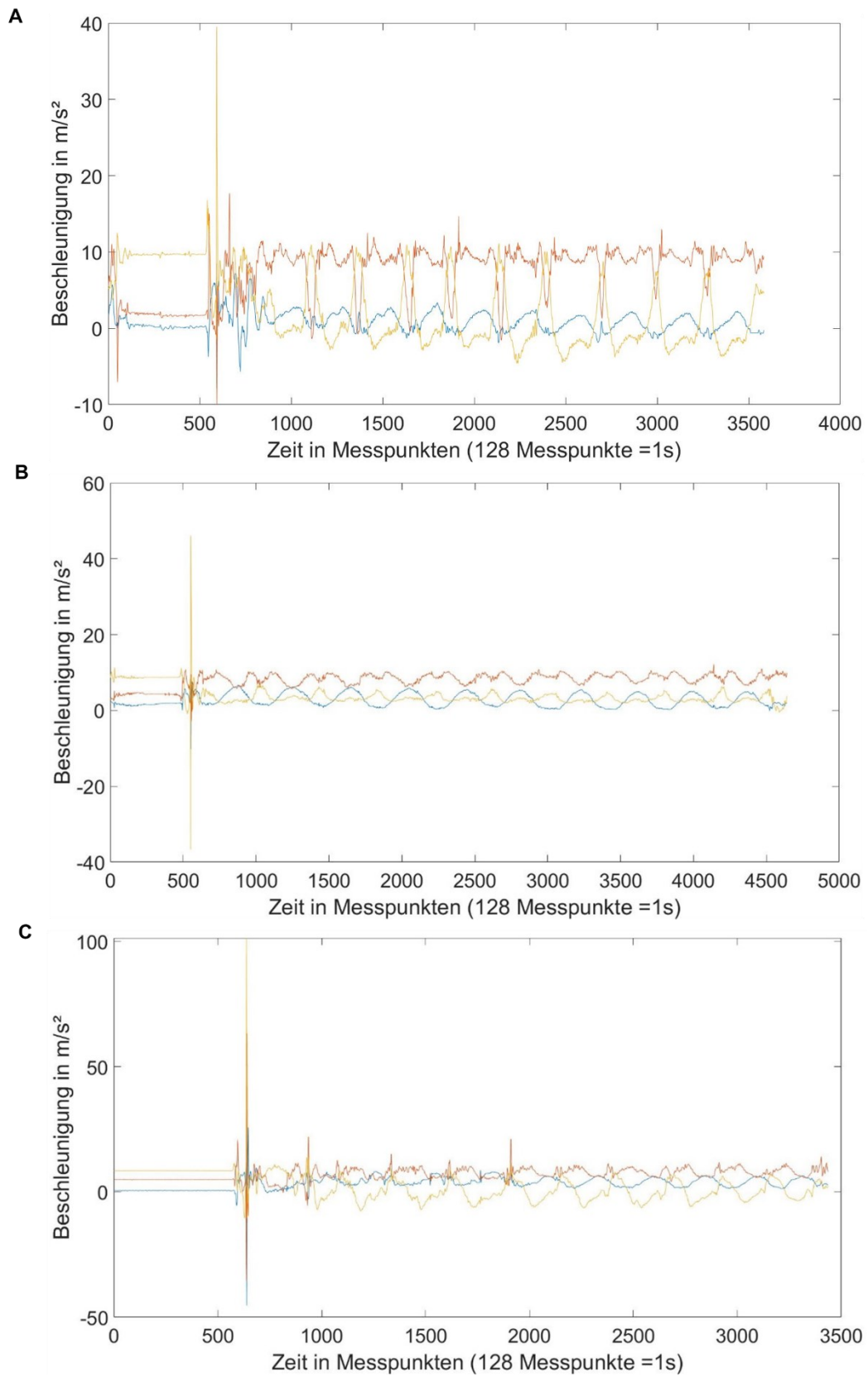


Abbildung 9: Exemplarische Rohdaten der dominanten Hand bei der Löffel-Aufgabe.
 A: gesunde Versuchsperson, B: präataktische Versuchsperson mit Mutationsnachweis (SARA-UL=0,5), C: Versuchsperson mit Ataxie (SARA-UL=3)
 blau: x-Koordinate, rot: y-Koordinate, gelb: z-Koordinate, x-Achse: Messpunkt (128 Messpunkte je Sekunde), y-Achse: Beschleunigung in m/s^2 .

Aus den Rohdaten der Messungen wurden drei Parameter, die Ruckhaftigkeit (Jerkiness), die Hauptfrequenz und das Energieverhältnis, errechnet. In Bezug auf die STAR-Domänen nach Tran et al. (Tran et al. 2020), siehe Kapitel 1.2.1, kann die Hauptfrequenz die Geschwindigkeit, mit der die Bewegungen durchgeführt werden und die Jerkiness sowie das Energieverhältnis die Stabilität der Bewegung darstellen. Die Jerkiness (Ruckhaftigkeit) wurde aus dem Ruck errechnet, der mathematisch die erste Ableitung der Beschleunigung ist. Zur Berechnung wurden folgende Formeln verwendet

$$(1) \text{ jerk} = \frac{da}{dt} ,$$

$$(2) \text{ jerkiness} = \frac{1}{t_{stop} - t_{start}} \cdot \int_{t_{start}}^{t_{stop}} \left(\left(\frac{da_x}{dt} \right)^2 + \left(\frac{da_y}{dt} \right)^2 + \left(\frac{da_z}{dt} \right)^2 \right) dt .$$

(modifiziert nach Flash and Hogan 1985)

Zur Normalisierung der Jerkiness wurde die Strecke, die zurückgelegt wird, benötigt. Da beim Nine-Hole-Peg-Test die Mitte der Stäbchenaufbewahrung und das mittlere Steckloch 13 cm voneinander entfernt sind und diese Strecke zwei Mal für jedes der 9 Stäbchen ausgeführt wird, beträgt die Strecke für das Herausziehen oder das Hereinstecken 2340 mm. Mit der so errechneten Strecke und der Zeit des Bewegungsabschnittes konnte die Jerkiness nach folgender Formel normalisiert werden

$$(3) \text{ jerkiness} = \sqrt{\frac{\text{duration}^5}{2 \cdot \text{distance}^2}} \cdot \int_{t_{start}}^{t_{stop}} \left(\frac{da_x}{dt} \right)^2 dt .$$

(modifiziert nach Yan et al. 2000)

Da bei der Diadochokinese-Aufgabe und bei der Löffel-Aufgabe keine Strecke angegeben werden konnte beziehungsweise nicht standardisiert für alle Versuchspersonen von der gleichen Strecke ausgegangen werden konnte, war hier eine Normalisierung nicht möglich. Die Berechnung der Jerkiness erfolgte daher nach Formel (2).

Die Hauptfrequenz ist die dominante Frequenz, mit der die repetitive Bewegung pro Sekunde ausgeführt wurde. Sie wurde mithilfe der Fourier-Transformation analysiert. Die Fast Fourier-Transformation, eine Abwandlung der diskreten Fourier-Transformation, zerlegt die Bewegungsaufnahme in die dominanten

Frequenzen des Signals und gibt gleichzeitig die Energie der Frequenzen an. Die Hauptfrequenz des Signals ist die Frequenz mit der höchsten Energie, alle anderen Frequenzen sind Nebenfrequenzen. Aus dieser Berechnung kann weiterhin das Energieverhältnis der Frequenzen berechnet werden.

Das Energieverhältnis gibt Aufschluss darüber, ob die Frequenz der Bewegung von der Versuchsperson stabil gehalten wird. Es ergibt sich aus dem Quotienten der Energie der Hauptfrequenz durch die Energie aller Nebenfrequenzen

$$(4) \text{ Energieverhältnis} = \frac{\text{Energie der Hauptfrequenz}}{\sum \text{Energie der Nebenfrequenzen}} \cdot$$

(modifiziert nach Shmilovitz 2005)

Der Nine-Hole-Peg-Test und die Diadochokinese-Aufgabe wurden sowohl mit der dominanten als auch mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die Auswertung erfolgte daher unterteilt in die dominante und nicht-dominante Hand. Für linkshändige Versuchspersonen wurde die Ausführung mit der linken Hand unter dominanter Hand verzeichnet, die Ausführung mit der rechten Hand unter nicht-dominanter Hand. Für rechtshändige Versuchspersonen erfolgte die Zuteilung analog. Auch die Korrelation mit dem SARA-UL erfolgte getrennt für die dominante und die nicht-dominante Hand. Wie bereits unter 2.3 erläutert, erfolgte die Löffel-Aufgabe aufgrund der Alltagsrelevanz nur mit der dominanten Hand.

Des Weiteren wurde eine Korrelation mit dem EDO durchgeführt (siehe Kapitel 1.1.2). Dabei wurden die berechneten Parameter mit den EDOs von präataktischen und ataktischen Mutationstragenden korreliert. Insgesamt war bei neun präataktischen und acht ataktischen Teilnehmenden, die den Nine-Hole-Peg-Test absolvierten, sieben präataktischen und sieben ataktischen Versuchspersonen, die die Diadochokinese-Aufgabe absolvierten, sowie sieben präataktischen und sechs ataktischen Teilnehmenden, die die Löffel-Aufgabe absolvierten, der EDO aus den Genanalysen zum Zeitpunkt der Bewegungsaufnahmen bereits berechnet worden. Für die Korrelationen wurden nur die Probandinnen und Probanden betrachtet, bei denen der EDO in den

nächsten zehn Jahren erreicht wird beziehungsweise vor zehn Jahren erreicht wurde.

2.7 Statistische Methode

Auch die statistische Auswertung erfolgt mit Matlab R2021a. Da man bei den Bewegungsparametern nicht von einer Normalverteilung ausgehen konnte und es sich beim Vergleich der ataktischen Mutationstragenden, präataktischen Mutationstragenden und Kontroll-Stichproben um voneinander unabhängige Stichproben handelte, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Nachdem in diesem für das Signifikanzniveau $p = 5\%$ signifikante Gruppenunterschiede festgestellt wurde, kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Da mehrfach getestet wurde, für drei Parameter bei zwei Gruppenunterschieden, wurde eine Bonferroni-Korrektur mit $0,05/6 = 0,0083$ durchgeführt. Die Effektstärke wurde mithilfe von Cliff's Delta überprüft.

Die Korrelation der berechneten Parameter für die ataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL erfolgte nach dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten. Des Weiteren erfolgte eine lineare Korrelation der Parameter mit der Zeit bis zum EDO. Außerdem wurden dieselben Parameter bei den verschiedenen Aufgaben untereinander linear korreliert.

3 Ergebnisse

3.1 Nine-Hole-Peg-Test

3.1.1 Reinstecken der Stäbchen

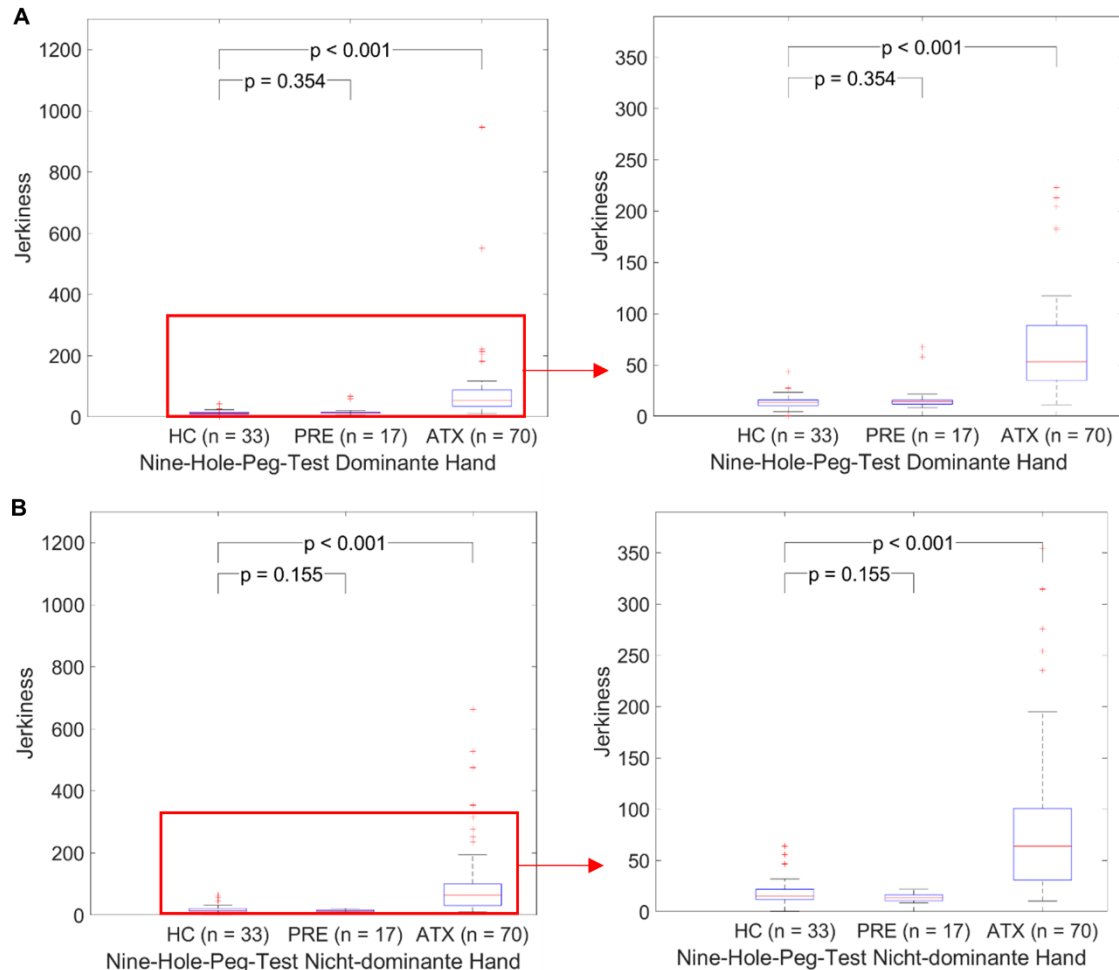


Abbildung 10: Jerkiness beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.

A: dominante Hand, B: nicht-dominante Hand.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Zunächst wurde das Reinstecken der Stäbchen beim Nine-Hole-Peg-Test betrachtet (siehe Abbildung 10). Dabei zeigte sich bei der Jerkiness einen Gruppenunterschied von $p < 0,001$ zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden bei der Durchführung mit der dominanten (Abbildung 10A) und der nicht-dominanten Hand (Abbildung 10B). Der p-Wert beträgt somit weniger als das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau von 0,0083. Bei den ataktischen Mutationstragenden konnte eine höhere Jerkiness als bei den anderen beiden Gruppen beobachtet werden. Die Effektstärke Cliff's Delta in Tabelle 3 zeigte einen großen Effekt von -0,871 bei der dominanten und

-0,777 bei der nicht-dominanten hand bei der Jerkiness zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunder Kontrollgruppe. Zwischen den präataktischen Mutationstragenden und der gesunden Kontrollgruppe betrug $p = 0,354$ bei der dominanten Hand und $p = 0,155$ bei der nicht-dominanten Hand. Cliff's Delta betrug hier bei der dominanten Hand -0,165 und bei der nicht-dominanten Hand 0,252. Damit zeigte sich ein kleiner Effekt $> 0,1$.

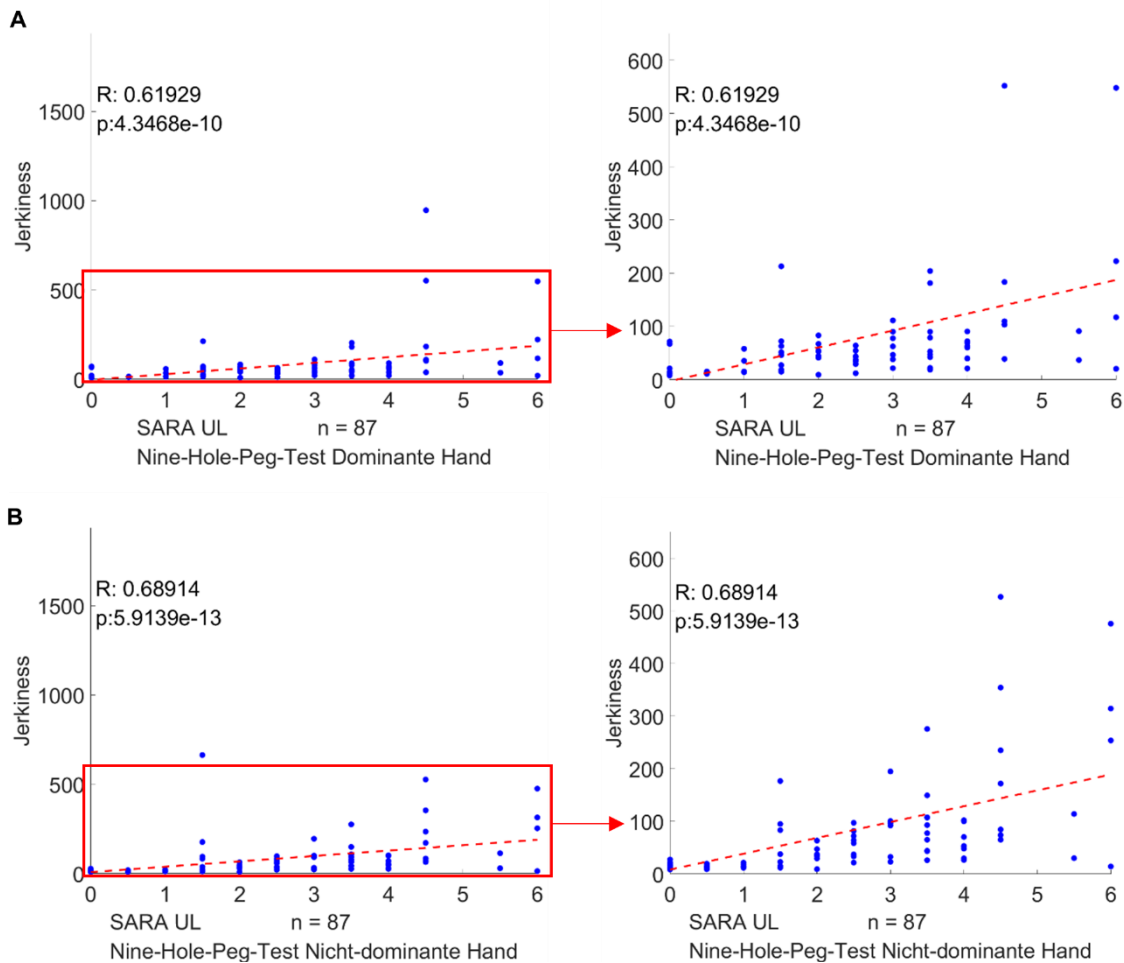


Abbildung 11: Korrelation der Jerkiness von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.
A: dominante Hand, B: nicht-dominante Hand.

Zur Abbildung der Krankheitsschwere durch die berechneten Parameter wurden diese bei präataktischen und ataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL korreliert.

Die Jerkiness der Mutationstragenden wurde in der Abbildung 11 mit dem SARA-UL korreliert. Hierbei konnte ein R-Wert von 0,62 bei $p = 4,3 \cdot 10^{-10}$ für die dominante Hand (Abbildung 11A) gezeigt werden. Für die nicht-dominante Hand betrug $R = 0,69$ und $p = 5,9 \cdot 10^{-13}$ (Abbildung 11B).

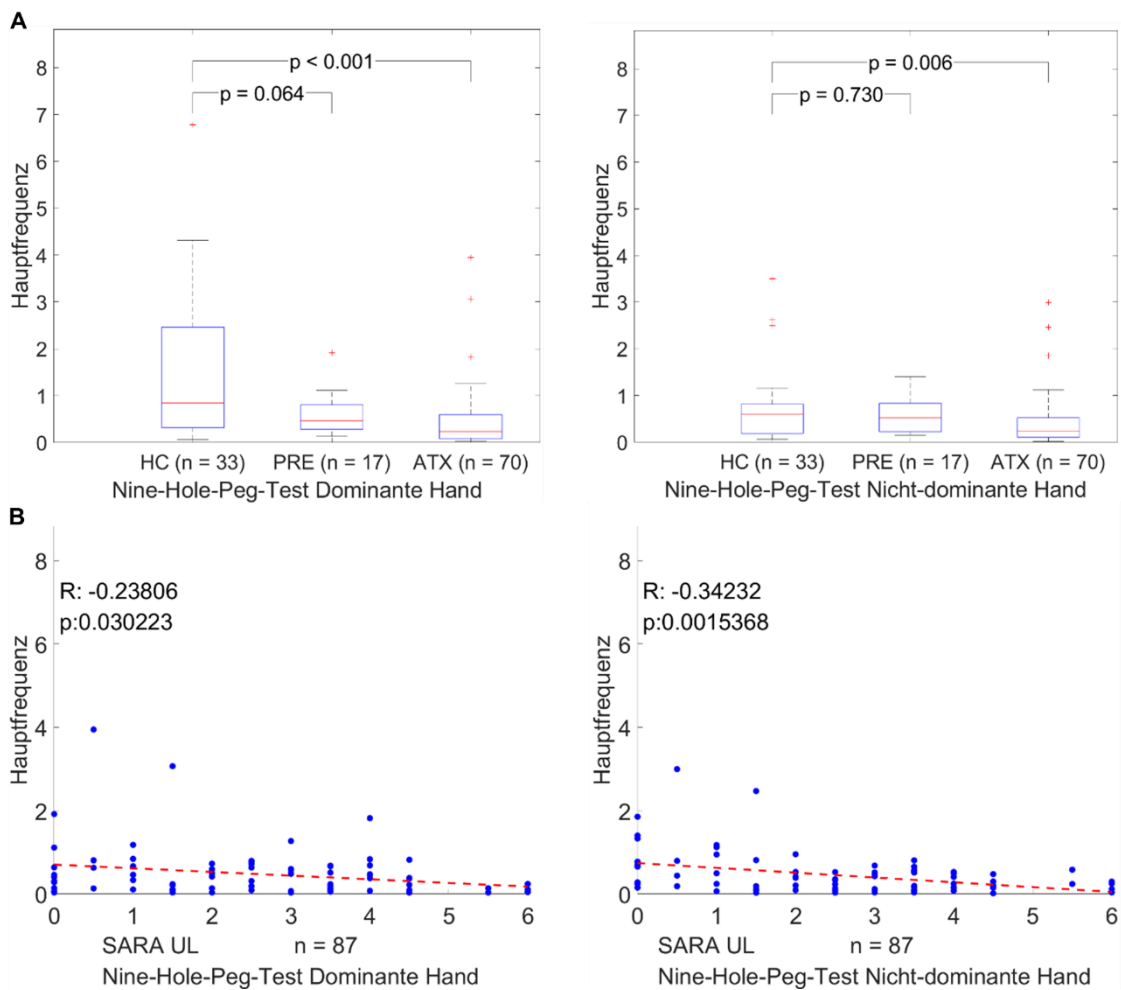


Abbildung 12: Hauptfrequenz in 1/sek beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.
 A: Gruppenunterschiede, B: Korrelation der Hauptfrequenz der ataktischen und der präataktischen Mutationstragenden mit SARA-UL.
 HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Die Untersuchung der Hauptfrequenz in Abbildung 12 zeigte bei der dominanten Hand einen Unterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden von $p < 0,001$, zwischen präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen von $p = 0,064$. Beim Gruppenunterschied zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen betrug die Effektstärke Cliff's Delta 0,529, bei den präataktischen Mutationstragenden und den gesunden Kontrollen zeigte sich mit 0,328 ein mittlerer Effekt. Bei der nicht-dominanten Hand betrug $p = 0,006$ zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen bei einem mittleren Effekt von Cliff's Delta = 0,349. Zwischen gesunden Kontrollen und präataktischen Mutationstragenden betrug $p = 0,73$, Cliff's Delta betrug hier 0,063 und zeigte damit keinen Effekt. Das korrigierte Signifikanzniveau von 0,0083 konnte auf beiden Händen nur beim

Gruppenunterschied von ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen erreicht werden. Die Korrelation mit dem SARA-UL ergab für die dominante Hand $R = -0,24$ und $p = 0,03$. Für die nicht-dominante Hand konnte ein R-Wert von $-0,34$ bei $p = 0,0015$ gezeigt werden.

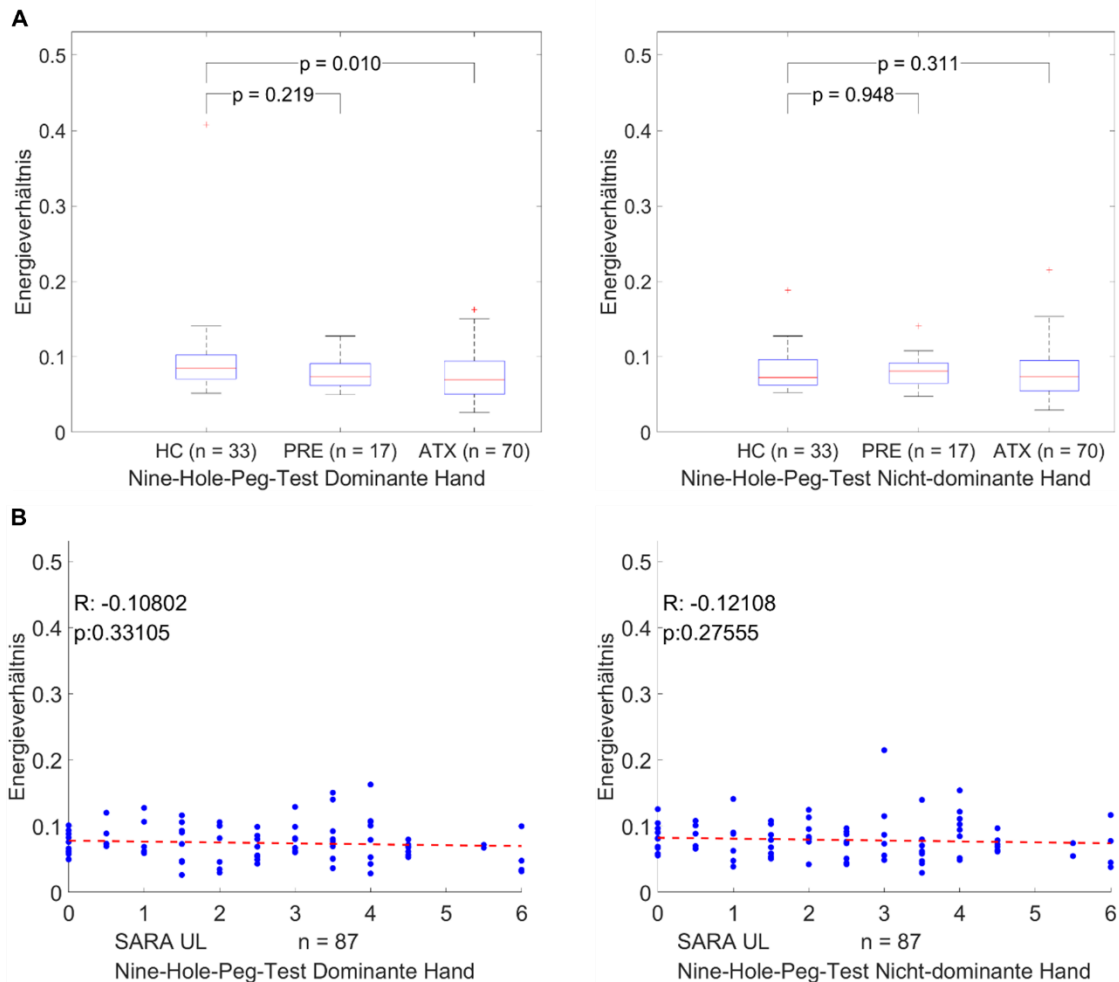


Abbildung 13: Energieverhältnis beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen.

A: Gruppenunterschiede, B: Korrelation des Energieverhältnisses von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Beim Energieverhältnis, dargestellt in Abbildung 13, ließ sich bei der dominanten Hand zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen ein p-Wert von 0,01 beobachten, Cliffs Delta betrug hier 0,325. Zwischen den präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen betrug $p = 0,22$, Cliffs Delta zeigte 0,218. Bei der nicht-dominanten Hand zeigte sich zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen ein p-Wert von 0,311 und ein kleiner Effekt von 0,128. Zwischen gesunden Kontrollen und

präataktischen Mutationstragenden betrug $p = 0,95$. Die Effektstärke Cliff's Delta zeigte mit $-0,013$ keinen Effekt. Keiner der p -Werte war geringer als das Signifikanzniveau der Bonferroni-Korrektur. Die Korrelation des Energieverhältnisses mit dem SARA-UL zeigte bei der dominanten Hand einen R -Wert von $-0,11$ bei $p = 0,33$, bei der nicht-dominanten Hand betrug $R = -0,12$ und $p = 0,28$.

Tabelle 3: Effektstärke Cliff's Delta beim Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken der Stäbchen. HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

		HC und PRE	HC und ATX
Jerkiness	Dominante Hand	-0,165	-0,871
	Nicht-dominante Hand	0,252	-0,777
Hauptfrequenz	Dominante Hand	0,328	0,529
	Nicht-dominante Hand	0,063	0,349
Energieverhältnis	Dominante Hand	0,218	0,325
	Nicht-dominante Hand	-0,013	0,128

Zusammenfassung:

Für die Parameter Jerkiness und Hauptfrequenz konnte für die dominante und für die nicht-dominante Hand ein Gruppenunterschied von $p < 0,05$ zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden festgestellt werden. Beim Energieverhältnis konnte dieser Gruppenunterschied nur für die dominante Hand beobachtet werden. Zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden konnte kein signifikanter Gruppenunterschied beschrieben werden. Nur die Jerkiness korrelierte mit dem SARA-UL mit $|R| > 0,6$ und $p < 0,05$ bei beiden Händen. Für die Hauptfrequenz und Energieverhältnis lag der R -Wert bei $< 0,35$ für beide Seiten.

3.1.2 Rausziehen der Stäbchen

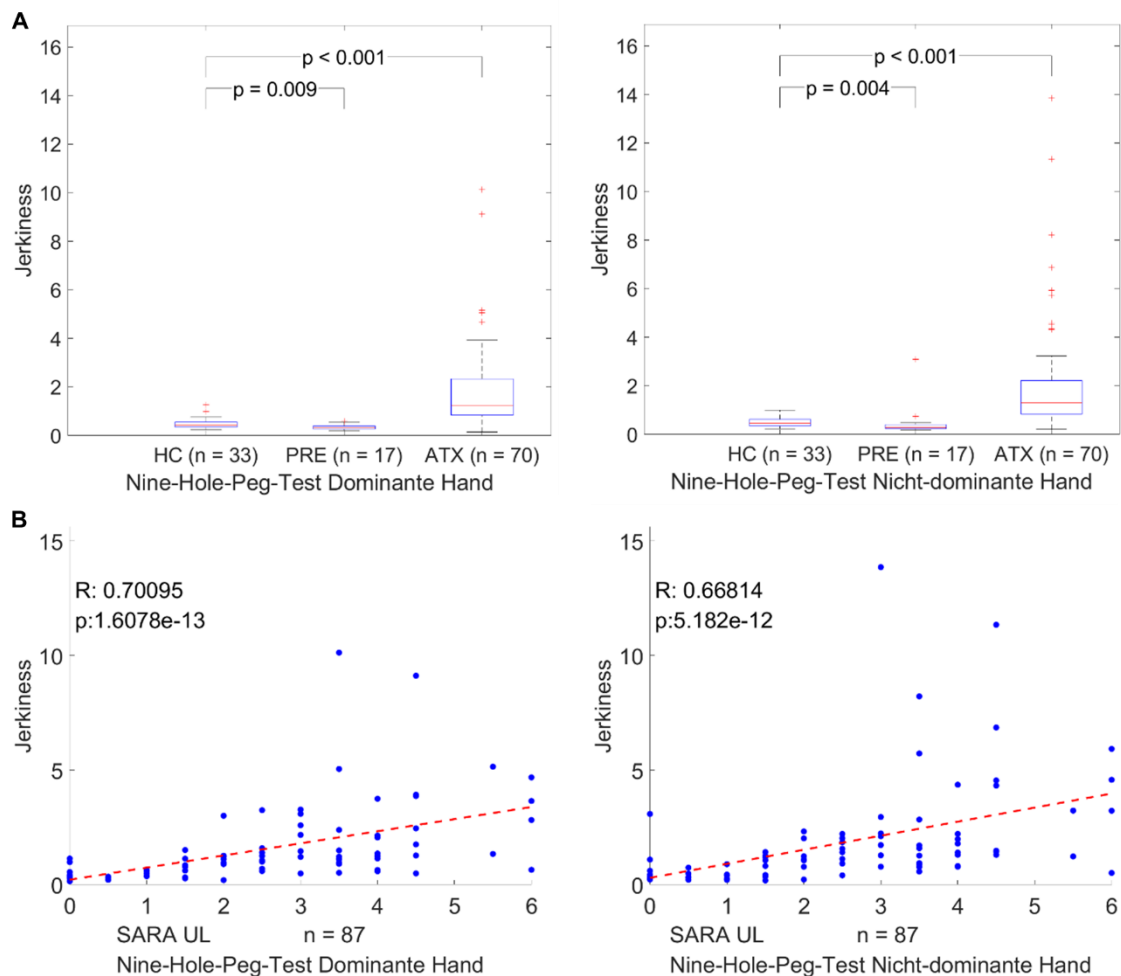


Abbildung 14: Jerkiness beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Jerkiness von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Beim Rausziehen der Stäbchen wurden die gleichen Parameter wie beim Reinstecken untersucht. Bei der Jerkiness der dominanten und der nicht-dominanten Hand, dargestellt in Abbildung 14, betrug der p-Wert im Gruppenunterschied zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen weniger als 0,001. Cliff's Delta betrug bei der dominanten Hand -0,781, bei der nicht-dominanten Hand -0,754 (siehe Tabelle 4). Zwischen der Kontrollgruppe und den präataktischen Mutationstragenden zeigte der p-Wert bei der dominanten Hand 0,009, die Effektstärke betrug 0,461. Bei der nicht dominanten Hand zeigte sich p = 0,004 und Cliff's Delta 0,503. Nur der p-Wert des Gruppenunterschieds zwischen präataktischen Mutationstragenden und gesunder Kontrollgruppe der dominanten Hand lag über dem Bonferroni-

korrigierten Signifikanzniveau von 0,0083, alle anderen p-Werte waren geringer als das korrigierte Signifikanzniveau.

Aus den Ergebnissen war zu erkennen, dass die Jerkiness bei beiden Händen am geringsten bei präataktischen Mutationstragenden und am höchsten bei ataktischen Mutationstragenden war. Die gesunde Kontrollgruppe lag zwischen den beiden Studiengruppen.

Korrelierte man die Jerkiness der präataktischen und ataktischen Mutationstragende mit dem SARA-UL, erhielt man für die dominante Hand einen R-Wert von 0,7 bei einem p-Wert von $1,61 \cdot 10^{-13}$. Für die nicht-dominante Hand ergab sich ein R-Wert von 0,67 bei einem p-Wert von $5,2 \cdot 10^{-12}$.

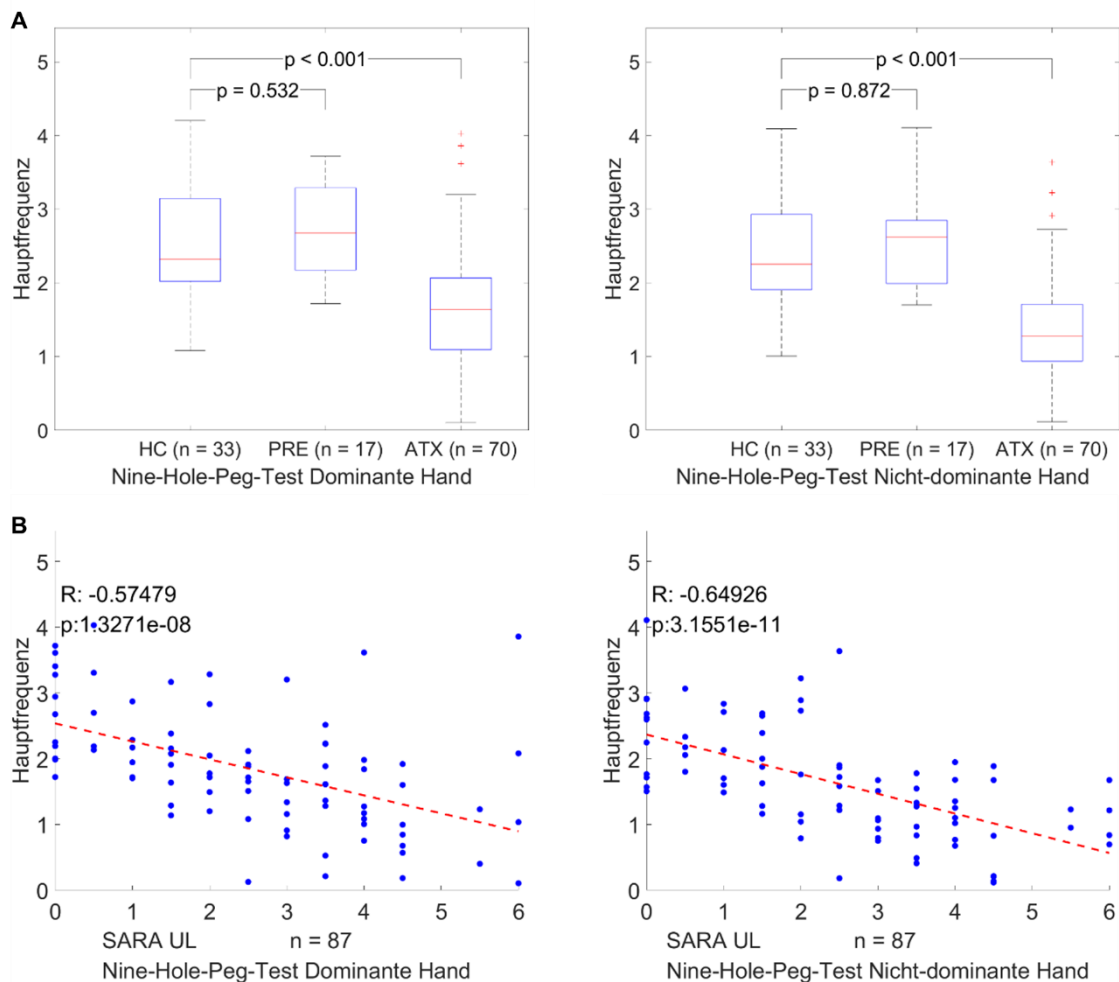


Abbildung 15: Hauptfrequenz in 1/sek beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.
A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Hauptfrequenz von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.
HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

In der Untersuchung der Hauptfrequenz (siehe Abbildung 15) war sowohl bei der dominanten Hand als auch bei der nicht-dominanten Hand die Gruppe der ataktischen Mutationstragenden langsamer und hatte daher eine geringere Hauptfrequenz als die Kontrollgruppe und die präataktischen Mutationstragenden. Der Gruppenunterschied zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden betrug für beide Hände $p < 0,001$. Bei der dominanten Hand ergab sich eine Effektstärke von 0,632, bei der nicht-dominanten Hand 0,702. Zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden zeigte sich ein p-Wert von 0,53 und Cliff's Delta von -0,112 bei der dominanten Hand. Bei der nicht-dominanten Hand betrug $p = 0,87$ und die Effektstärke -0,03. Zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden wurde somit das Signifikanzniveau der Bonferroni-Korrektur unterschritten.

Bei der Korrelation mit dem SARA-UL zeigte sich ein negativer Zusammenhang mit einem R-Wert von -0,57 bei $p = 1,3 \cdot 10^{-8}$ für die dominanten Hand und $R = -0,65$ bei $p = 3,2 \cdot 10^{-11}$ für die nicht-dominanten Hand.

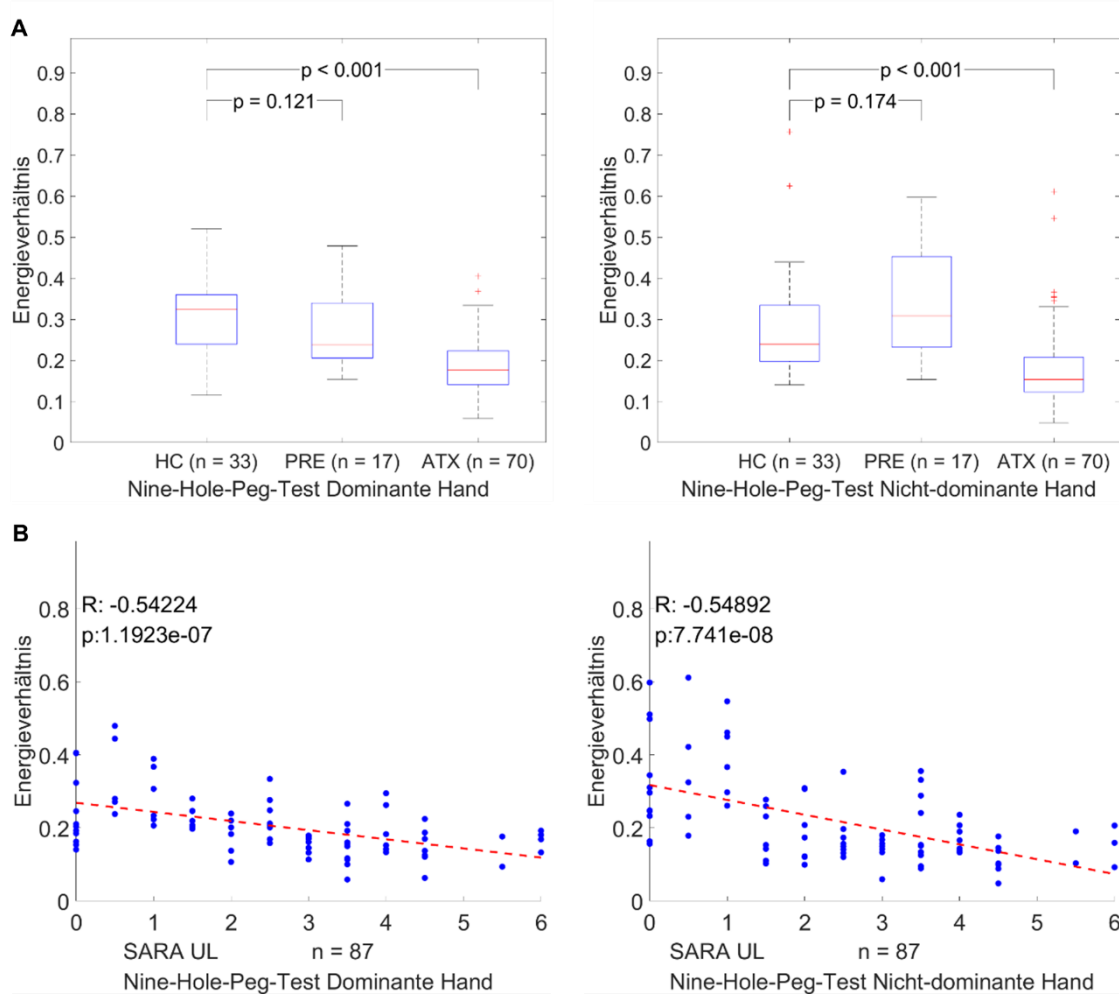


Abbildung 16: Energieverhältnis beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen.

A: Gruppenunterschiede, B: Korrelation des Energieverhältnisses von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Die Kontrollgruppe zeigte bei der dominanten Hand das höchste Energieverhältnis (siehe Abbildung 16A). Das Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden lag bei der dominanten Hand zwischen dem der gesunden Kontrollen und der ataktischen Mutationstragenden, unterschied sich jedoch mit einem p-Wert von 0,121 nicht signifikant von der Gruppe der gesunden Kontrollen. Dabei betrug die Effektstärke Cliff's Delta 0,241. Die ataktischen Mutationstragenden zeigten das geringste Energieverhältnis, der Gruppenunterschied zu den gesunden Kontrollen betrug $p < 0,001$ für beide Hände. Bei der dominanten Hand betrug Cliff's Delta 0,719 und bei der nicht-dominanten Hand 0,572. Bei der nicht-dominanten Hand unterschieden sich Kontrollgruppe und präataktische Mutationstragende mit $p = 0,17$, jedoch zeigten die präataktischen Mutationstragenden ein höheres Energieverhältnis als die

Kontrollgruppe. Die Effektstärke betrug 0,283. Die Bonferroni-Korrektur von 0,0083 unterschritten nur die p-Werte der Gruppenunterschiede zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden.

Die Korrelation von Energieverhältnis und SARA-UL ergab eine negative Korrelation mit einem R-Wert von -0,54 bei $p = 1,2 \cdot 10^{-7}$ auf der Seite der dominanten Hand, auf der Seite der nicht-dominanten Hand betrug der R-Wert -0,55 bei $p = 7,7 \cdot 10^{-8}$.

Tabelle 4: Effektstärke Cliff's Delta beim Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen der Stäbchen. HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

		HC und PRE	HC und ATX
Jerkiness	Dominante Hand	0,461	-0,781
	Nicht-dominante Hand	0,503	-0,754
Hauptfrequenz	Dominante Hand	-0,112	0,632
	Nicht-dominante Hand	-0,030	0,702
Energieverhältnis	Dominante Hand	0,241	0,719
	Nicht-dominante Hand	0,283	0,572

Zusammenfassung:

Für die drei Parameter Jerkiness, Hauptfrequenz und Energieverhältnis konnte beim Rausziehen der Stäbchen sowohl für die dominante als auch für die nicht-dominante Hand ein Gruppenunterschied zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden festgestellt werden. Bei der Jerkiness konnte sogar für beide Hände ein Gruppenunterschied von $p < 0,05$ zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden beobachtet werden, wobei die präataktischen Mutationstragenden eine geringere Jerkiness als die Kontrollgruppe zeigten. Alle Parameter korrelierten mit dem SARA-UL mit $|R| > 0,5$ und $p < 0,05$ bei beiden Händen. Am stärksten korrelierte die Jerkiness der dominanten Hand mit dem SARA-UL ($R = 0,7$).

Aufgrund der höheren Aussagekraft der Werte beim Rausziehen der Stäbchen wurden in den folgenden Korrelationen beim Nine-Hole-Peg-Test die Daten des Teilabschnitts Rausziehen der Stäbchen verwendet.

Die Zeit, die insgesamt zum Reinstecken und Rausziehen der Stäbchen benötigt wurde, zeigte in dieser Stichprobe einen Gruppenunterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden von $p < 0,001$ bei der dominanten und bei der nicht-dominanten Hand. Beim Gruppenunterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden bestand ein p-Wert von 0,788 bei der dominanten Hand und von $p = 0,354$ bei der nicht-dominanten Hand.

Tabelle 5: Gruppenunterschiede der Zeit zum Reinstecken und Rausziehen der Stäbchen. HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

	dominante Hand	nicht-dominante Hand
Gruppenunterschied zwischen HC und PRE	$p = 0,788$	$p = 0,354$
Gruppenunterschied zwischen HC und ATX	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Zur Prüfung, ob die Parameter voneinander abhängig oder auf eine gemeinsame andere Größe zurückzuführen sind, wurden die Parameter miteinander korreliert.

Bei der dominanten Hand (siehe Abbildung 17) korrelierten Jerkiness und Hauptfrequenz mit einem R-Wert von -0,37 bei einem p-Wert von $4,04 \cdot 10^{-5}$. Energieverhältnis und Hauptfrequenz korrelierten mit $R = 0,34$ bei $p = 0,0001$. Die Korrelation von Jerkiness mit dem Energieverhältnis ergab $R = -0,36$ und $p = 6,5 \cdot 10^{-5}$.

Jerkiness und Hauptfrequenz korrelierten bei der nicht-dominanten Hand mit $R = -0,47$ bei $p = 6,95 \cdot 10^{-8}$ (siehe Abbildung 18). Die Korrelation von Energieverhältnis und Hauptfrequenz zeigt einen R-Wert von 0,39 und eine p-Wert von $p = 8,6 \cdot 10^{-6}$. Bei der Korrelation von Jerkiness und Energieverhältnis ergaben $R = -0,47$ und $p = 8,2 \cdot 10^{-8}$.

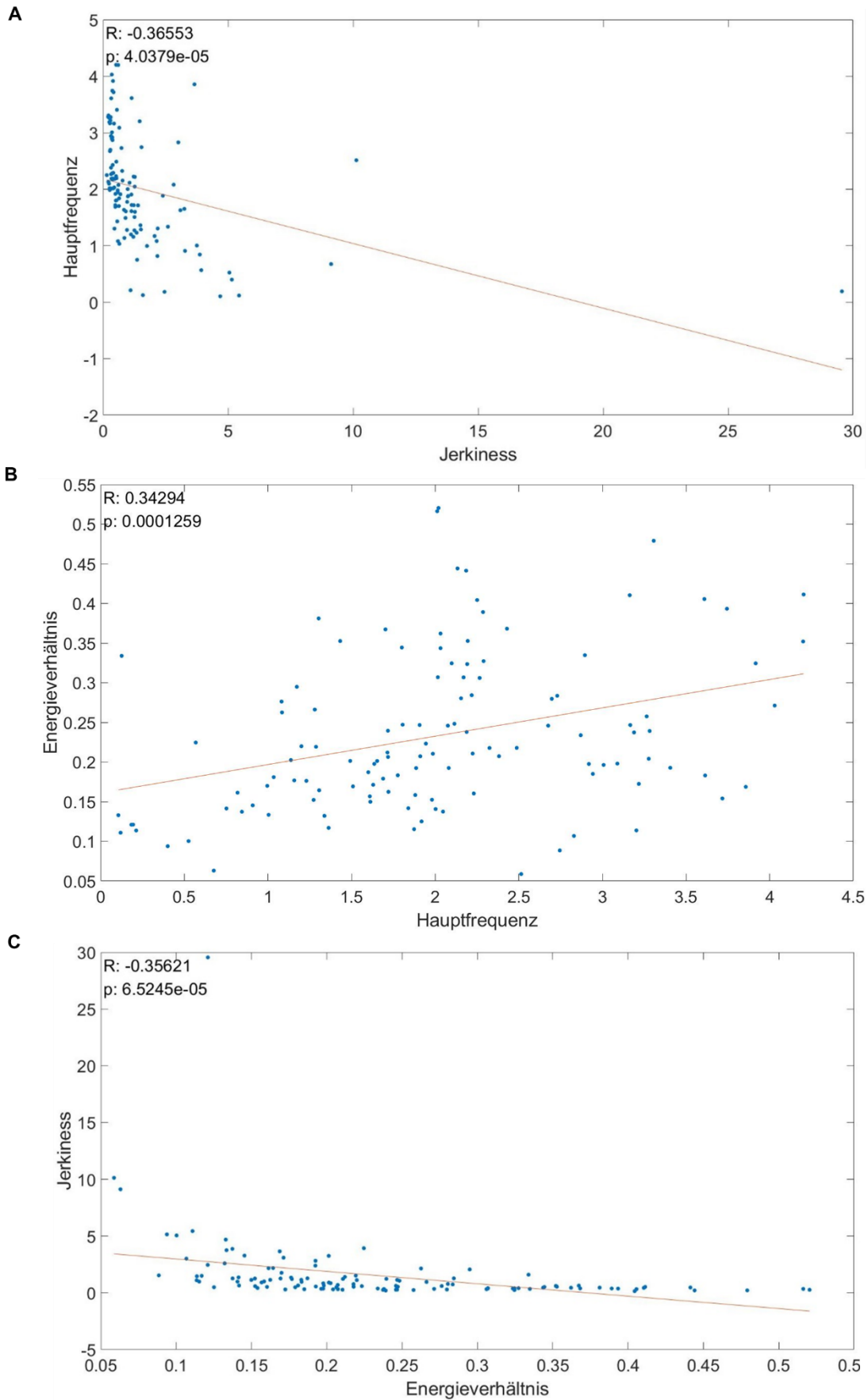


Abbildung 17: Korrelation der Parameter beim Nine-Hole-Peg-Test mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.
A: Jerkiness und Hauptfrequenz, B: Hauptfrequenz und Energieverhältnis, C: Energieverhältnis und Jerkiness.

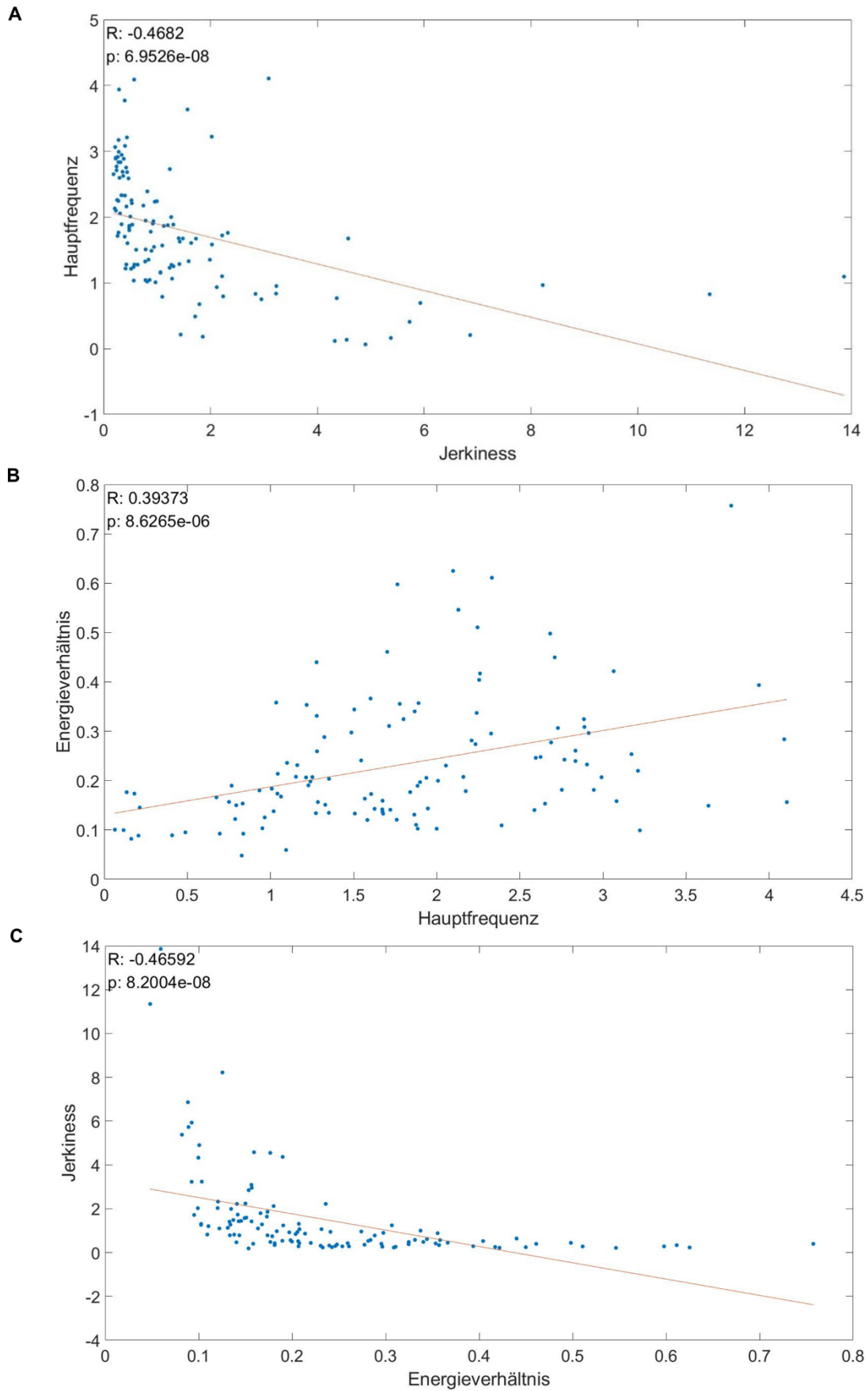


Abbildung 18: Korrelation der Parameter beim Nine-Hole-Peg-Test mit der nicht-dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.

A: Jerkiness und Hauptfrequenz, B: Hauptfrequenz und Energieverhältnis, C: Energieverhältnis und Jerkiness.

Die Parameter wurden mit der Zeit, die bei präataktischen Patienten noch bis zum EDO vergeht, beziehungsweise bei ataktischen Patienten seit dem EDO vergangen ist, korreliert (Abbildung 19 und 20). Dabei kennzeichnete ein positiver Wert auf der Zeitachse die Zeit, die seit dem EDO vergangen ist. Ein negativer Wert deutete auf die Zeit hin, die noch bis zum EDO verbleibt.

Die Auftragung von Jerkiness gegen die Zeit bis zum EDO bei der dominanten Hand zeigte bei den präataktischen Mutationstragenden einen R-Wert von -0,26 bei $p = 0,5$. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug der R-Wert 0,12 bei $p = 0,78$. Die Hauptfrequenz korrelierte mit der verbleibenden Zeit bis zum EDO bei den präataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,25$ und $p = 0,53$. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = -0,02$ und $p = 0,97$. Bei der Korrelation mit dem Energieverhältnis konnte bei den präataktischen Mutationstragenden ein R-Wert von 0,57 bei $p = 0,11$ festgestellt werden. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = 0,006$ bei $p = 0,99$.

Bei der nicht-dominanten Hand zeigte sich bei der Korrelation von Jerkiness mit der verbleibenden Zeit bis zum EDO bei den präataktischen Mutationstragenden ein R-Wert von -0,3 bei $p = 0,44$, sowie bei den ataktischen Mutationstragenden $R = 0,18$ bei $p = 0,66$. Bei der Hauptfrequenz betrug bei den präataktischen Mutationstragenden $R = -0,18$ und $p = 0,65$. Bei den ataktischen Mutationstragenden konnte $R = -0,26$ und $p = 0,54$ beobachtet werden. Das Energieverhältnis korrelierte mit der Zeit bis zum EDO bei den präataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,14$ und $p = 0,73$ und bei den ataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,41$ bei $p = 0,31$.

Zusammenfassung:

Die Parameter untereinander korrelierten nur mit $R < 0,4$ auf der dominanten Seite, auf der nicht-dominanten Seite zeigte sich nur für die Korrelationen mit der Jerkiness mit den beiden anderen Parametern ein R-Wert von ca. 0,47. Bei der Korrelation mit dem EDO konnte nur beim Energieverhältnis der dominanten Hand bei den präataktischen Mutationstragenden ein R-Wert von $> 0,5$ beobachtet werden.

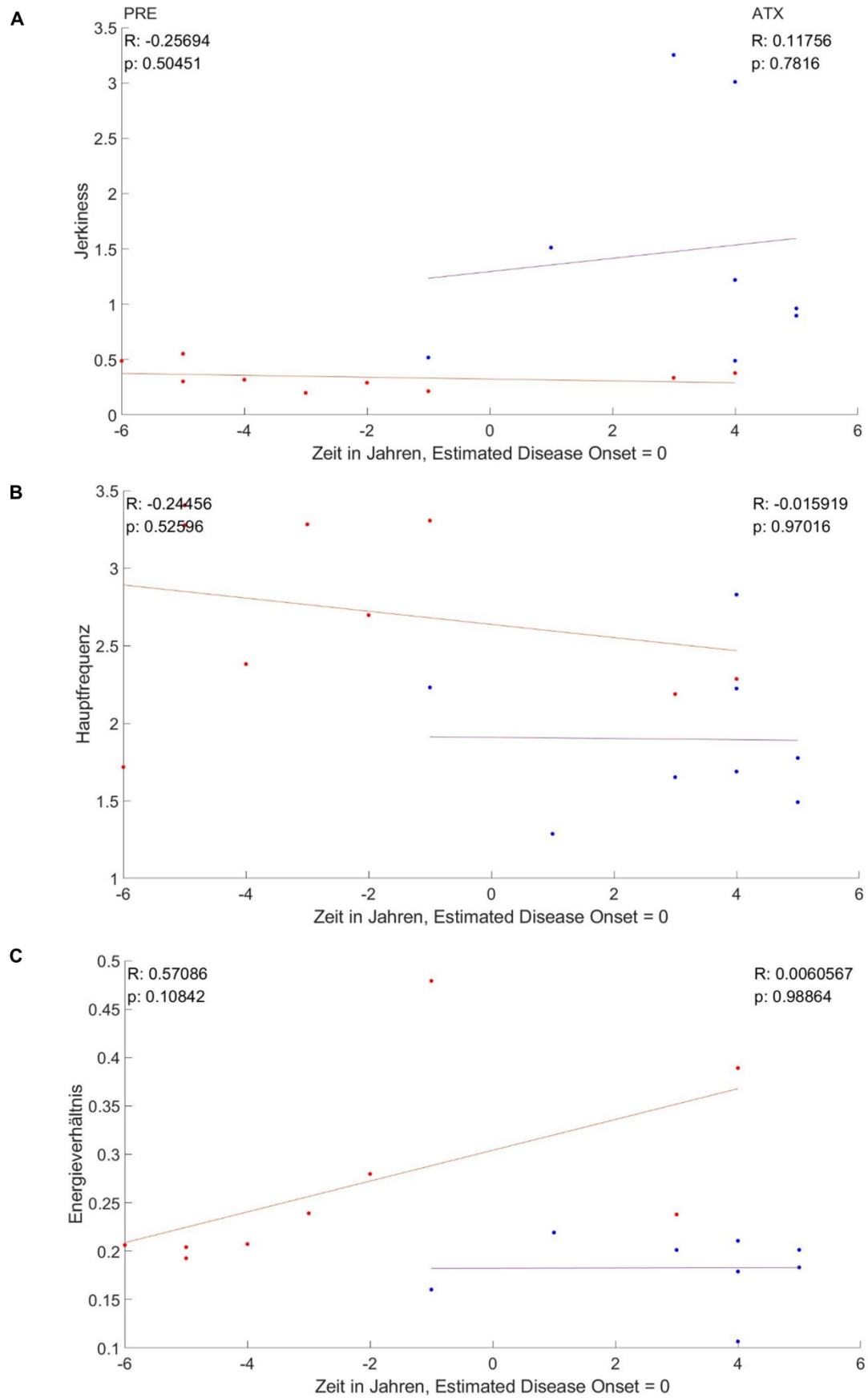


Abbildung 19: Korrelation der Parameter des Nine-Hole-Peg-Tests mit der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen (blau, R- und p-Werte rechts) und präataktischen (rot, R- und p-Werte links) Mutationstragenden bei der dominanten Hand.

A: Jerkiness, B: Hauptfrequenz, C: Energieverhältnis. x-Achse: 0 = Zeitpunkt des Estimated Disease Onset.

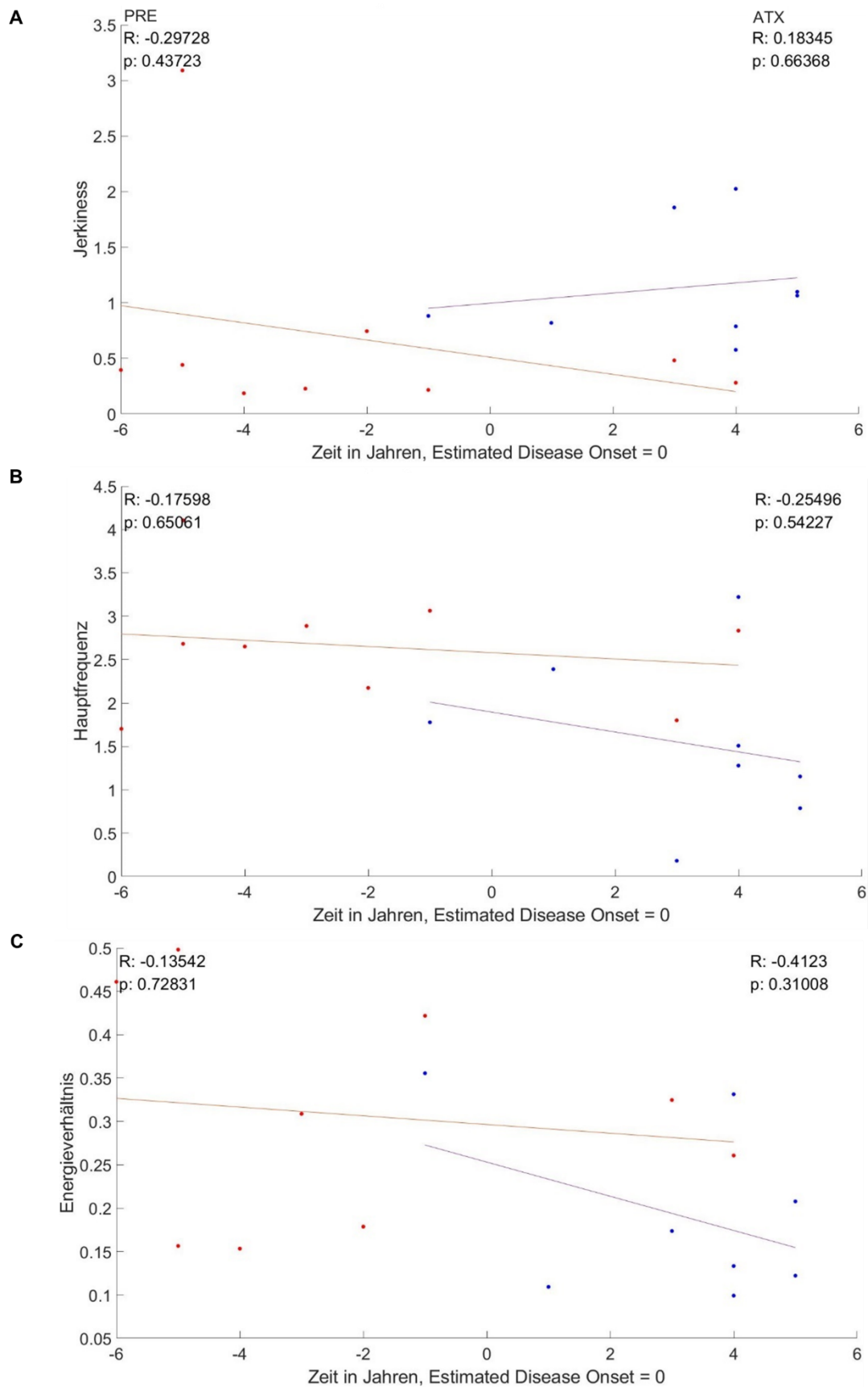


Abbildung 20: Korrelation der Parameter des Nine-Hole-Peg-Tests mit der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen (blau, R- und p-Werte rechts) und präataktischen (rot, R- und p-Werte links) Mutationstragenden bei der nicht-dominanten Hand. A: Jerkiness. B: Hauptfrequenz. C: Energieverhältnis. x-Achse: 0 = Zeitpunkt des Estimated Disease Onset.

3.2 Diadochokinese-Aufgabe

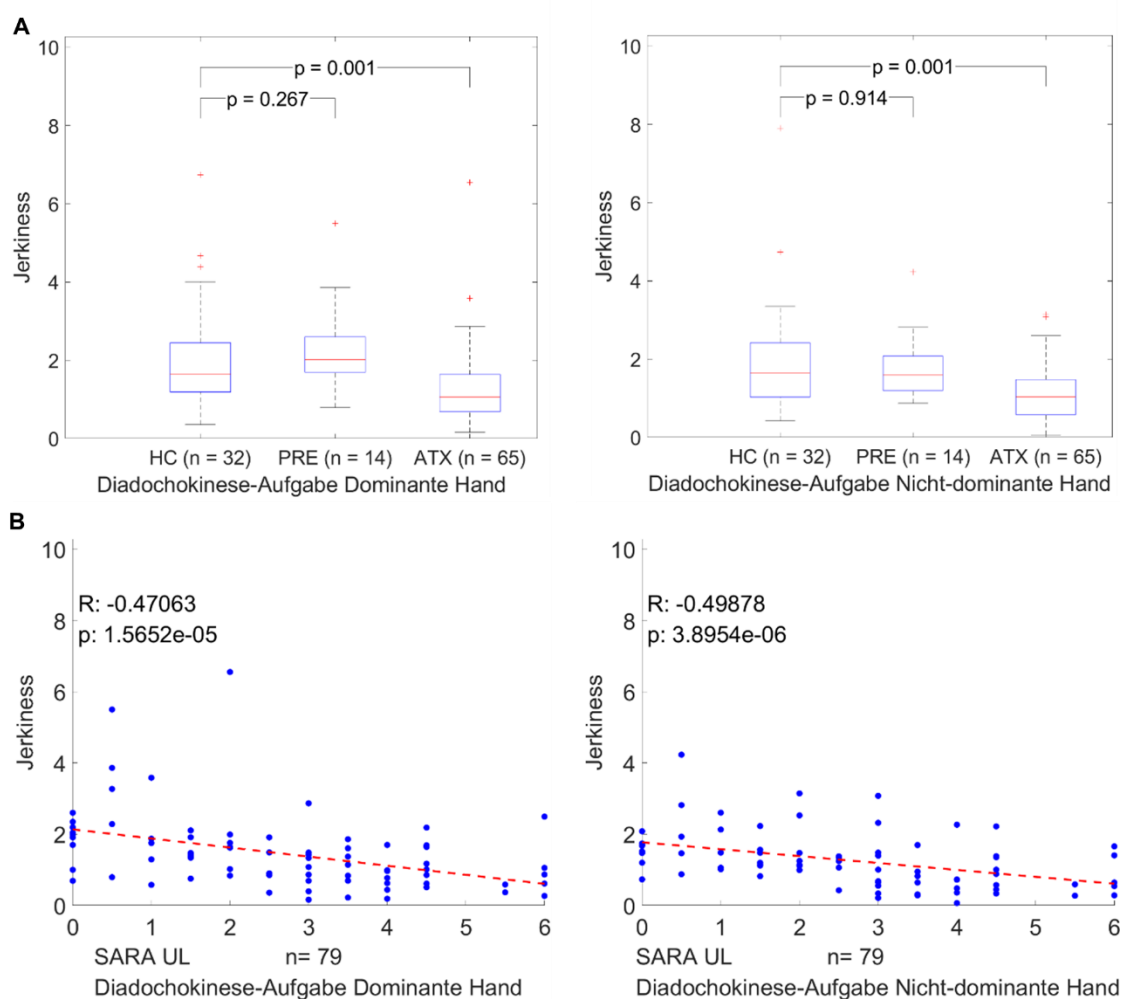


Abbildung 21: Jerkiness bei der Diadochokinese-Aufgabe.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Jerkiness von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Die Jerkiness der Diadochokinese-Aufgabe ist in Abbildung 21 dargestellt. Es zeigte sich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der präataktischen Mutationstragenden bei der dominanten Hand $p = 0,27$ und bei der nicht-dominanten Hand ein p -Wert von $0,91$. Die Effektstärke Cliff's Delta, dargestellt in Tabelle 6, betrug bei den präataktischen Mutationstragenden bei der dominanten Hand $-0,21$ und bei der nicht-dominanten Hand $-0,22$. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von ataktischen Mutationstragenden ergab sich ein p -Wert von $0,001$ für beide Hände, wobei die Jerkiness der Kontrollgruppe im Mittel höher als die der ataktischen Mutationstragenden war. Die Effektstärke betrug für die dominante Hand $0,407$ und für die nicht-dominante Hand $0,401$.

Einen p-Wert niedriger als das Signifikanzniveau der Bonferroni-Korrektur konnte zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden bei beiden Händen beobachtet werden.

Bei der Korrelation der ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL aus der neurologischen Untersuchung ergab sich für beide Hände eine negative Korrelation (siehe Abbildung 21B). Bei der dominanten Hand wurde bei einem R-Wert von -0,47 und ein p-Wert von $1,57 \cdot 10^{-5}$ beobachtet. Die nicht-dominante Hand zeigt einen R-Wert von -0,5 und einen p-Wert von $3,9 \cdot 10^{-6}$.

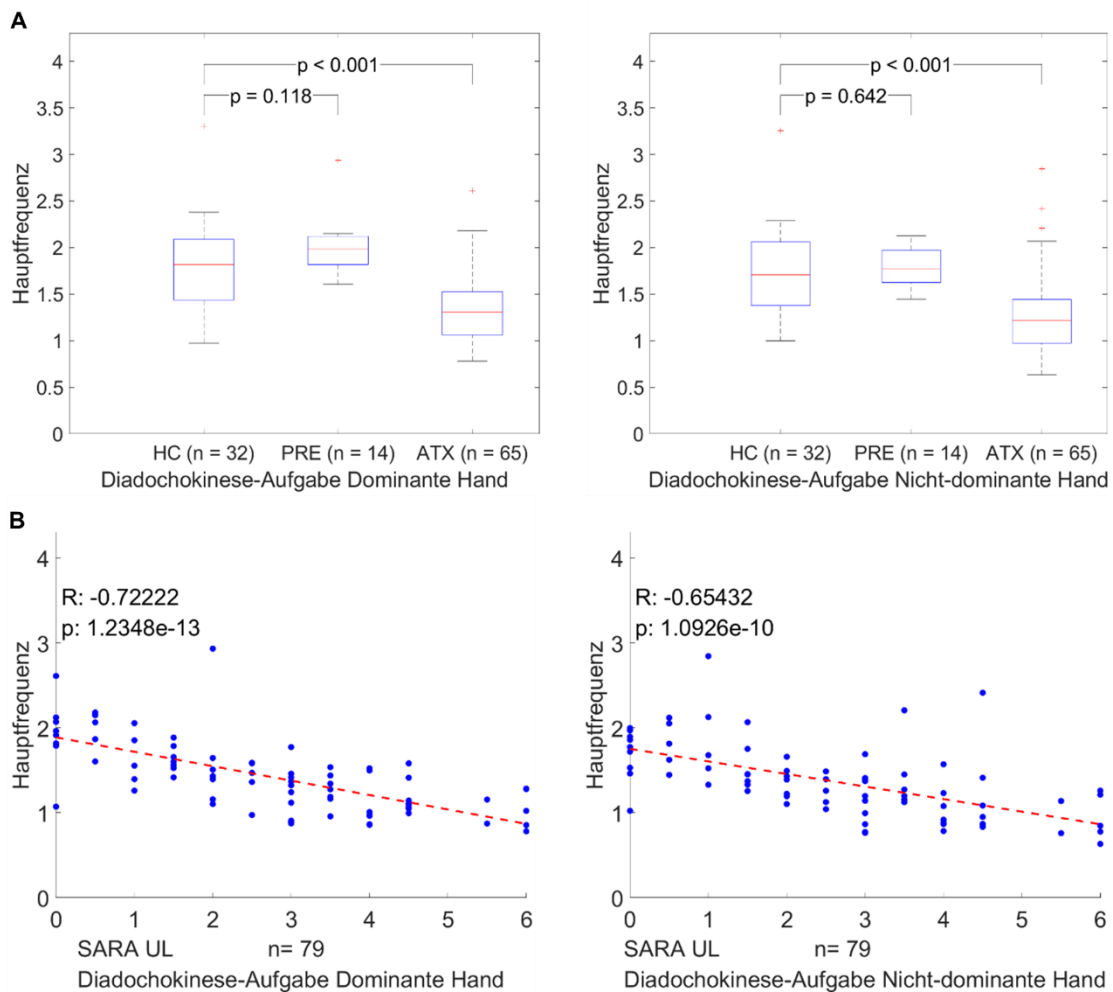


Abbildung 22: Hauptfrequenz bei der Diadochokinese-Aufgabe.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Hauptfrequenz von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Bei der Hauptfrequenz unterschieden sich Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragende mit beiden Händen mit einem p-Wert von weniger als 0,001. Hierbei war die Hauptfrequenz der Kontrollgruppe höher als die der ataktischen

Mutationstragenden. Cliff's Delta betrug bei der dominanten Hand 0,58 und bei der nicht-dominanten Hand 0,563. Zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe der präataktischen Mutationstragenden betrug der p-Wert bei der dominanten Hand 0,118 und die Effektstärke -0,295, bei der nicht-dominanten Hand betrug $p = 0,642$ und Cliff's Delta -0,089. Das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau von 0,0083 unterschritten die p-Werte der Gruppenunterschiede zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden mit beiden Händen.

Die Hauptfrequenz korrelierte für beide Hände umgekehrt mit dem SARA-UL. Der R-Wert betrug bei der dominanten Hand -0,72 bei einem p-Wert von $1,2 \cdot 10^{-13}$. Für die nicht-dominante Hand lag der R-Wert bei -0,65 und der p-Wert bei $1,09 \cdot 10^{-10}$.

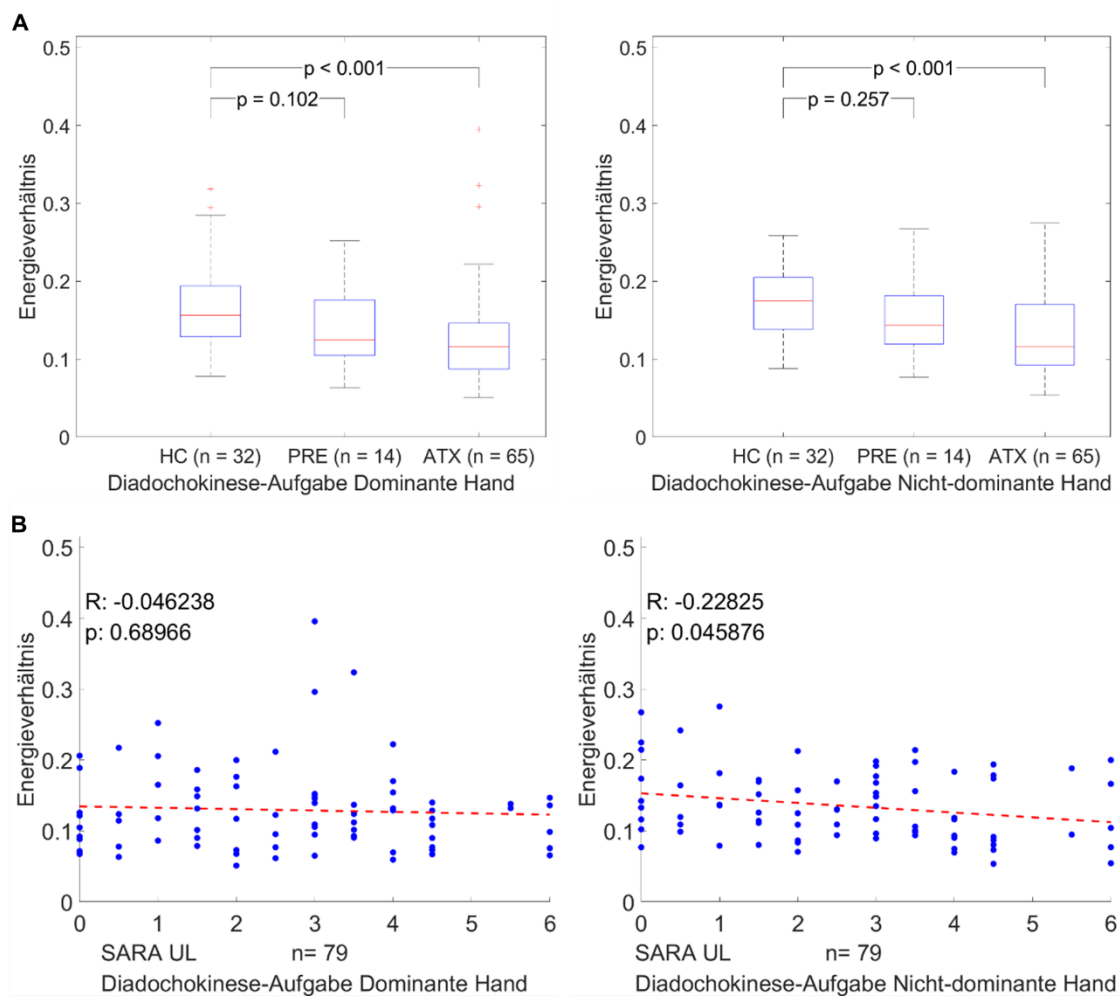


Abbildung 23: Energieverhältnis bei der Diadochokinese-Aufgabe. A: Gruppenvergleich, B: Korrelation des Energieverhältnis von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Beim Energieverhältnis zeigte sich, wie in Abbildung 23 dargestellt, zwischen präataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe ein p-Wert von 0,102 und Cliff's Delta von 0,308 mit der dominanten Hand, mit der nicht-dominanten Hand ein p-Wert von 0,257 und Cliff's Delta von 0,214. Zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden betrug der p-Wert für beide Hände weniger als 0,001. Die Effektstärke betrug mit der dominanten Hand 0,481 und mit der nicht-dominanten Hand 0,466. Die Kontrollgruppe hatte dabei ein höheres Energieverhältnis als die ataktischen Mutationstragenden. Bei beiden Händen konnte zwischen ataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe ein p-Wert geringer als das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau beobachtet werden.

Die Korrelation des Energieverhältnisses mit dem SARA-UL zeigte auf der dominanten Seite einen R-Wert von -0,05 bei einem p-Wert von 0,69. Auf der nicht-dominanten Seite konnte ein R-Wert von -0,23 bei einem p-Wert von 0,046 beobachtet werden.

Tabelle 6: Effektstärke Cliff's Delta bei der Diadochokinese-Aufgabe.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende

		HC und PRE	HC und ATX
Jerkiness	Dominante Hand	-0,210	0,407
	Nicht-dominante Hand	-0,022	0,401
Hauptfrequenz	Dominante Hand	-0,295	0,580
	Nicht-dominante Hand	-0,089	0,563
Energieverhältnis	Dominante Hand	0,308	0,481
	Nicht-dominante Hand	0,214	0,466

Bei der Korrelation der Parameter untereinander bei der dominanten Hand (siehe Abbildung 24) zeigte sich bei Jerkiness und Hauptfrequenz ein $R = 0,5$ bei $p = 2,7 \cdot 10^{-8}$. Mit dem Energieverhältnis korrelierte die Hauptfrequenz mit $R = 0,08$ und $p = 0,38$ und die Jerkiness mit $R = -0,23$ und $p = 0,017$.

Mit der nicht-dominanten Hand, dargestellt in Abbildung 25, zeigte sich bei der Jerkiness und der Hauptfrequenz ein R von $0,48$ bei $p = 7,3 \cdot 10^{-8}$, bei der Hauptfrequenz und dem Energieverhältnis betrug $R = 0,07$ und $p = 0,44$. Die Korrelation der Jerkiness mit dem Energieverhältnis ergab $R = -0,19$ und $p = 0,04$.

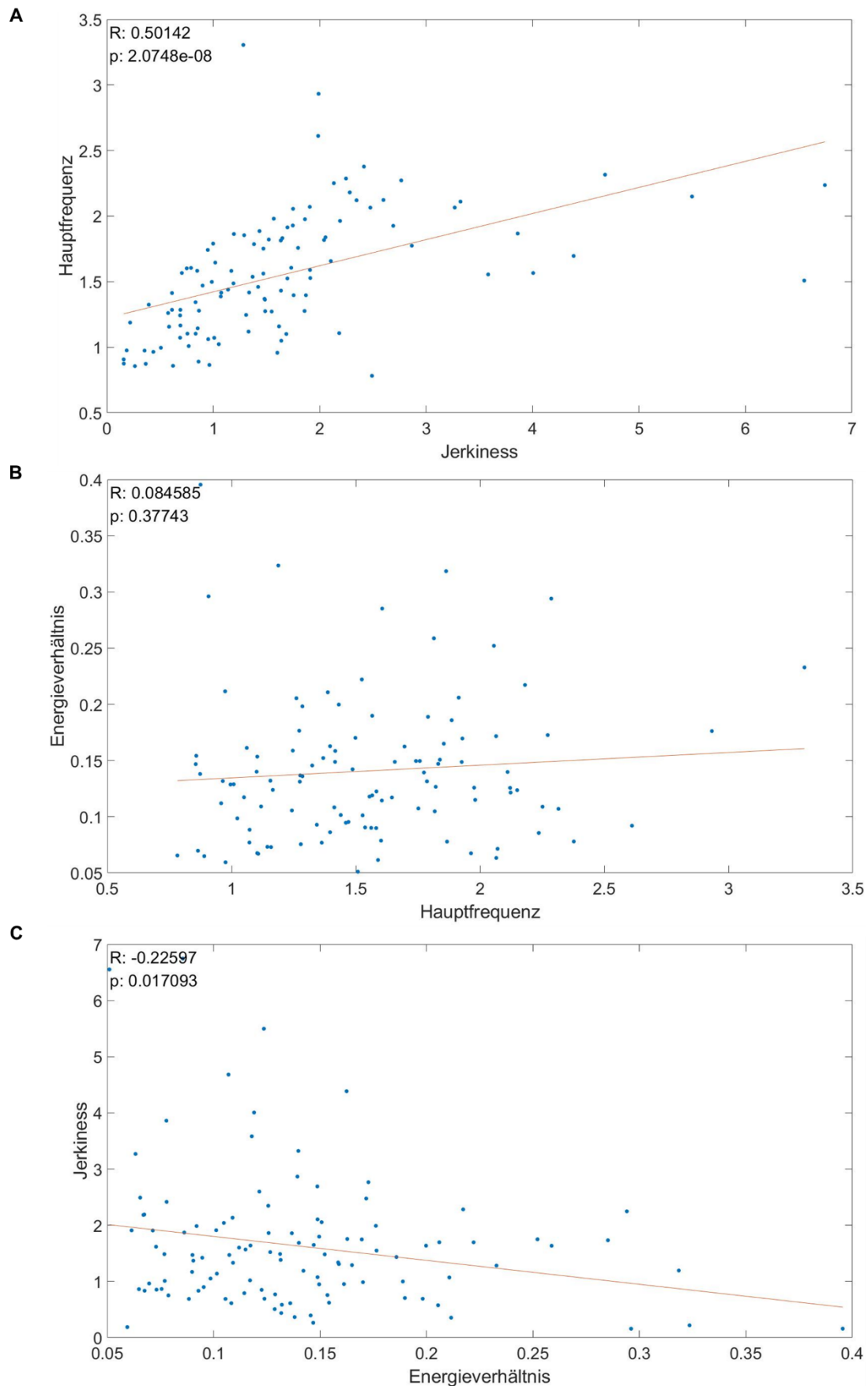


Abbildung 24: Korrelation der Parameter bei der Diadochokinese-Aufgabe mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.

A: Jerkiness und Hauptfrequenz, B: Hauptfrequenz und Energieverhältnis, C: Energieverhältnis und Jerkiness.

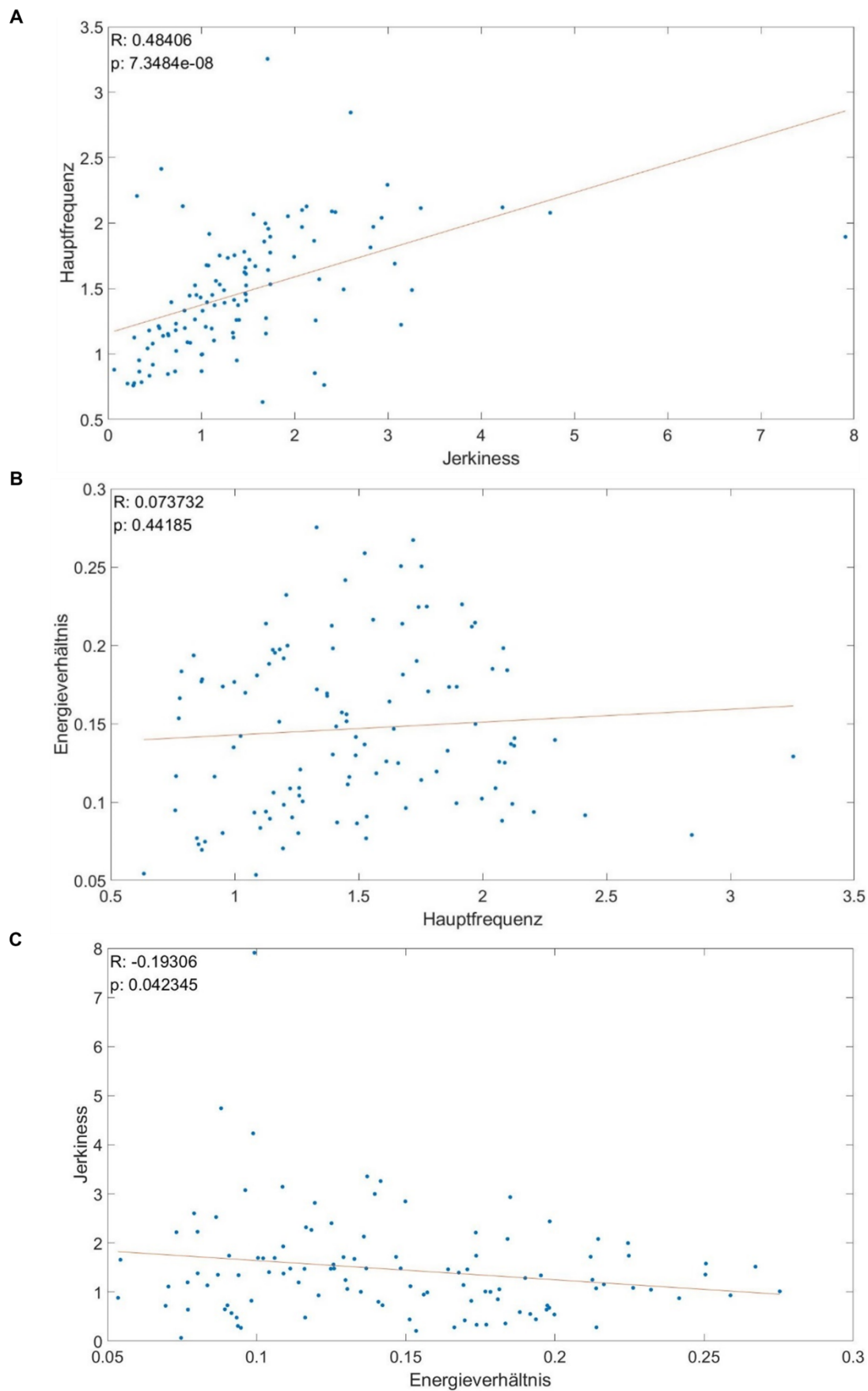


Abbildung 25: Korrelation der Parameter bei der Diadochokinese-Aufgabe mit der nicht-dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.

A: Jerkiness und Hauptfrequenz, B: Hauptfrequenz und Energieverhältnis, C: Energieverhältnis und Jerkiness.

Bei der Korrelation der Parameter mit der verbleibenden Zeit bis zum EDO ergab sich bei der dominanten Hand bei den präataktischen Mutationstragenden für die Jerkiness $R = -0,3$ bei $p = 0,52$ (siehe Abbildung 26). Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = -0,08$ und $p = 0,86$. Die Hauptfrequenz korrelierte mit der Zeit bis zum EDO bei den präataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,36$ bei $p = 0,43$, bei den ataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,48$ bei $p = 0,28$. Bei Korrelation von Energieverhältnis und Zeit bis zum EDO ließ sich bei den präataktischen Mutationstragenden einen R-Wert von $-0,47$ bei $p = 0,29$ beobachten. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = -0,33$ bei $p = 0,47$.

Die gleiche Korrelation wurde auch bei der nicht-dominanten Hand durchgeführt (siehe Abbildung 27). Hier zeigte sich bei der Jerkiness bei den präataktischen Mutationstragenden ein R von $-0,27$ bei $p = 0,56$, bei den ataktischen Mutationstragenden ein R von $0,06$ bei $p = 0,89$. Bei der Korrelation von Hauptfrequenz und Zeit bis zum EDO zeigte sich bei den präataktischen Mutationstragenden einen R-Wert von $-0,4$ und $p = 0,38$. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = -0,64$ und $p = 0,12$. Das Energieverhältnis korrelierte bei den präataktischen Mutationstragenden mit $R = 0,64$ bei $p = 0,12$ mit der Zeit bis zum EDO, bei den ataktischen Mutationstragenden $R = -0,81$ bei $p = 0,03$.

Zusammenfassung:

Auch bei der Diadochokinese-Aufgabe konnten für alle drei Parameter sowohl für die dominante als auch für die nicht-dominante Hand Gruppenunterschiede zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden festgestellt werden. Dabei zeigte die Kontrollgruppe eine höhere Jerkiness, Hauptfrequenz und ein höheres Energieverhältnis. Zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden konnte hier jedoch kein Unterschied beobachtet werden. Die Parameter korrelierten mit dem SARA-UL unterschiedlich gut. Am besten korrelierte die Hauptfrequenz mit $R < -0,7$ bei der dominanten Hand und $R = -0,65$ bei $p < 0,05$ bei der nicht-dominanten Hand. Am geringsten war der R-Wert

mit $R = -0,04$ beziehungsweise $R = -0,22$ bei dieser Korrelation beim Energieverhältnis auf beiden Händen. Bei der Korrelation der Parameter untereinander korrelierten Jerkiness und Hauptfrequenz mit der dominanten Hand mit $R \sim 0,5$ und mit der nicht-dominanten Hand $R = 0,48$. Die anderen Konstellationen zeigten $|R| < 0,25$. Bei der Korrelation mit dem EDO zeigte sich bei der nicht-dominanten Hand bei den ataktischen Mutationstragenden ein R-Wert von $0,64$ bei der Hauptfrequenz sowie beim Energieverhältnis $R = 0,64$ bei den präataktischen Mutationstragenden und $R = -0,81$ bei den ataktischen Mutationstragenden. Die weiteren Untersuchungen zeigten geringere Korrelationen.

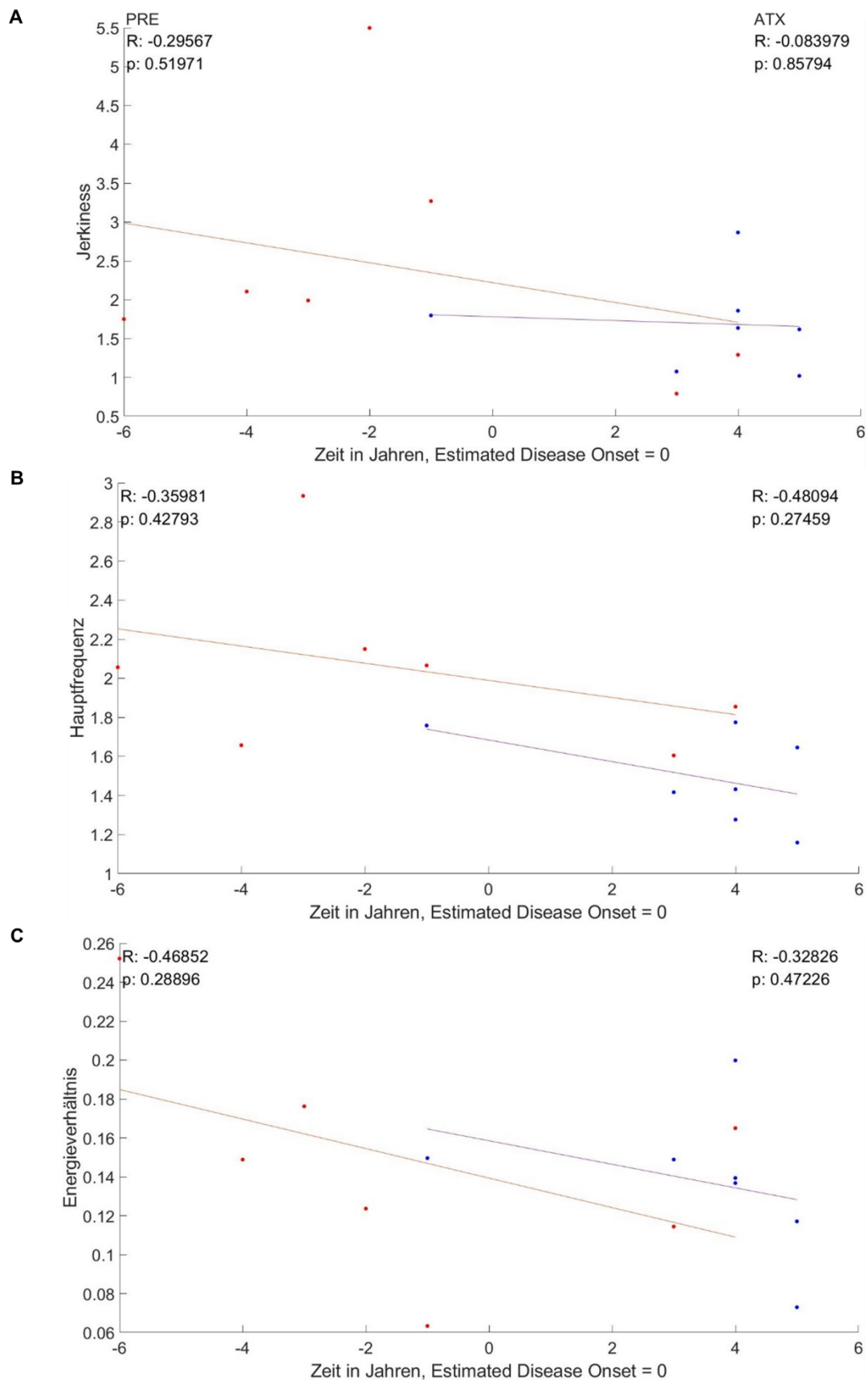


Abbildung 26: Korrelation der Parameter der Diadochokinese-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen (blau, R- und p-Werte rechts) und präataktischen (rot, R- und p-Werte links) Mutationstragenden bei der dominanten Hand. A: Jerkiness, B: Hauptfrequenz, C: Energieverhältnis. x-Achse: 0 = Zeitpunkt des Estimated Disease Onset.

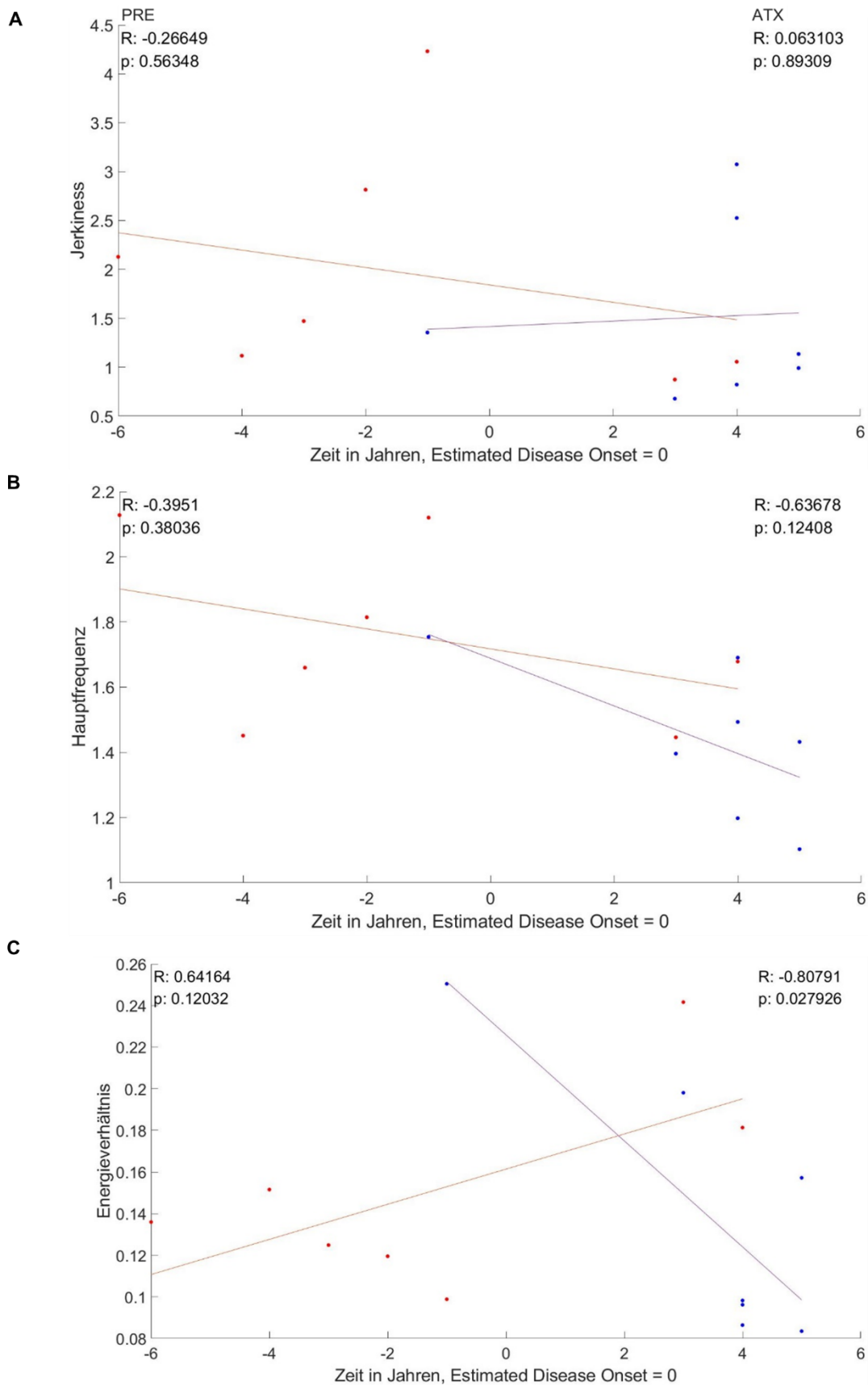


Abbildung 27: Korrelation der Parameter der Diadochokinese-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen (blau, R- und p-Werte rechts) und präataktischen (rot, R- und p-Werte links) Mutationstragenden bei der nicht-dominanten Hand. A: Jerkiness, B: Hauptfrequenz, C: Energieverhältnis. x-Achse: 0 = Zeitpunkt des Estimated Disease Onset.

3.3 Löffel-Aufgabe

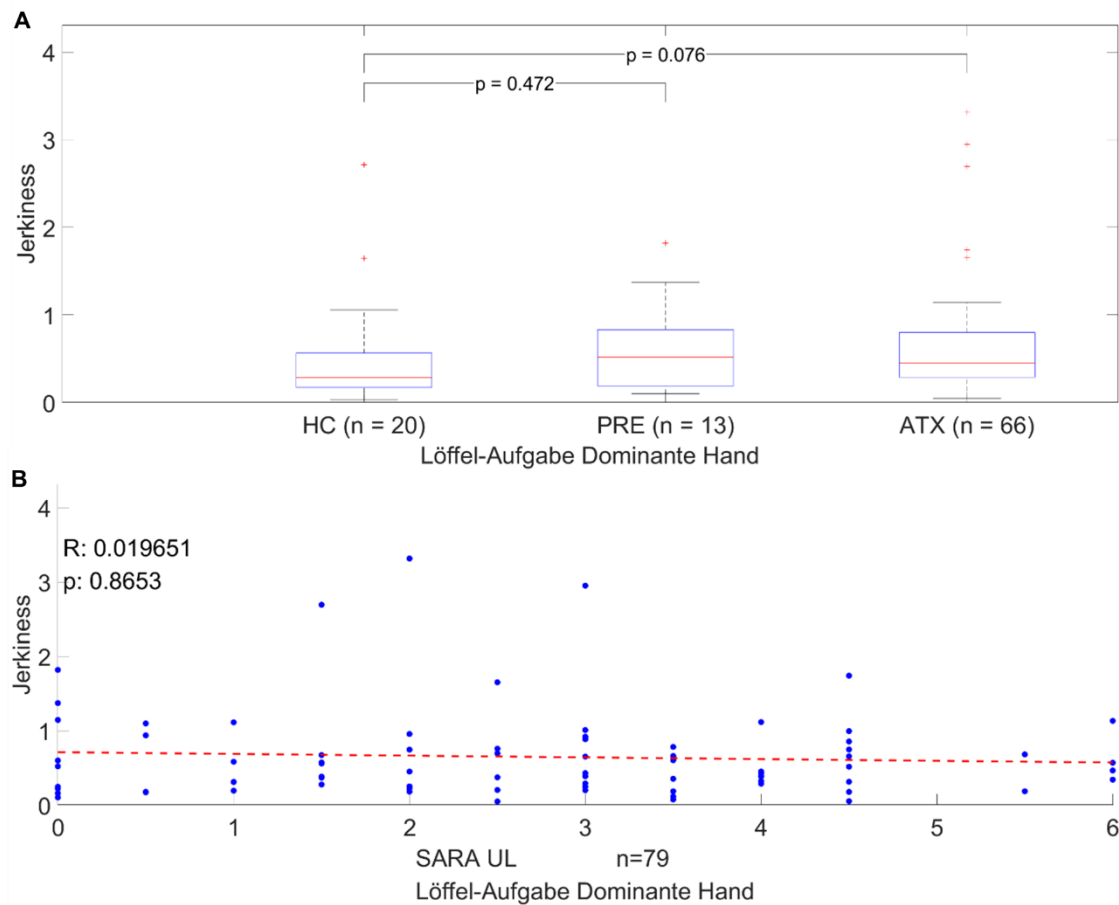


Abbildung 28: Jerkiness bei der Löffel-Aufgabe.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Jerkiness von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Bei der Löffel-Aufgabe wurde nur die dominante Hand betrachtet. Hier zeigte sich, dargestellt in Abbildung 28, bei der Jerkiness ein p-Wert von 0,472 und eine Effektstärke von -0,154 zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der präataktischen Mutationstragenden. Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von ataktischen Mutationstragenden ergab sich $p = 0,076$ und Cliff's Delta von -0,264. Damit lagen die p-Werte über dem Signifikanzniveau von 5% und auch über dem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau.

Bei der Korrelation der ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL aus der neurologischen Untersuchung ergab sich ein R-Wert von 0,02 und ein p-Wert von 0,86.

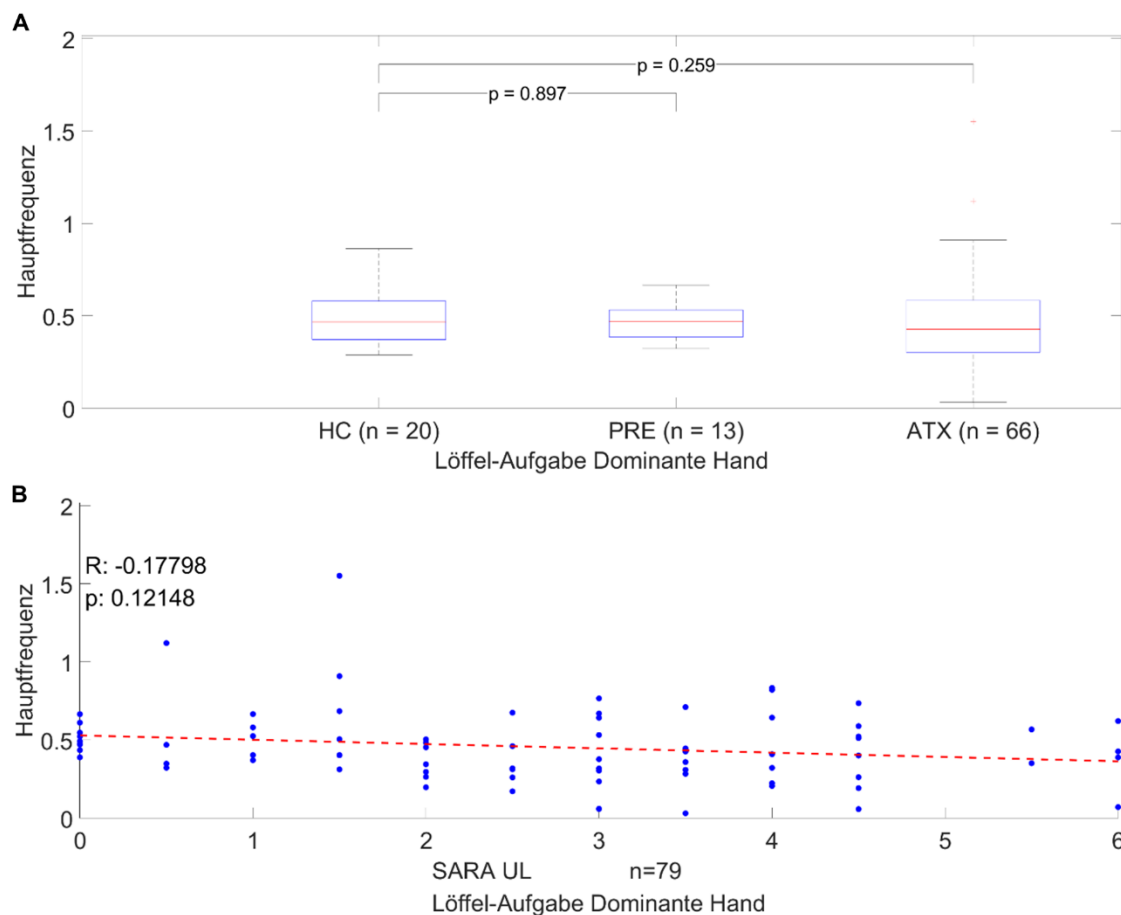


Abbildung 29: Hauptfrequenz bei der Löffel-Aufgabe.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation der Hauptfrequenz von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Die Hauptfrequenz zeigte zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden einen p-Wert von 0,259 und eine Effektstärke von 0,168. Zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden betrug der Gruppenunterschied $p = 0,897$, Cliff's Delta 0,031. Auch hier lagen die Werte oberhalb des Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau von 0,0083.

Die Korrelation der Hauptfrequenz mit dem SARA-UL zeigte $R = -0,18$ bei $p = 0,12$.

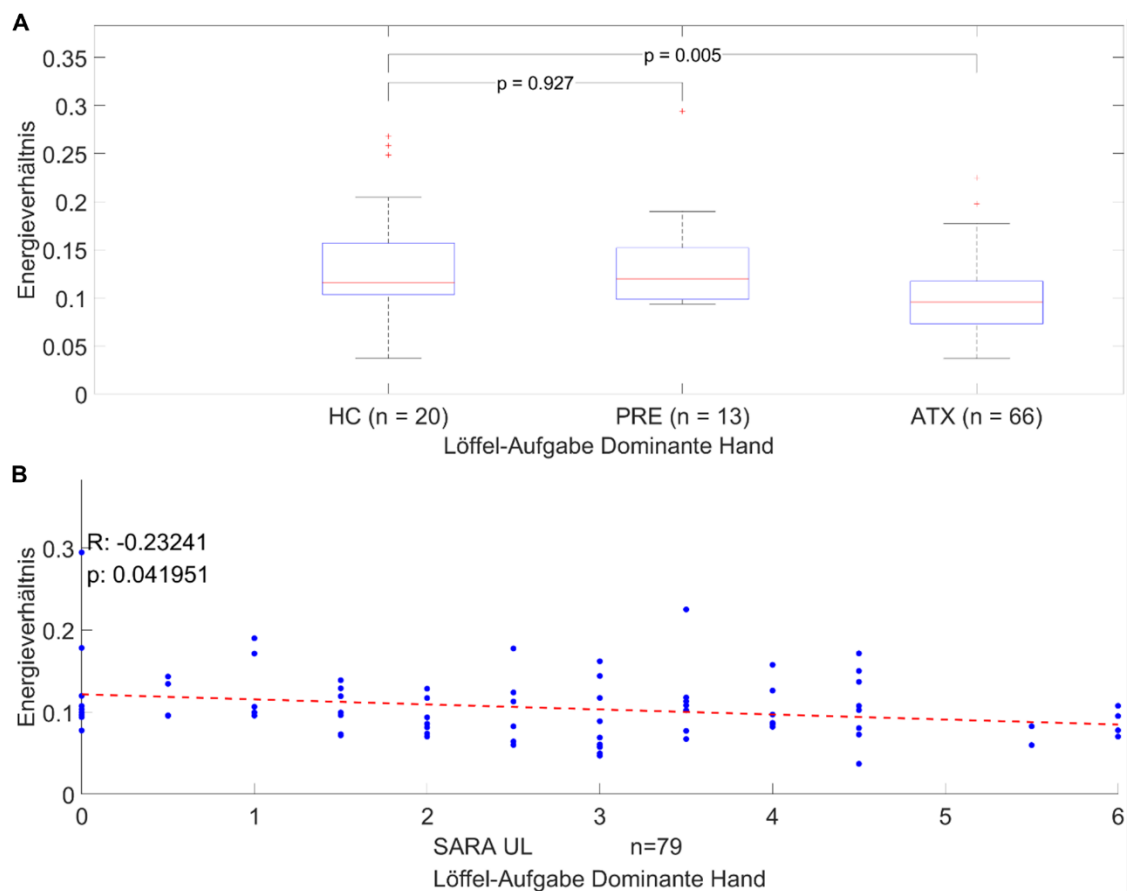


Abbildung 30: Energieverhältnis bei der Löffel-Aufgabe.

A: Gruppenvergleich, B: Korrelation des Energieverhältnisses von ataktischen und präataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

Beim Energieverhältnis ergab sich zwischen präataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe ein p-Wert von 0,927 und eine Effektstärke von 0,023. Zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden betrug $p = 0,005$ und Cliff's Delta 0,421. Dieser p-Wert lag unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,0083 der Bonferroni-Korrektur.

Das Energieverhältnis korrelierte mit dem SARA-UL mit $R = -0,23$ sowie $p = 0,04$.

Tabelle 7: Effektstärke Cliff's Delta bei der Löffel-Aufgabe.

HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende.

	HC und PRE	HC und ATX
Jerkiness	-0,154	-0,264
Hauptfrequenz	0,031	0,168
Energieverhältnis	0,023	0,421

Die Korrelation der Parameter untereinander von Jerkiness und Hauptfrequenz zeigte mit $R = 0,36$ bei $p = 0,0003$ einen ähnlichen Zusammenhang wie Jerkiness und Energieverhältnis mit $R = -0,37$ bei $p = 0,0002$. Bei Energieverhältnis und Hauptfrequenz betrug der R-Wert $-0,037$ bei $p = 0,7$.

Die Korrelation mit der verbleibenden Zeit bis zum EDO zeigte bei der Jerkiness der präataktischen Mutationstragenden $R = 0,14$ bei $p = 0,77$, bei den ataktischen Mutationstragenden $R = 0,04$ und $p = 0,94$. Die Hauptfrequenz korrelierte mit der Zeit bis zum EDO bei den präataktischen Mutationstragenden mit $R = 0,35$ bei $p = 0,44$. Bei den ataktischen Mutationstragenden betrug $R = -0,46$ und $p = 0,36$. Beim Energieverhältnis konnte bei den präataktischen Mutationstragenden $R = -0,7$ bei $p = 0,08$, bei den ataktischen Mutationstragenden $R = -0,23$ bei $p = 0,66$ beobachtet werden.

Zusammenfassung:

Bei der Löffel-Aufgabe war bei der Jerkiness und der Hauptfrequenz weder zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden noch zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragende ein Gruppenunterschied $p < 0,05$ zu beobachten. Nur beim Energieverhältnis gab es einen Unterschied von $p = 0,005$ zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden. Zwischen Kontrollgruppe und präataktischen Mutationstragenden betrug der p-Wert $> 0,05$. Die Korrelationen des SARA-UL mit den Parametern zeigte bei allen drei Parametern einen Betrag des R-Werts von $< 0,25$. Die Parameter untereinander korrelierten mit weniger als $|R| = 0,4$ miteinander. Bei der Korrelation mit dem EDO korrelierte das Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden mit $R = 0,7$ am stärksten mit dem EDO.

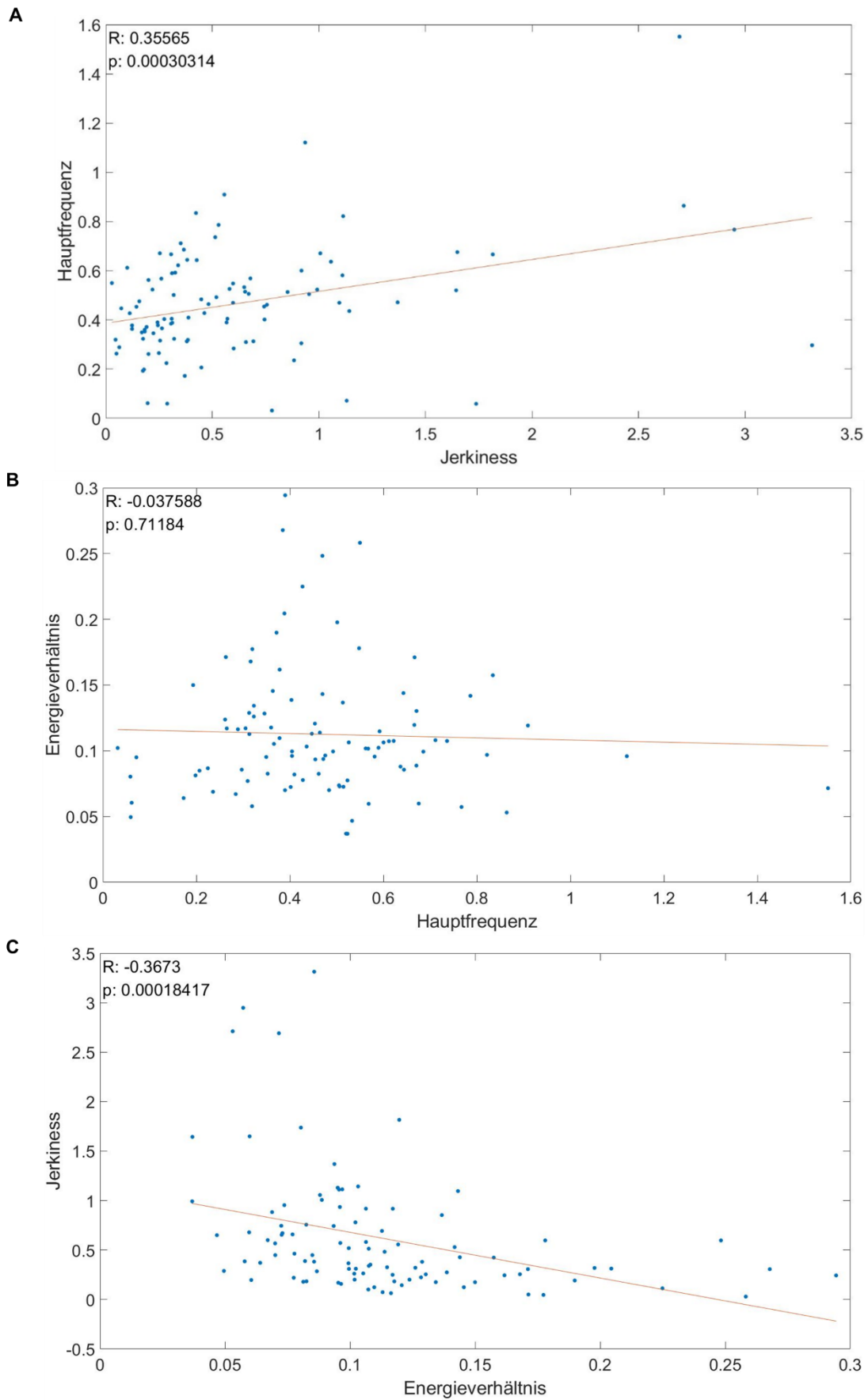


Abbildung 31: Korrelation der Parameter bei der Löffel-Aufgabe mit der dominanten Hand untereinander, um Abhängigkeiten der Parameter voneinander feststellen zu können.
 A: Jerkiness und Hauptfrequenz, B: Hauptfrequenz und Energieverhältnis, C: Energieverhältnis und Jerkiness.

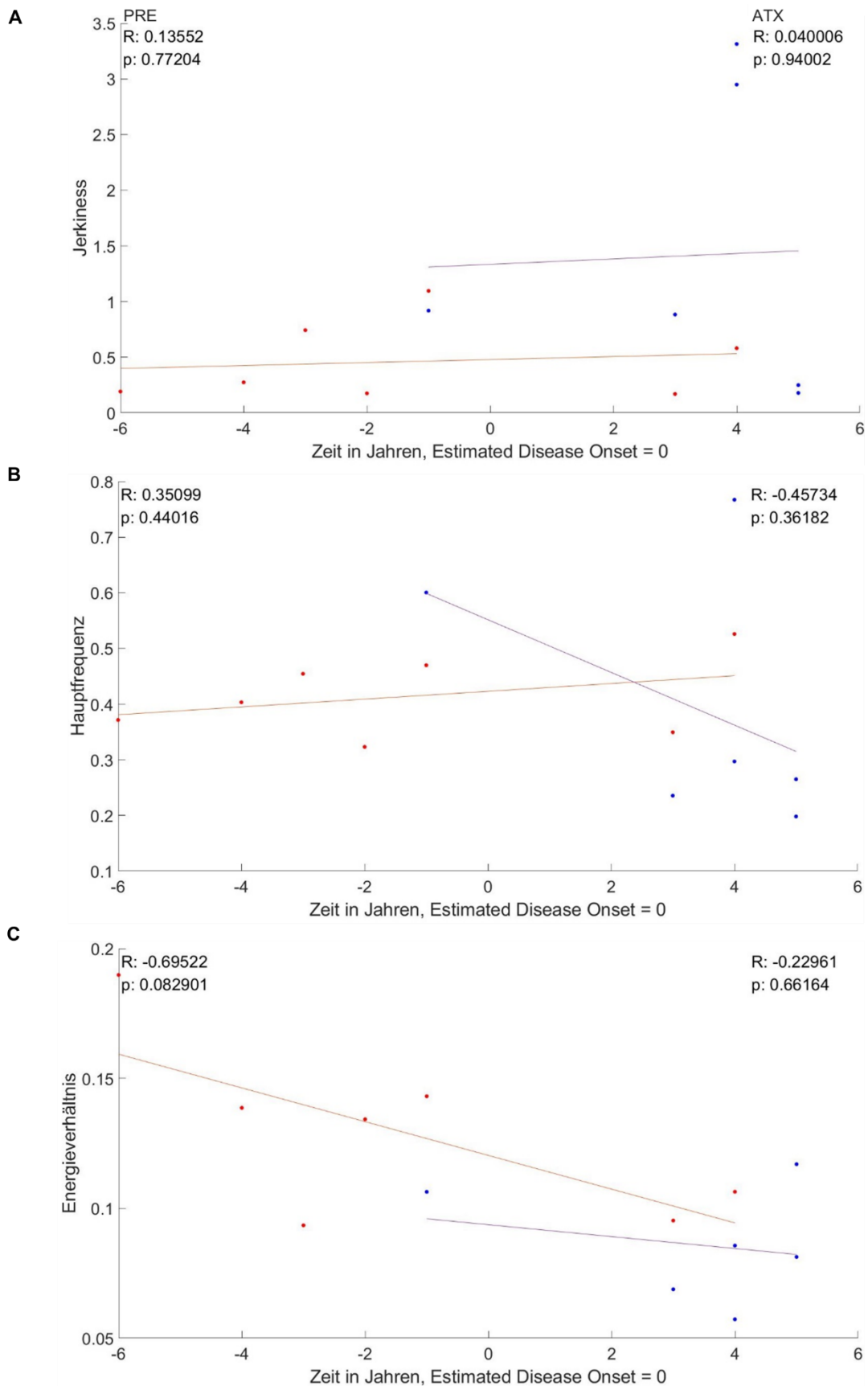


Abbildung 32: Korrelation der Parameter der Löffel-Aufgabe der verbleibenden Zeit bis zum Estimated Disease Onset (EDO) von ataktischen (blau, R- und p-Werte rechts) und präataktischen (rot, R- und p-Werte links) Mutationstragenden bei der dominanten Hand. A: Jerkiness, B: Hauptfrequenz, C: Energieverhältnis. x-Achse: 0 = Zeitpunkt des Estimated Disease Onset.

3.4 Korrelation der Aufgaben untereinander

Von den teilnehmenden Probandinnen und Probanden hatten 94 alle drei Aufgaben absolviert, sodass der gleiche Parameter bei zwei unterschiedlichen Aufgaben korreliert werden konnte. Dadurch sollte gezeigt werden, ob die Aufgaben füreinander repräsentative Werte liefern und das Ergebnis eines klinischen Tests auf eine Alltagsaufgabe übertragen werden könnte.

Bei der nicht-dominanten Hand wurde nur die Jerkiness des Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe miteinander korreliert, da die Löffel-Aufgabe nicht mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt wurde. Abbildung 33 zeigt diese Korrelation. Dabei ergab sich ein $R = -0,1$ bei $p = 0,033$.

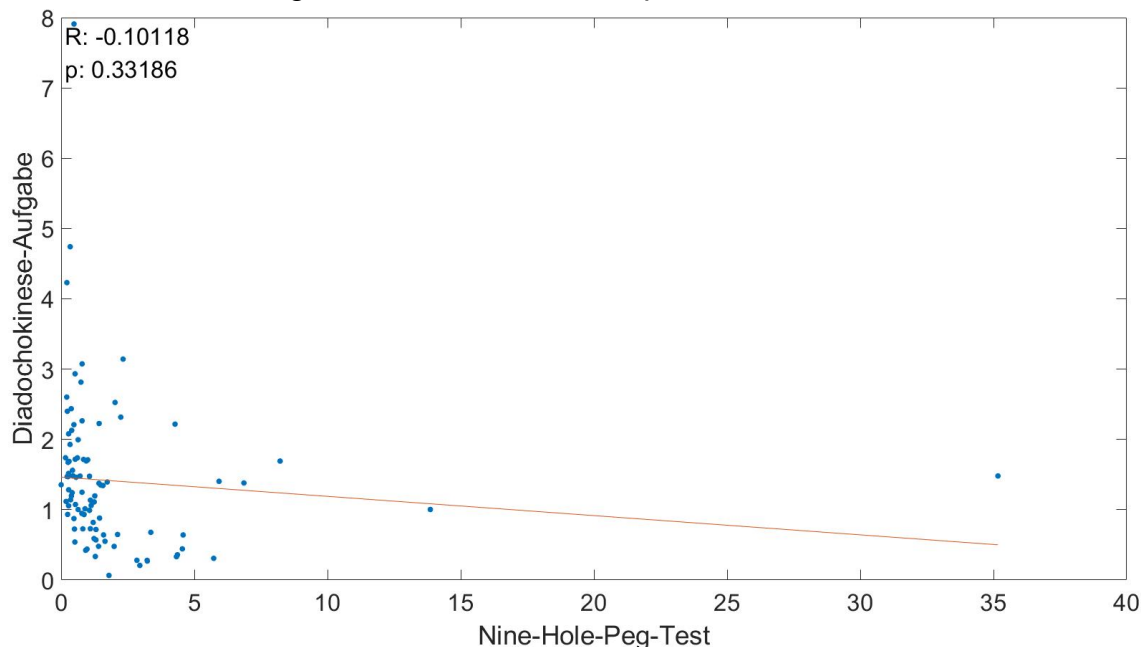


Abbildung 33: Korrelation der Jerkiness der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.

In Abbildung 34 ist die Korrelation der Jerkiness der dominanten Hand bei den drei Aufgaben untereinander dargestellt. Die Jerkiness beim Nine-Hole-Peg-Test korrelierte mit $R = -0,13$ bei $p = 0,22$ mit der Jerkiness bei der Diadochokinese-Aufgabe. Mit der Löffel-Aufgabe korrelierte die Diadochokinese-Aufgabe bei der Jerkiness mit $R = 0,03$ bei $p = 0,76$. Beim Nine-Hole-Peg-Test und der Löffel-Aufgabe betrug der R-Wert der Jerkiness-Korrelation $-0,09$, der p-Wert $= 0,37$.

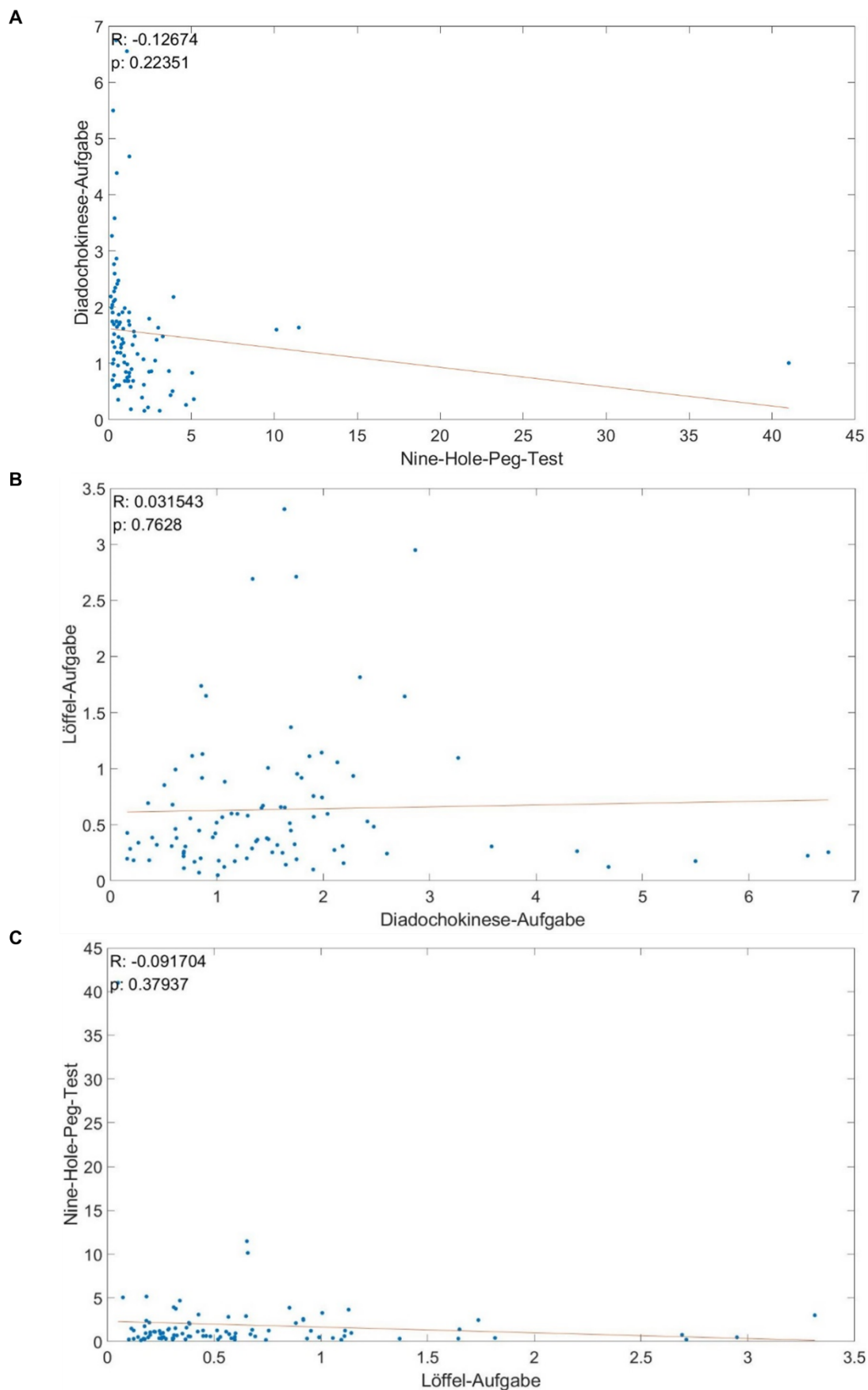


Abbildung 34: Korrelation der Jerkiness der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander.

A: Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe, B: Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe, C: Löffel-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test.

Bei der Korrelation der Hauptfrequenz beim Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe der nicht-dominanten Hand konnte eine Korrelation von $R = 0,5$ und $p = 2,1 \cdot 10^{-7}$ beobachtet werden (siehe Abbildung 35).

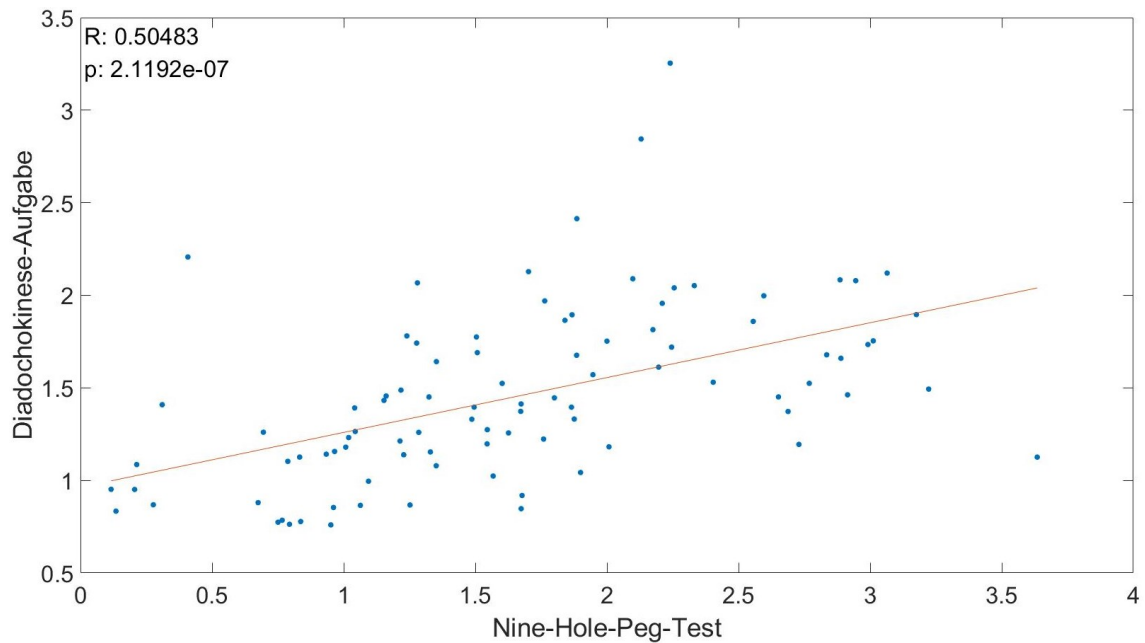


Abbildung 35: Korrelation der Hauptfrequenz der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.

Die Korrelation von Hauptfrequenz der dominanten Hand bei der Diadochokinese-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test, dargestellt in Abbildung 36, ergab $R = 0,52$ bei $p = 6,5 \cdot 10^{-8}$. Die Löffel-Aufgabe und die Diadochokinese-Aufgabe korrelierten mit $R = 0,2$ bei $p = 0,051$. Bei der Hauptfrequenz des Nine-Hole-Peg-Test und der Löffel-Aufgabe konnte ein R-Wert von $R = 0,24$ und $p = 0,02$ gezeigt werden.

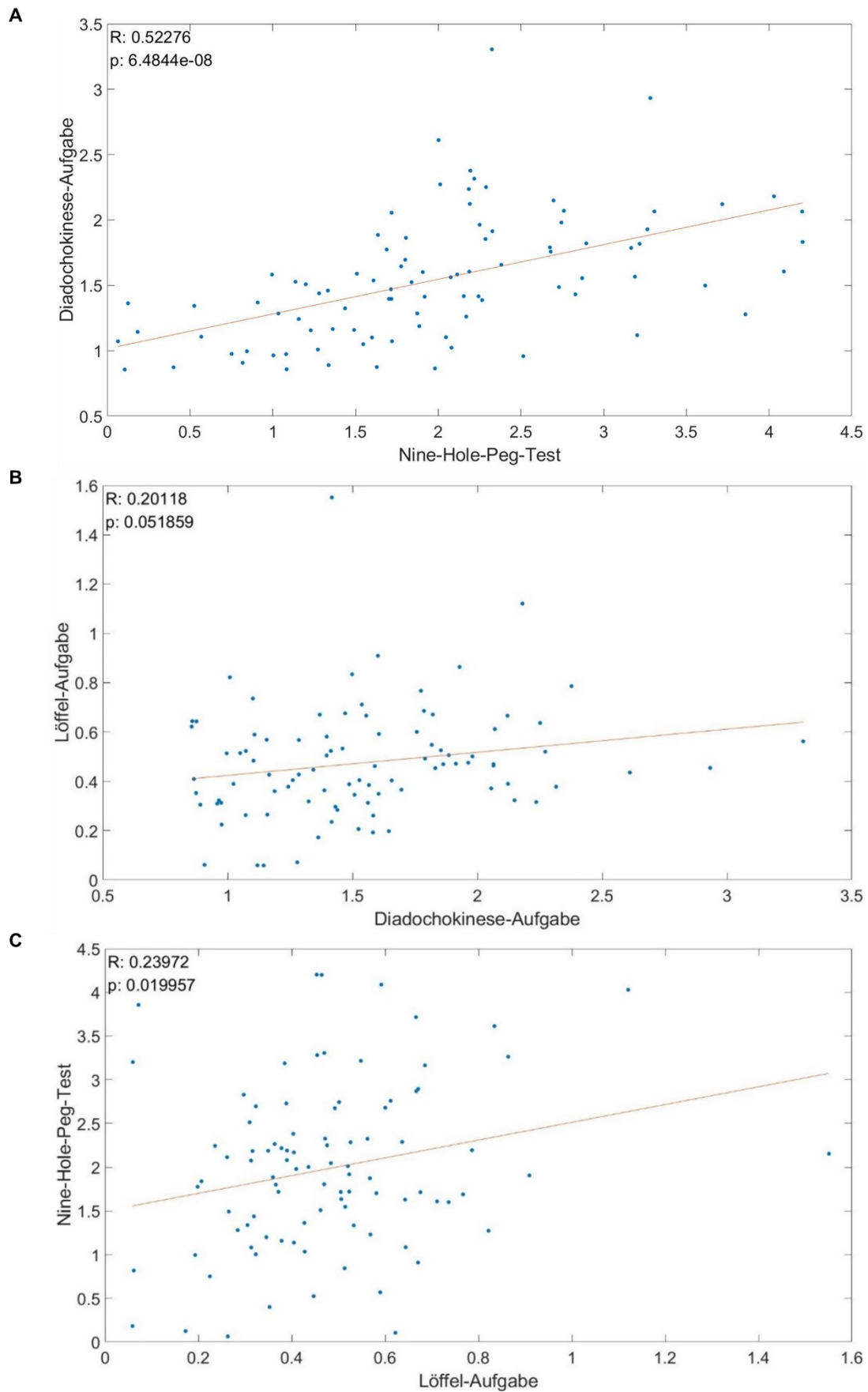


Abbildung 36: Korrelation der Hauptfrequenz der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander. A: Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe, B: Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe, C: Löffel-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test.

Bei der Korrelation des Energieverhältnisses der nicht-dominanten Hand bei Diadochokinese-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test zeigte sich $R = 0,32$ bei $p = 0,001$, zu sehen in Abbildung 37.

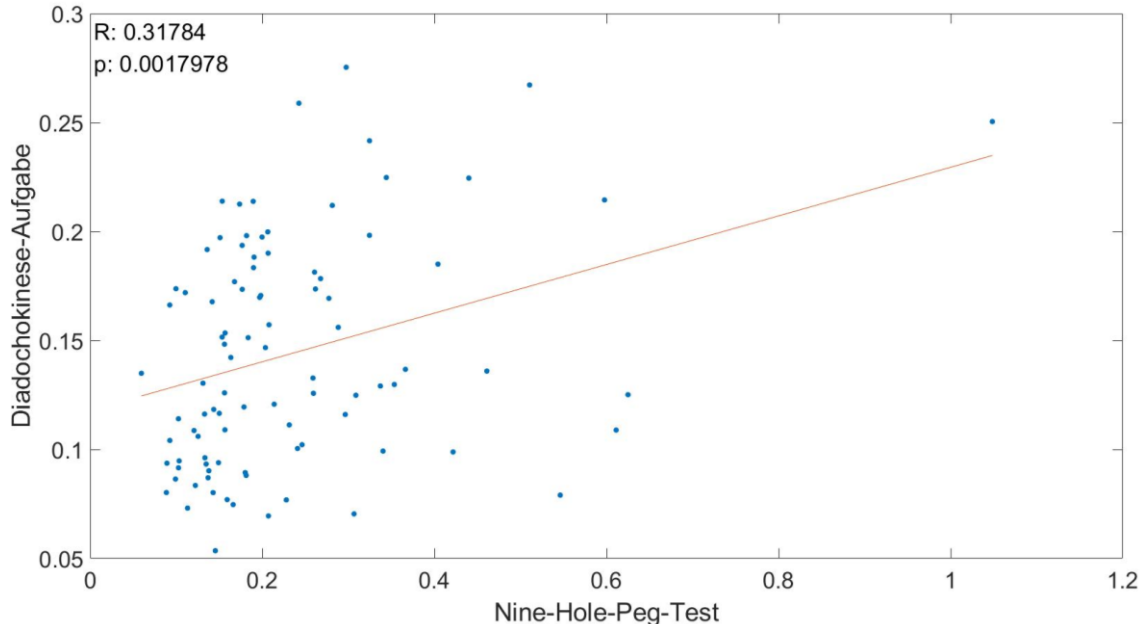


Abbildung 37: Korrelation des Energieverhältnisses der nicht-dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe.

Die Korrelation des Energieverhältnisses bei der dominanten Hand ist in Abbildung 38 dargestellt. Bei der Diadochokinese-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test zeigte sich ein R-Wert von 0,03 bei $p = 0,77$. Die Löffel-Aufgabe und die Diadochokinese-Aufgabe korrelierten mit $R = 0,13$ und $p = 0,21$. Bei der Korrelation des Energieverhältnisses von Nine-Hole-Peg-Test und Löffel-Aufgabe ergab sich $R = 0,15$ und $p = 0,15$

Zusammenfassung:

Die Korrelation der Jerkiness bei den verschiedenen Aufgaben zeigte keine starke Korrelation zwischen den Aufgaben bei beiden Händen. Bei der Hauptfrequenz korrelierten die Diadochokinese-Aufgabe und der Nine-Hole-Peg-Test sowohl bei der dominanten als auch bei der nicht-dominanten Hand miteinander (dominante Hand: $R = 0,52$ bei $p = 6,5 \cdot 10^{-8}$; nicht-dominante Hand: $R = 0,5$ und $p = 2,1 \cdot 10^{-7}$). Beim Energieverhältnis wurde nur bei der nicht-dominanten Hand zwischen Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe eine Korrelation von $R = 0,32$ bei $p = 0,001$ beobachtet, alle anderen Korrelationen waren geringer.

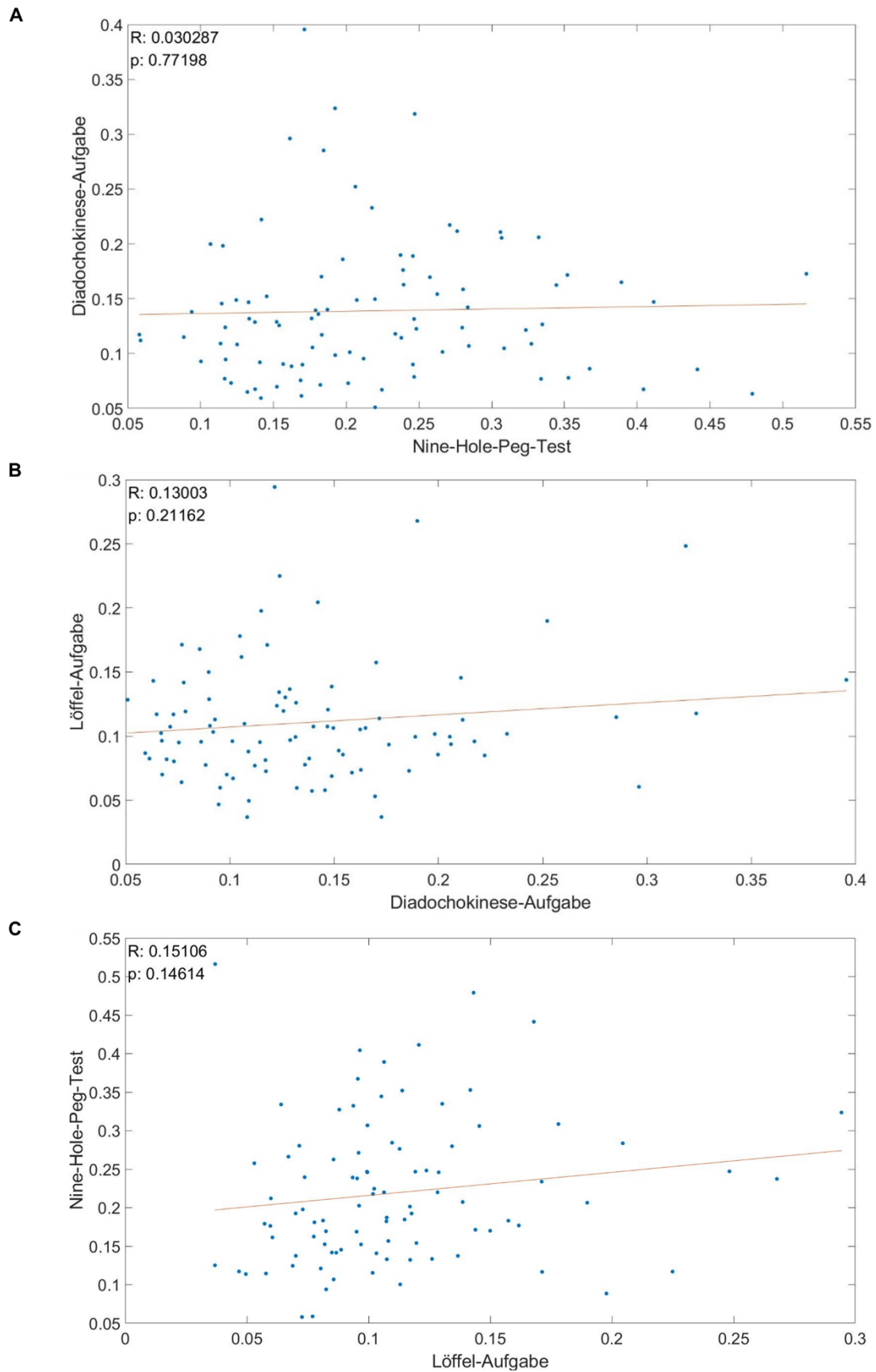


Abbildung 38: Korrelation des Energieverhältnisses der dominanten Hand von Nine-Hole-Peg-Test, Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe untereinander.
A: Nine-Hole-Peg-Test und Diadochokinese-Aufgabe, B: Diadochokinese-Aufgabe und Löffel-Aufgabe, C: Löffel-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die berechneten p- und R-Werte der Gruppenunterschiede, der Korrelation mit dem SARA-UL und der EDO-Korrelation für die drei Aufgaben.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppenunterschiede und der EDO-Korrelation für den Nine-Hole-Peg-Test, die Diadochokinese-Aufgabe und die Löffel-Aufgabe. HC = gesunde Kontrollen, PRE = präataktische Mutationstragende, ATX = ataktische Mutationstragende, EDO = Estimated Disease Onset.

	Nine-Hole-Peg-Test Reinstecken		Nine-Hole-Peg-Test Rausziehen		Diadochokinese-Aufgabe		Löffel-Aufgabe
	Dominante Hand	Nicht-dominante Hand	Dominante Hand	Nicht-dominante Hand	Dominante Hand	Nicht-dominante Hand	Dominante Hand
Jerkiness							
HC/PRE	p = 0,354	p = 0,155	p = 0,009	p = 0,004	p = 0,267	p = 0,914	p = 0,472
HC/ATX	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,076
Korrelation mit SARA-UL	R = 0,619 p = 4,35·10 ⁻¹⁰	R = 0,69 p = 5,91·10 ⁻¹³	R = 0,701 p = 1,61·10 ⁻¹³	R = 0,67 p = 5,18·10 ⁻¹²	R = -0,47 p = 1,47·10 ⁻⁵	R = -0,5 p = 3,9·10 ⁻⁶	R = 0,02 p = 0,87
Korrelation mit dem EDO bei PRE	---	---	R = -0,257 p = 0,505	R = -0,297 p = 0,437	R = -0,296 p = 0,52	R = -0,266 p = 0,563	R = 0,136 p = 0,772
Korrelation mit dem EDO bei ATX	---	---	R = 0,118 p = 0,782	R = 0,183 p = 0,664	R = -0,08 p = 0,858	R = 0,063 p = 0,893	R = 0,04 p = 0,94
Hauptfrequenz							
HC/PRE	p = 0,064	p = 0,73	p = 0,532	p = 0,872	p = 0,118	p = 0,642	p = 0,897
HC/ATX	p < 0,001	p = 0,006	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,259
Korrelation mit SARA-UL	R = -0,238 p = 0,03	R = -0,342 p = 0,0015	R = -0,57 p = 1,3·10 ⁻⁸	R = -0,65 p = 3,16·10 ⁻¹¹	R = -0,72 p = 1,2·10 ⁻¹³	R = -0,65 p = 1,1·10 ⁻¹⁰	R = -0,18 p = 0,121
Korrelation mit dem EDO bei PRE	---	---	R = -0,245 p = 0,526	R = -0,176 p = 0,651	R = -0,35 p = 0,428	R = -0,395 p = 0,38	R = 0,351 p = 0,44
Korrelation mit dem EDO bei ATX	---	---	R = -0,016 p = 0,97	R = -0,255 p = 0,542	R = -0,481 p = 0,275	R = -0,637 p = 0,124	R = -0,457 p = 0,362
Energieverhältnis							
HC/PRE	p = 0,219	p = 0,311	p = 0,121	p = 0,174	p = 0,102	p = 0,257	p = 0,927
HC/ATX	p = 0,01	p = 0,948	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,005
Korrelation mit SARA-UL	R = -0,11 p = 0,331	R = -0,12 p = 0,276	R = -0,54 p = 1,19·10 ⁻⁷	R = -0,54 p = 7,74·10 ⁻⁸	R = -0,04 p = 0,69	R = -0,23 p = 0,046	R = -0,23 p = 0,04
Korrelation mit dem EDO bei PRE	---	---	R = 0,571 p = 0,108	R = -0,135 p = 0,728	R = -0,468 p = 0,289	R = 0,642 p = 0,12	R = -0,695 p = 0,08
Korrelation mit dem EDO bei ATX	---	---	R = 0,006 p = 0,989	R = -0,412 p = 0,31	R = -0,328 p = 0,472	R = -0,808 p = 0,028	R = -0,23 p = 0,662

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse und Vergleich mit aktuellem Stand der Forschung

4.1.1 Nine-Hole-Peg-Test

Beim Reinstecken der Stäbchen des Nine-Hole-Peg-Test konnte zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden für die Parameter Jerkiness und Hauptfrequenz ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ für beide Hände gezeigt werden. Auch beim Energieverhältnis der dominanten Hand konnte dieser Unterschied demonstriert werden. Damit eignen sich diese Parameter zur Differenzierung von Bewegungen von ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen. Lediglich das Energieverhältnis der nicht-dominanten Hand zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen. Grund dafür könnte sein, dass auch gesunde Kontrollpersonen Schwierigkeiten haben, komplexe feinmotorische Bewegungsaufgaben mit der nicht-dominanten Hand auszuführen. Während die Jerkiness und die Hauptfrequenz stabil gegen dieses Problem zu sein scheinen, ist das Energieverhältnis auch bei nicht-ataktischen Versuchspersonen beim Reinstecken der Stäbchen sehr gering.

Die Jerkiness war bei den ataktischen Mutationstragenden höher und breiter gestreut als bei den gesunden Kontrollen, was für eine hohe Bewegungsvariabilität und Ruckhaftigkeit der Bewegungsausführung spricht. Die Effektstärke Cliff's Delta zeigte hier einen großen Effekt für beide Hände. Zwischen präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen war kein signifikanter Unterschied zu erkennen, sodass zwischen den beiden Gruppen mit diesem Maß nicht differenziert werden kann.

Die Hauptfrequenz war bei der dominanten Hand der gesunden Kontrollen deutlich variabler, aber insgesamt höher als die Hauptfrequenz der ataktischen Mutationstragenden. Dies stimmt mit der klinischen Beobachtung beim Nine-Hole-Peg-Test überein, dass die gesunden Kontrollen die Aufgabe schneller, also mit einer höheren Hauptfrequenz, erledigen. Mit der nicht-dominanten Seite

war die Variabilität der gesunden Kontrollen geringer. Insgesamt lag ihre Hauptfrequenz trotzdem über der der ataktischen Mutationstragenden. Cliff's Delta zeigte für die dominante Hand mit 0,53 einen großen Effekt, für die nicht-dominante Hand mit 0,35 nur einen mittleren Effekt. Der Mittelwert der Hauptfrequenz der präataktischen Mutationstragenden lag zwischen den gesunden Kontrollen und den ataktischen Mutationstragenden, hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und präataktischen Mutationstragenden gezeigt werden. Weitere Untersuchungen wären aber besonders bei der dominanten Hand interessant, hier betrug $p = 0,06$. Durch eine geringere Variabilität der gesunden Kontrollpersonen oder durch eine größere Anzahl an präataktischen Mutationstragenden könnte bei dieser Bedingung eine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollpersonen und präataktischen Mutationstragenden gelingen.

Das Energieverhältnis zeigte nur auf der dominanten Hand einen signifikanten Unterschied zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen. Dabei lag das Energieverhältnis der gesunden Kontrollen über dem der ataktischen Mutationstragenden. Dies spricht für eine stabilere repetitive Bewegungsausführung der gesunden Kontrollen. Nur bei der dominanten Hand konnte ein mittlerer Effekt gezeigt werden. Die präataktischen Mutationstragenden unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollpersonen.

Es erfolgte die Korrelation der Parameter bei präataktischen und ataktischen Mutationstragenden mit dem SARA-UL zur Beurteilung der Krankheitsschwere im Querschnitt. Bei der Jerkiness konnte $R = 0,62$ auf der dominanten Seite und $R = 0,69$ auf der nicht-dominanten Seite bei $p < 0,05$ beobachtet werden. Die Jerkiness kann dementsprechend den Schweregrad der Ataxie gut wiedergeben. Bei der Hauptfrequenz wurden nur R-Werte $|R| < 0,35$ erreicht, hier wird der Krankheitsverlauf nicht gut abgebildet. Auch das Energieverhältnis ist nicht geeignet, um den Krankheitsverlauf zu zeigen. Hier lagen die R-Werte bei $|R| < 0,15$.

Beim Rausziehen der Stäbchen konnte für alle Parameter bei beiden Händen zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden ein Unterschied von $p < 0,001$ festgestellt werden. Cliff's Delta zeigt für alle Parameter bei beiden Händen zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden starke Effekte. Daher kann man davon ausgehen, dass alle Parameter zur Unterscheidung der Gruppen geeignet sind.

Die Jerkiness war für die ataktischen Mutationstragenden, wie bereits beim Reinstecken der Stäbchen, höher als die der gesunden Kontrollen, d.h. sie bewegen sich ruckhafter. Bei beiden Händen war zwischen präataktischen Mutationstragenden ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zu den gesunden Kontrollen zu sehen. Cliff's Delta zeigte mit 0,46 auf der dominanten Seite und 0,5 auf der nicht-dominanten Seite einen mittleren beziehungsweise großen Effekt. Entgegen der Erwartung waren die präataktischen Mutationstragenden jedoch nicht ruckhafter als die gesunden Kontrollen, sondern signifikant weniger ruckhaft. Erklärbar wäre dieses Ergebnis beispielsweise damit, dass die präataktischen Mutationstragenden die Aufgabe des Nine-Hole-Peg-Tests bereits häufiger absolviert haben als gesunde Kontrollen, da es ein üblicher Test im Screening auf Ataxie ist. Ein weiteres mögliches Argument ist, dass präataktische Mutationstragende unterbewusst oder bewusst stärker motiviert waren, ein gutes Ergebnis zu erzielen. Für sie bedeutet die Teilnahme an dieser Studie mehr als für die gesunden Kontrollen. Jedoch ist zweifelhaft, ob durch diese Motivation die Ruckhaftigkeit der Bewegungen beeinflusst werden kann.

Gesunde Probandinnen und Probanden zeigten eine höhere Hauptfrequenz als ataktische Mutationstragende. Präataktische Mutationstragende und gesunde Kontrollen unterschieden sich in der Hauptfrequenz nicht signifikant voneinander. Der Mittelwert der präataktischen Mutationstragenden lag jedoch über dem der gesunden Kontrollen. Auch hier könnte das Argument, dass die präataktischen Mutationstragenden stärker motiviert waren, das Ergebnis teilweise erklären. Die Effektstärke zeigte für die nicht-dominante Hand keinen, für die dominante Hand einen kleinen Effekt zwischen präataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe.

Sowohl bei der dominanten als auch bei der nicht-dominanten Hand zeigten gesunde Kontrollen ein höheres Energieverhältnis als die ataktischen Mutationstragenden. Der Mittelwert der präataktischen Mutationstragenden lag bei der dominanten Hand beim Energieverhältnis zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den ataktischen Mutationstragenden. Dabei gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch zeigte sich auch diese Bedingung vielversprechend für weitere Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und präataktischen Mutationstragenden. Eine höhere Stichprobenanzahl an präataktischen Mutationstragenden wäre an dieser Stelle interessant. Bei der nicht-dominanten Hand lag das Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden über dem der gesunden Kontrollen. Dies spricht für eine stabilere Bewegung als die der gesunden Kontrollen. Diese unerwartete Beobachtung passt zur geringeren Jerkiness der präataktischen Mutationstragenden, die bereits diskutiert wurde. Beides weist auf eine stabilere Bewegung hin. Cliff's Delta zeigt beim Gruppenunterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und präataktischen Mutationstragenden einen kleinen Effekt für beide Hände.

Korrelierte man die Jerkiness der Mutationstragenden mit dem SARA-UL, erhielt man für beide Hände einen R-Wert $> 0,65$ bei $p < 0,05$, bei der dominanten Hand sogar $R = 0,7$. Damit lässt sich die Krankheitsschwere im Querschnitt mithilfe der Jerkiness gut darstellen. Bei der Hauptfrequenz zeigte sich $R = -0,57$ für die dominante Hand, für die nicht-dominante Hand betrug $R = -0,65$ bei $p < 0,05$. Hiermit lässt sich ebenfalls der Schweregrad der Erkrankung abbilden. Beim Energieverhältnis beträgt der R-Wert $-0,54$ bei $p < 0,05$ für beide Hände. Auch hier lässt sich eine Korrelation des Parameters mit dem Krankheitsverlauf annehmen. Am besten scheint die Jerkiness der dominanten Hand den Krankheitsverlauf beim Rausziehen der Stäbchen des Nine-Hole-Peg-Test abzubilden.

Kanzler et al. entwickelten zur Bewegungsaufnahme des Nine-Hole-Peg-Tests den Virtual Peg Insertion Test (VPIT) bei Patientinnen und Patienten mit Autosomal-Rezessiver Spastischer Ataxie Typ Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Über eine externe Steuerungseinheit, die im Griff über einen Kraftsensor verfügt, wird auf einem Computer virtuell der Nine-Hole-Peg-Test absolviert. So können

neben Parametern der Bewegungskontrolle auch Aussagen über die Kraftkontrolle ermittelt werden. Die Parameter der Greifkraft, die in der vorliegenden Studie nicht aufgenommen werden konnten, korrelierten laut der Autoren nicht mit dem klassischen Nine-Hole-Peg-Test. Die Autoren diskutierten daher eine andere Form des Greifens bei den beiden Tests sowie das Fehlen von Greifkraft-Informationen im klassischen Nine-Hole-Peg-Test. Einige Parameter korrelierten jedoch signifikant mit dem SARA-UL (Kanzler et al. 2022). Eine Korrelation zwischen allen drei berechneten Parametern bei Mutationstragenden und SARA-UL konnte auch in der vorliegenden Studie demonstriert werden. Schmitz-Hübsch et al. korrelierten in der Studie zum SCAFI den Z-Score des klinisch durchgeführten Nine-Hole-Peg-Tests mit dem SARA und mit dem Mittelwert der SARA-Items 5-7. Dabei zeigte sich eine Korrelation von -0,817 mit dem SARA und -0,715 mit dem Mittelwert der SARA-Items 5-7 (Schmitz-Hübsch et al. 2008). In der vorliegenden Studie beobachteten Korrelation der Jerkiness mit dem SARA-UL ist mit $R = 0,7$ bei der dominanten Hand vergleichbar zu den klinischen Beobachtungen von Schmitz-Hübsch.

Laut Schmitz-Hübsch et al. ist die Zeit, die für die Durchführung des Nine-Hole-Peg-Tests benötigt wird, geeignet, subklinische Unterschiede zu erkennen (Schmitz-Hübsch et al. 2010). In der vorliegenden Studie zeigte die Zeit, die zum Absolvieren des gesamten Nine-Hole-Peg-Test benötigt wurde, bei der dominanten und bei der nicht-dominanten Hand einen Gruppenunterschied zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunder Kontrollgruppe. Jedoch ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen gesunden Kontrollprobanden und präataktischen Mutationstragenden feststellen. Dies zeigt, dass, zumindest bei einer kleineren Stichprobengröße wie bei dieser Arbeit, eine genauere Analyse der Bewegungen als nur mit dem klinischen Parameter Zeit notwendig ist, um präataktische Mutationstragende zu identifizieren.

Festzustellen ist, dass sich bei der Durchführung des Nine-Hole-Peg-Test die beiden Bewegungsabschnitte Reinstecken und Rausziehen der Stäbchen in der Aussagekraft unterscheiden. Dabei ist das Rausziehen der Stäbchen für die Bewegungsanalyse geeigneter, da hier bei allen Parametern ein signifikanter

Gruppenunterschied zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden nachgewiesen werden konnte. Ursache dafür könnte sein, dass beim Reinstecken der Stäbchen die Bewegung mehr Feinmotorik erfordert, die über die Sensoren an den Handgelenken nicht präzise genug aufgezeichnet werden kann. Des Weiteren ist das Rausziehen eine gleichförmigere Bewegung, da die Feinmotorik, die zum korrekten Platzieren der Stäbchen im Peg-Board notwendig ist, hier nicht beachtet werden muss. Die berechneten Parameter beruhen auf repetitiven gleichartigen Bewegungen, sodass beim Rausziehen diese Bedingung besser erfüllt war. Alle weiteren Korrelationen des Nine-Hole-Peg-Tests wurden mit den Daten vom Rausziehen der Stäbchen durchgeführt.

Die Korrelation der Parameter untereinander zeigte beim Nine-Hole-Peg-Test für die dominante Hand bei allen Bedingungen Werte von $|R| < 0,4$. Bei der nicht-dominanten Hand wurden bei der Jerkiness und der Hauptfrequenz und bei der Jerkiness und dem Energieverhältnis R-Werte von $R = -0,46$ errechnet. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Parameter voneinander oder von der Geschwindigkeit als Vermittlungsgröße abhängig sind.

Bei der Korrelation mit der Zeit bis zum EDO konnte bei der dominanten Hand nur beim Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden $|R| > 0,5$ gezeigt werden. Hierbei betrug der p-Wert jedoch 0,108 und liegt damit über dem Signifikanzniveau. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Studienpopulation sollten folgen, um zu klären, ob das Energieverhältnis ein Parameter sein könnte, um die Zeit bis zum EDO bei präataktischen Mutationstragenden vorhersagen zu können. In der hier beschriebenen Studie wurden nur sehr wenige Versuchspersonen untersucht, da nur bei diesen wenigen Mutationstragenden die Berechnung des EDO zum Untersuchungszeitpunkt vorlag. Zu beachten ist außerdem, dass der EDO als Berechnungsgrundlage nur die Anzahl der CAG-Repeats betrachtet. Jedoch sind nur 50-80% der Variabilität des Erkrankungsalters durch CAG-Repeats zu erklären (Tezenas du Montcel, Durr, Bauer, et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass beispielsweise populationsspezifische Einflussfaktoren (de Mattos et al. 2019) oder andere genetische, möglicherweise rezessive oder x-chromosomale Faktoren, sich auf das Erkrankungsalter auswirken (Figuerola et

al. 2017). Die Anwendung von komplexeren Modellen, die diese Einflussfaktoren berücksichtigen, führt in der Studie von Ru et al. zu einer besseren Vorhersage des Erkrankungsbeginns (Ru et al. 2022) und könnte daher in zukünftigen Studien zu einer aussagekräftigeren Korrelation mit den Parametern führen.

4.1.2 Diadochokinese-Aufgabe

Auch bei der Diadochokinese-Aufgabe zeigte sich $p < 0,001$ bzw. $p=0,001$ bei beiden Händen bei allen Parametern zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den ataktischen Mutationstragenden. Die Parameter unterstützen somit eine diagnostische Differenzierung zwischen diesen Gruppen. Ein großer Effekt konnte aber nur bei der Hauptfrequenz bei beiden Händen beobachtet werden, hier betrug Cliff's Delta $> 0,55$. Bei den anderen Gruppenunterschieden bestanden mittlere Effekte.

Eine Unterscheidung zwischen präataktischen Mutationstragenden und gesunder Kontrollgruppe ist jedoch bei der Diadochokinese-Aufgabe für keinen Parameter gelungen.

Die Jerkiness der gesunden Kontrollen war bei der Diadochokinese-Aufgabe höher als die der ataktischen Mutationstragenden. Dies ist damit zu erklären, dass die gesunden Kontrollen schneller die Handdrehung durchführen können und damit die Drehrichtung häufiger ändern. Bei der Änderung der Drehrichtung entsteht eine höhere Ruckhaftigkeit. Die präataktischen Mutationstragenden zeigten mit der dominanten Hand eine höhere, jedoch nicht signifikant höhere Jerkiness als die gesunden Probanden. Mit der nicht-dominanten Hand war die Jerkiness der präataktischen Mutationstragenden vergleichbar mit der der gesunden Kontrollen.

Wie beim Nine-Hole-Peg-Test war die Hauptfrequenz der gesunden Kontrollen höher als die der ataktischen Mutationstragenden. Die präataktischen Mutationstragenden befanden sich ungefähr auf einem Niveau mit den gesunden Kontrollen.

Das Energieverhältnis der gesunden Kontrollen war höher als das der ataktischen Mutationstragenden. Bei der Betrachtung von Abbildung 23.A fällt

auf, dass das Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden zwischen dem der Gruppe der gesunden Kontrollen und dem der den ataktischen Mutationstragenden lag. Hier konnte jedoch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dies könnte darauf hindeuten, dass hier in einer größeren Stichprobe eine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und präataktischen Mutationstragenden möglich wäre. In zukünftigen Studien mit einer größeren Anzahl präataktischen Mutationstragenden sollte diese Beobachtung weiter untersucht werden.

Zur Erfassung der Krankheitsschwere im Querschnitt erfolgte die Korrelation der Parameter der Mutationstragenden mit dem SARA-UL. Bei der Jerkiness wurde ein R-Wert von -0,47 mit der dominanten Hand und $R = -0,49$ mit der nicht-dominanten Hand beobachtet. Die p-Werte betragen $p < 0,05$. Damit könnte die Jerkiness einen geeigneten Verlaufsparemeter bei dieser Aufgabe darstellen. Bei der Korrelation mit der Hauptfrequenz und dem SARA-UL ergab sich auf der rechten Hand ein R-Wert von -0,72 und auf der linken $R = -0,65$ bei $p < 0,5$. Die Hauptfrequenz bildet den Krankheitsverlauf daher gut ab. Beim Energieverhältnis waren die R-Werte der Korrelation sehr gering, sodass sich das Energieverhältnis nicht als Verlaufsparemeter der Erkrankung anbietet. Im Vergleich zur Studie von Tran et al., in der für die berechneten Parameter bei Dysdiadochokinese nur eine schwache Korrelation von maximal 0,373 mit dem SARA-UL gezeigt werden konnte (Tran et al. 2020), korrelierte die Hauptfrequenz in dieser Arbeit bei der Diadochokinese-Aufgabe mit $R = -0,72$ bei der dominanten Hand bzw. -0,65 bei der nicht-dominanten Hand stärker mit dem SARA-UL. In der Studie von Krishna et al. wurde bei der Korrelation der Diadochokinese-Aufgabe mit dem SARA 0,7254 erreicht (Krishna et al. 2019), vergleichbar mit dem $|R|$ bei dieser Arbeit bei der dominanten Hand.

Bei Korrelation der Parameter untereinander wurden bei der Jerkiness und der Hauptfrequenz $R = 0,5$ auf der dominanten Hand und $R = 0,48$ auf der nicht-dominanten Hand bei $p < 0,05$ beobachtet. Eine ähnliche Beobachtung wurde bei der Untersuchung der Jerkiness und der Hauptfrequenz des Nine-Hole-Peg-Tests gemacht und erhärtet damit den Verdacht auf eine Abhängigkeit der

Parameter voneinander. Die anderen Parameter korrelierten untereinander nur schwach.

Bei der Korrelation der Jerkiness mit dem EDO zeigten sich auf beiden Seiten nur schwache Korrelationen. Die Hauptfrequenz der präataktischen Mutationstragenden korrelierte mit dem EDO mit der dominanten Hand mit $R = -0,36$ und $p > 0,05$, bei den ataktischen Mutationstragenden mit $R = -0,48$ bei $p > 0,05$. Mit der nicht-dominanten Hand zeigte sich bei den präataktischen Mutationstragenden $R = -0,395$, bei den ataktischen Mutationstragenden $R = 0,637$. Die p-Werte lagen jedoch ebenfalls bei beiden Korrelationen über dem Signifikanzniveau von fünf Prozent. Trotzdem könnte dieses Ergebnis ein Hinweis dafür sein, dass sich die Zeit bis zum EDO insbesondere bei bereits ataktischen, aber eventuell auch bei präataktischen Mutationstragenden gut mit der Hauptfrequenz darstellen lässt. Die Korrelation der Zeit bis zum EDO mit dem Energieverhältnis zeigte bei den präataktischen Mutationstragenden R-Werte von $R = -0,468$ auf der dominanten Seite und $R = 0,642$ auf der nicht-dominanten Seite. Bei den ataktischen Mutationstragenden konnte bei der Korrelation des Energieverhältnisses mit dem EDO bei der nicht-dominanten Hand ein R-Wert von $-0,808$ beobachtet werden. Auffällig ist die umgekehrte Korrelation bei den präataktischen und ataktischen Mutationstragenden der nicht-dominanten Hand. In Anbetracht der geringen Stichprobenanzahl sollte hier eine Untersuchung mit einer größeren Stichprobe erfolgen, um die Ergebnisse bestätigen zu können.

4.1.3 Löffel-Aufgabe

Bei der Löffel-Aufgabe konnte ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden nur für das Energieverhältnis gezeigt werden. Das Energieverhältnis der gesunden Kontrollen lag über dem Energieverhältnis der ataktischen Mutationstragenden. Dabei betrug die Effektstärke $0,42$, was für einen mittleren Effekt spricht. Bei allen anderen Bedingungen konnte nicht zwischen gesunder Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden unterschieden werden. Außerdem konnte zwischen den präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Korrelationen mit dem SARA-UL im Verwendungskontext der Marker für die Krankheitsschwere im Querschnitt zeigten keine R-Werte über 0,24, dementsprechend ist weder Jerkiness noch Hauptfrequenz oder Energieverhältnis bei der Löffel-Aufgabe als Verlaufsparameter geeignet.

Die geringe Aussagekraft der berechneten Parameter kann an der Variabilität liegen, mit der eine Alltagsaufgabe durchgeführt wird. Standardisierungen wie beim Nine-Hole-Peg-Test oder der Diadochokinese-Aufgabe gab es hier nicht. Trotzdem wäre zu erwarten gewesen, dass zumindest in der Hauptfrequenz oder Jerkiness ein deutlicher Unterschied zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen erkennbar gewesen wäre. Im Unterschied zu den anderen Aufgaben ging es bei dieser Aufgabe nicht darum, die Aufgabe möglichst schnell zu absolvieren. Unter diesem Aspekt könnten sich die gesunden Versuchspersonen mehr Zeit für eine genaue Ausführung gelassen haben, wodurch es zu keinem nennenswerten Unterschied zwischen den Gruppen gekommen ist. Des Weiteren wurde die Sauberkeit, mit der die Aufgabe ausgeführt wurde, nicht überprüft. Das könnte dazu geführt haben, dass die Testpersonen weniger kontrollierte Bewegungen ausgeführt haben. Die Hemmung, Wasser im Studiensetting zu verschütten, ist geringer, als in Alltagssituationen, beispielsweise am Esstisch, Suppe zu verschütten. Als weiterer Aspekt muss beachtet werden, dass es unter dem Einfluss der Corona-Pandemie nicht möglich war, den Löffel am Ende der Bewegung in den Mund zu nehmen. Der Löffel wurde nicht geleert und somit voll wieder zur Schüssel zurückgeführt. Dies könnte die Bewegungsausführung beeinträchtigt haben. Menegoni et al. konnten mit einem optoelektronischen System bei einer Hand-zu-Mund Bewegung zeigen, dass die Bewegung von ataktischen Mutationstragenden besonders in der letzten Phase der Bewegung, die durch den Mundschutz in der vorliegenden Studie nicht auf natürliche Weise durchgeführt werden konnte, verändert ist (Menegoni et al. 2009). Außerdem ist zu beachten, dass beim Balancieren des Löffels ein hohes Maß an Feinmotorik gefordert ist, welches sich, wie bereits beim Reinstecken der Stäbchen des Nine-Hole-Peg-Tests beschrieben, weniger gut mit Sensoren am Handgelenk nachweisen lässt. In der vorliegenden Studie wurden die Sensoren an der

distalen dorsalen Seite des Unterarms am Handgelenk positioniert, wie von Höglund et al. in ihrer Studie von 2021 vorgeschlagen (Höglund, Grip, and Ohberg 2021). Eine andere Sensorposition nutzen Corben et. al bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie, indem sie einen Löffel entwickelten, der mit einem IMU-Bewegungssensor ausgestattet ist. Der Ataxia Instrumented Measure-Spoon (AIM-S) erreichte in der Studie der Autoren eine höhere Retest-Reliabilität als der Nine-Hole-Peg-Test. Außerdem konnten berechnete spatiotemporale Parameter und Texturmerkmale Betroffene und Kontrollgruppe in einer Querschnittsstudie unterscheiden, während sich zeigte, dass Texturmerkmale wie beispielsweise Homogenität, Entropie und Kontrast der Bewegung eher für die longitudinale Beobachtung von Krankheitsprogression geeignet sein könnten. Aus den Texturmerkmalen bildeten die Autoren den AIM-S-Score, der stark mit klinischen Scores wie der modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS) korrelierte (Corben et al. 2021). Auch Krasovsky et al. nutzen einen mit einem Sensor ausgestatteten Löffel bei gesunden Probanden zur Untersuchung der Löffel-Bewegung. Sie beobachteten, dass die Bewegungsparameter, die auf Beschleunigung und linearer Geschwindigkeit beruhen, weniger aussagekräftig waren als die Parameter, die auf der Winkelgeschwindigkeit beruhen (Krasovsky et al. 2020). In der vorliegenden Studie wurden für die Löffel-Aufgabe die Accelerometer-Daten verwendet, in weiterführenden Studien sollten auch die Gyroskop-Daten ausgewertet werden.

Als methodischen Aspekt müssen auch die Formeln, nach denen die Parameter berechnet wurden, hinterfragt werden. Sie scheinen für die Löffel-Aufgabe nicht ausreichend geeignet zu sein, um die Bewegung so weit zu qualifizieren, dass zumindest eine Unterscheidung von ataktischen und gesunden Kontrollen möglich ist. Aus diesem Grund sollte in folgenden Studien die Berechnung der Parameter für diese Aufgabe angepasst werden. Alltagsaufgaben wie die Löffel-Aufgabe bilden die Einschränkungen der Lebensqualität der Ataxie-Betroffenen viel genauer ab als klinische Aufgaben. Es ist daher von großem wissenschaftlichem Interesse, mit der sensorbasierten Bewegungsaufnahme Alltagsbewegungen objektiv auswerten zu können.

Weitere Alltagsaufgaben als Evaluationsmethode von Bewegungen bei Ataxie-Erkrankten wurden bereits von mehreren Autoren untersucht. Kishimoto et al. entwickelten ein Gerät mit einem integrierten Stift, mit dem Knöpfe so schnell wie möglich berührt werden sollten. Das Gerät misst dabei die dreidimensionale Position des Stifts und die Druckkraft. Als aussagekräftigsten Parameter für die Krankheitsschwer bestimmten die Autoren einen Distorsions-Index und zeigten eine bessere Beurteilung der Änderung über die Erkrankungsprogression als der Nine-Hole-Peg-Test (Kishimoto et al. 2022). Des Weiteren wurde ähnlich zum AIM-S ein Becher, der Ataxia Instrumented Measurement-Cup (AIM-C) mit einer IMU und einem Drucksensor ausgestattet. Hierbei war die Aufgabe für die Teilnehmenden, den Becher in die Hand zu nehmen, zur Unterlippe zu führen, als ob sie aus dem Becher trinken würden, und wieder abzusetzen. Ein relevanter Parameter bei dieser Aufgabe war die Greifkraft, mit der der Becher gehalten wurde, sowie die Winkelgeschwindigkeit (Krishna et al. 2021).

In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Löffel-Aufgabe der Korrelation der Parameter untereinander keine R-Werte von $> 0,4$ beobachtet. Die Parameter scheinen also voneinander unabhängig zu sein, wobei die begrenzte Aussagekraft der Parameter beachtet werden muss.

Bei der Korrelation mit der Zeit bis zum EDO zeigte sich beim Energieverhältnis der präataktischen Mutationstragenden $R = -0,695$ bei $p = 0,08$. Die Korrelation bei den ataktischen Mutationstragenden war mit $R = -0,23$ deutlich schwächer. Die Korrelationen der Jerkiness und Hauptfrequenz mit der Zeit bis zum EDO zeigten sich bei den präataktischen Mutationstragenden schwächer. Das Ergebnis stimmt mit Beobachtungen beim Nine-Hole-Peg-Test und bei der Diadochokinese überein, bei denen das Energieverhältnis bei den präataktischen Mutationstragenden am ehesten eine Korrelation mit der Zeit bis zum EDO zeigte. Allerdings muss beachtet werden, dass die berechneten Parameter für die Löffel-Aufgabe wenig aussagekräftig sind und somit auch die Korrelation mit der Zeit bis zum EDO nur eingeschränkte Aussagekraft hat.

4.1.4 Korrelation derselben Parameter bei unterschiedlichen Aufgaben

Die Korrelation derselben Parameter bei unterschiedlichen Aufgaben diene dazu, zu überprüfen, ob die Parameter einander bei den unterschiedlichen Aufgaben repräsentieren und somit von einer Aufgabe auf eine andere rückgeschlossen werden kann.

Beim Parameter Jerkiness konnte weder für die dominante Hand noch für die nicht-dominante Hand eine Korrelation zwischen den Aufgaben gezeigt werden. Da die Jerkiness der gesunden Kontrollen beim Nine-Hole-Peg-Test unter der ataktischen Mutationstragenden lag und bei der Diadochokinese-Aufgabe höher, wäre eine negative Korrelation erwartbar gewesen. Dies bestätigte sich zwar, jedoch war der R-Werten mit rund $-0,13$ so gering, dass auf keinen Zusammenhang geschlossen werden kann.

Bei der Hauptfrequenz bei der Diadochokinese-Aufgabe und dem Nine-Hole-Peg-Test zeigte sich mit der dominanten Hand $R = 0,52$ und mit der nicht-dominanten Hand $R = 0,5$, wobei der p-Wert bei beiden Korrelationen $p < 0,05$ betrug. Daraus kann geschlossen werden, dass die Hauptfrequenz im Nine-Hole-Peg-Test Aufschlüsse darüber gibt, wie die Hauptfrequenz in der Diadochokinese-Aufgabe sein würde. Einen ähnlichen Zusammenhang beobachteten Hohenfeld et al. in einer Studie mit ein Q-Motor-Device bei Patientinnen und Patienten mit Friedreich-Ataxie. Die Autoren untersuchten die Aufgaben Finger-Tapping-Test, Dysdiadochokinese und Hochheben eines 250 g schweren Objekts, das anschließend möglichst stabil in der Luft gehalten werden sollte. Es konnten in allen drei Aufgaben Gruppenunterschiede zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden festgestellt werden. Darüber hinaus zeigte sich eine starke Beziehung der Q-Motor-Parameter der Diadochokinese-Aufgabe und der klinischen Bewertung des Nine-Hole-Peg-Test (Hohenfeld et al. 2019).

Beim Energieverhältnis zeigte sich keine starke Korrelation der Aufgaben untereinander. Auch hier wäre unter Berücksichtigung der wenig aussagekräftigen Parameter der Löffel-Aufgabe eine positive Korrelation zumindest bei Diadochokinese-Aufgabe und Nine-Hole-Peg-Test denkbar

gewesen. Dieser Zusammenhang konnte jedoch bei der dominanten Hand nicht nachgewiesen werden. Lediglich bei der nicht-dominanten Hand ließ sich eine positive Korrelation von $R = 0,32$ bei $p < 0,05$ beobachten.

4.2 Klinische Relevanz und Fehlermöglichkeiten dieser Arbeit

Diese Arbeit zeigt, dass Bewegungssensoren prinzipiell geeignet sind, bei Ataxie-Erkrankten die Bewegungen aufzunehmen und zu analysieren. Es gelingt zuverlässig, beim Nine-Hole-Peg-Test und bei der Diadochokinese-Aufgabe zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Damit ist die Verwendung der digitalmotorischen Marker zur Unterstützung einer diagnostischen Differenzierung und die Abbildung der Krankheitsschwere im Querschnitt in Korrelation mit dem SARA durch die Bewegungsaufnahmen möglich. Dies lässt eine objektive, Untersucher unabhängige Bewertung von Bewegungen der oberen Extremität von Ataxie-Erkrankten zu. Interessanterweise gibt es in dieser Studie auch Hinweise auf Bewegungsänderungen bei präataktischen Mutationstragenden im Sinne einer geringeren Jerkiness als die gesunde Kontrollgruppe beim Nine-Hole-Peg-Test. Dadurch könnte es zukünftig möglich sein, präataktische Mutationstragende vor Erkrankungsbeginn mittels Bewegungsanalyse von gesunden Probanden zu unterscheiden. Die dargestellten Ergebnisse erlauben jedoch aktuell keine Erfassung der Krankheitsprogression bei einzelnen Patienten, der Patientenrelevanz oder Erkenntnisse über Therapiestudien. Diese Kriterien müssten für die untersuchten Marker in zukünftigen Studien noch gezeigt werden, um die Parameter als digital-motorische Marker zu bestätigen. Dafür sind unter anderem longitudinale Studien notwendig.

Da durch die Bewegungsanalyse größere Auffälligkeiten beim Rausziehen als beim Reinstecken der Stäbchen beim Nine-Hol-Peg-Test beobachtet werden konnten, sollte auch in der klinischen Beurteilung dem Rausziehen mehr Beachtung geschenkt werden. Aktuell wird beim Nine-Hole-Peg-Test zumeist die gesamte Zeit oder nur die Zeit zum Reinstecken der Stäbchen als Wert erhoben. Daraus lässt sich die Zeit zum Rausziehen der Stäbchen berechnen, die eventuell in weiteren klinischen Studien ebenfalls als Referenzwert genutzt werden könnte.

Eine mögliche Fehlerquelle dieser Arbeit ist die kleine Stichprobengröße, die sich aus der geringen Prävalenz der Erkrankung ergibt. Daraus folgte auch die Notwendigkeit, Versuchspersonen mit unterschiedlichen Ataxie-Diagnosen in diese Studie einzuschließen. Eine Bewegungsstudie mit Teilnehmenden, die dieselbe genetische Diagnose haben, wäre wünschenswert, jedoch wäre die Stichprobe folglich noch kleiner. Um diesem Problem entgegenzuwirken, könnte zukünftig eine multizentrische Studie durchgeführt werden, sodass potenziell eine größere Stichprobenanzahl mit einzelnen genetischen Diagnosen erzielt werden könnte. Aus der Diversität der verschiedenen Erkrankungen, die unter degenerativen Ataxien zusammengefasst werden, ergibt sich eine eingeschränkte Übertragbarkeit dieser Stichprobe auf alle Ataxie-Patientinnen und Patienten. Ein Faktor, der vermutlich ebenfalls Einfluss auf die Bewegungsausführungen hat, ist das Alter der ataktischen Mutationstragenden. Lee et al. konnten mithilfe von IMU-Sensoren nachweisen, dass die Bewegungen im Alter langsamer und variabler sind (Lee et al. 2020). Auch für den Nine-Hole-Peg-Test ist eine schwache Altersabhängigkeit bei SCA1 und SCA6 in der klinischen Untersuchung bekannt (Schmitz-Hubsch et al. 2008). Dieser Faktor wurde im Studiendesign unzureichend berücksichtigt, obwohl ein ähnlicher Mittelwert der Altersverteilung von ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen angestrebt wurde. In weiteren Studien könnten die gesunden Versuchspersonen dem Alter der ataktischen Mutationstragenden entsprechend angepasst werden. Dann ist jedoch für die präataktischen Mutationstragenden eine gesonderte, altersangepasste Kontrollgruppe erforderlich.

Zu beachten ist außerdem, dass in dieser Arbeit die Krankheits-Spezifität der Bewegungsmaße für die Ataxie nicht betrachtet wurde. Sie eignen sich also nicht, um zwischen Ataxien und anderen neurodegenerativen Bewegungsstörungen zu unterscheiden.

Auch die Ermittlung der Händigkeit mit der Kurzform des EHI unterliegt einem gewissen Fehlerwert. Besonders für linkshändige Versuchspersonen, von denen teilweise angegeben wurde, dass sie auf die rechte Hand zum Schreiben umgelernt wurden, fällt die Zuordnung zur dominanten Hand schwer.

Großen Anteil am Ergebnis dieser Arbeit haben die den Parametern zugrundeliegenden Formeln. Eine weitere Verbesserung oder Anpassung dieser könnte zu einer höheren Aussagekraft der Parameter führen. Dies wäre vor allem für die Löffel-Aufgabe notwendig, da dort selbst die Unterscheidung zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen nicht für alle Parameter möglich war. In einer zukünftigen Studie sollten weitere Untersuchungen zur Identifikation besser geeigneter Parameter durchgeführt werden. Außerdem deutet sich in einigen Aufgaben eine Abhängigkeit der Jerkiness und der Hauptfrequenz von einer Vermittlungsgröße, vermutlich der Geschwindigkeit, an. Dies wäre ein weiterer Grund, die Berechnung der Parameter zu verbessern.

Die in dieser Arbeit berechneten Parameter werden zur Verifikation mit dem SARA-UL korreliert, der jedoch keine objektive Bezugsgröße darstellt. Theoretisch wäre eine Korrelation mit einer objektiven Bezugsgröße notwendig, die jedoch bisher nicht etabliert ist. Möglich wären dafür MRT-Marker, bei denen bereits eine Korrelation mit dem Krankheitsverlauf gezeigt werden konnte (Ashizawa, Oz, and Paulson 2018). Alternativ könnten Biomarker im Blut oder Liquor genutzt werden. Aktuell ist für SCAs noch kein solcher Biomarker etabliert, obwohl es einige Forschungsansätze gibt (Brooker et al. 2021).

4.3 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist beim Nine-Hole-Peg-Test das Rausziehen der Stäbchen in dieser Studie eher geeignet als das Reinstecken der Stäbchen, um die Bewegung von Ataxie-Erkrankten zu analysieren. Die Unterscheidung zwischen ataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen gelingt beim Rausziehen der Stäbchen für alle drei Parameter für beide Hände. Alle Parameter korrelieren mit $|R| > 0,5$ mit dem SARA-UL und bilden somit den Krankheitsverlauf ab. Besonders hoch ist die Korrelation bei der Jerkiness der dominanten Hand mit $R = 0,7$. Die Unterscheidung von präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollpersonen bei der Jerkiness beider Hände sollte weiter untersucht werden. Eine mögliche Unterscheidung von präataktischen Mutationstragenden und gesunden Kontrollen könnte in größeren Studien beim Energieverhältnis der dominanten Hand gelingen. Eventuell könnte

durch diese Parameter eine Möglichkeit gegeben sein, präataktische Mutationstragende schon vor dem symptomatischen Krankheitsbeginn zu erfassen.

Bei der Diadochokinese-Aufgabe eignen sich alle Parameter auf beiden Seiten für eine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und ataktischen Mutationstragenden. Als Unterscheidung zwischen präataktischen Mutationstragenden und gesunden Versuchspersonen könnte sich ebenfalls das Energieverhältnis eignen. Hierfür sind jedoch weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an präataktischen Mutationstragenden notwendig. Für die Abbildung der Krankheitsschwere ist bei der Diadochokinese-Aufgabe besonders die Hauptfrequenz geeignet.

Bei der Löffel-Aufgabe gelingt die Unterscheidung von gesunden Kontrollpersonen und ataktischen Mutationstragenden nur beim Energieverhältnis. Auch eine Korrelation mit dem SARA-UL weist keine signifikanten Ergebnisse auf. Daher ist die Durchführung der Aufgabe in dieser Studie nicht geeignet, um die erhofften Ergebnisse zu erzielen. Da die Aufgabe jedoch eine große Relevanz für Ataxie-Patientinnen und -Patienten darstellt, sollten zukünftige Studien diese oder eine anderweitig alltagsrelevante Aufgabe weiterhin untersuchen.

In der Studie zeigten sich Hinweise auf die Abhängigkeit der Parameter Jerkiness und Hauptfrequenz voneinander. Daher sollten in weiteren Studien den zugrundeliegenden Formeln nochmals Beachtung geschenkt werden und diese weiter verbessert werden.

In der Korrelation mit der Zeit bis zum EDO zeigt bei den präataktischen Mutationstragenden bei allen Aufgaben das Energieverhältnis und bei den ataktischen Mutationstragenden bei der Diadochokinese-Aufgabe die Hauptfrequenz und das Energieverhältnis eine vielversprechende Korrelation, die aber aufgrund der geringen Stichprobe weiterführend mit einer größeren Anzahl an präataktischen Mutationstragenden untersucht werden sollte.

Bei der Korrelation des gleichen Parameters bei unterschiedlichen Aufgaben ist bei der Hauptfrequenz der Diadochokinese-Aufgabe und des Nine-Hole-Peg-Tests für beide Hände eine Korrelation erkennbar. Dieses Ergebnis wurde bereits von Hohenfeld et al. mit dem Q-Motor-Device zwischen Parametern der Diadochokinese-Aufgabe und dem klinischen Nine-Hole-Peg-Test beschreiben und hat sich in der vorliegenden Arbeit bestätigt (Hohenfeld et al. 2019).

5 Zusammenfassung

Degenerative Ataxien sind eine Gruppe von seltenen, sich in ihrer Pathologie unterscheidenden Erkrankungen, die als gemeinsames Symptom eine durch Kleinhirndegeneration bedingte Ataxie aufzeigen. Aktuell gibt es für die erblich bedingten Erkrankungen sich in der Entwicklung befindende Therapieansätze. Zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien sind objektive Messmethoden des Krankheitsbildes notwendig, die eine Erkrankungsprogredienz oder -verlangsamung sensitiv darstellen. Außerdem ist es wichtig, einen geeigneten Zeitpunkt für den Therapiebeginn zu identifizieren, möglichst noch in der präataktischen Phase der Erkrankung. Die sensorbasierte Bewegungsanalyse eignet sich dafür, objektive Daten über die Bewegungen von Betroffenen zu gewinnen. Diese Arbeit widmet sich der Frage, ob die sensorbasierte Bewegungsanalyse bei der oberen Extremität in der Lage ist, die Bewegungen von gesunden Kontrollen und ataktischen Mutationstragenden zu unterscheiden und den Schweregrad der Erkrankung abzubilden. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob präataktische Mutationstragende anhand ihrer Bewegungen identifiziert werden können.

Es wurden drei Aufgaben, der Nine-Hole-Peg-Test, die Diadochokinese-Aufgabe und eine Löffel-Aufgabe, mit IMU-Sensoren an den Handgelenken untersucht. An der Aufgabe Nine-Hole-Peg-Test nahmen 71 ataktische, 17 präataktische Mutationstragende und 33 gesunde Kontrollpersonen teil. Bei der Diadochokinese-Aufgabe waren es 65 ataktische, 14 präataktische Mutationstragende und 32 gesunde Personen. An der Löffel-Aufgabe nahmen 66 ataktische, 13 präataktische Mutationstragende und 20 Kontrollen teil. Diese absolvierten die Aufgaben jeweils mit ihrer dominanten und ihrer nicht-dominanten Hand, die zuvor mittels der Kurzversion des Edinburgh Handedness Inventory ermittelt worden war. Die Löffel-Aufgabe wurde aufgrund der Alltagsrelevanz nur mit der dominanten Hand ausgeführt. Für alle Aufgaben wurde die Jerkiness, die Hauptfrequenz und das Energieverhältnis berechnet. Die Jerkiness beschreibt die Ruckhaftigkeit, die Hauptfrequenz die dominante Frequenz, mit der die Bewegung ausgeführt wurde. Das Energieverhältnis gibt Aufschluss über die Stabilität der Bewegung. Bei der Diadochokinese-Aufgabe wurden die Gyroskop-Daten ausgewertet, bei den anderen Aufgaben die Accelerometer-Daten.

Beim Nine-Hole-Peg-Test zeigte sich das Rausziehen der Stäbchen in der Bewegungsanalyse aussagekräftiger als das Reinstecken der Stäbchen. Es konnte bei allen Parametern auf beiden Seiten zuverlässig zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden unterschieden werden. Bei allen Parametern konnte eine Korrelation mit dem klinischen Score SARA-UL beobachtet werden, sodass sie als Verlaufsparemeter geeignet sein könnten. Dabei war die Korrelation mit $R = 0,7$ und $p = 1,61 \cdot 10^{-13}$ bei der Jerkiness der dominanten Hand am stärksten. Zwischen präataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe konnte bei der Jerkiness ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die Jerkiness der präataktischen Mutationstragenden lag jedoch entgegen der Erwartung unterhalb der der Kontrollen. Bei der Diadochokinese-Aufgabe konnte ebenfalls bei allen Bedingungen zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden unterschieden werden, die stärkste Korrelation mit dem SARA-UL zeigte sich hier bei der Hauptfrequenz mit $R = 0,72$ und $p = 1,2 \cdot 10^{-13}$ mit der dominanten Hand. Bei der Löffel-Aufgabe konnte ein Unterschied zwischen Kontrollgruppe und ataktischen Mutationstragenden nur beim Energieverhältnis festgestellt werden. Weder bei der Diadochokinese-Aufgabe noch beim Energieverhältnis konnte zwischen präataktischen Mutationstragenden und Kontrollgruppe unterschieden werden. In dieser Studie zeigten sich Hinweise darauf, dass sich die Zeit bis zum Erkrankungsbeginn bei präataktischen Mutationstragenden bei der Diadochokinese-Aufgabe mit dem Energieverhältnis darstellen lassen könnte (nicht-dominante Hand: $R = 0,64$, $p = 0,12$). Dieser Zusammenhang sollte in weiteren Studien mit einer größeren Stichprobe präataktischen Mutationstragenden weiter untersucht werden. Die Korrelation der anderen Parameter mit der Zeit bis zum EDO ergaben keine starken Zusammenhänge.

Mit diesen Ergebnissen zeigen sich IMU-Sensoren als geeignet für die Bewegungsanalyse der oberen Extremität von Ataxie-Patientinnen und -Patienten. Es zeigen sich Hinweise auf die Möglichkeit, präataktische Mutationstragende vor Erkrankungsbeginn mittels Bewegungsanalyse zu identifizieren und auf eine mögliche Korrelation der Bewegungsparameter mit der Zeit bis zum Erkrankungsbeginn.

6 Quellen

- Adams, J. L., T. Kangarloo, B. Tracey, P. O'Donnell, D. Volfson, R. D. Latzman, N. Zach, R. Alexander, P. Bergethon, J. Cosman, D. Anderson, A. Best, J. Severson, M. A. Kostrzebski, P. Auinger, P. Wilmot, Y. Pohlson, E. Waddell, S. Jensen-Roberts, Y. Gong, K. P. Kilambi, T. R. Herrero, E. Ray Dorsey, P. D. Study Investigators Parkinson Study Group Watch, and Collaborators. 2023. 'Using a smartwatch and smartphone to assess early Parkinson's disease in the WATCH-PD study', *NPJ Parkinsons Dis*, 9: 64.
- Ashizawa, T., G. Oz, and H. L. Paulson. 2018. 'Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development', *Nat Rev Neurol*, 14: 590-605.
- Ashizawa, T., and G. Xia. 2016. 'Ataxia', *Continuum (Minneap Minn)*, 22: 1208-26.
- Blank, R., T. Platz, C. Eickhof, O. Eberhardt, J.M. Burgunder, B. Jung, J. Hermsdörfer, E. Altenmüller, M. Dafotakis, D.A. Nowak, J. Raethjen, G. Deuschl, B. Brandauer, J. Hermsdörfer, F. Müller, D. Timmann, G. Goldenberg, M. Himmelbach, A. Conrad, C. Herrmann, and C. Maihöfner. 2011. 'Störungsspezifische Diagnostik der Handfunktion.' in, *Handfunktionsstörungen in der Neurologie: Klinik und Rehabilitation* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).
- Brooker, S. M., C. R. Edamakanti, S. M. Akasha, S. H. Kuo, and P. Opal. 2021. 'Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges', *Ann Clin Transl Neurol*, 8: 1543-56.
- Buckley, C., L. Alcock, R. McArdle, R. Z. U. Rehman, S. Del Din, C. Mazza, A. J. Yarnall, and L. Rochester. 2019. 'The Role of Movement Analysis in Diagnosing and Monitoring Neurodegenerative Conditions: Insights from Gait and Postural Control', *Brain Sci*, 9.
- Corben, L. A., K. D. Nguyen, P. N. Pathirana, M. K. Horne, D. J. Szmulewicz, M. Roberts, and M. B. Delatycki. 2021. 'Developing an Instrumented Measure of Upper Limb Function in Friedreich Ataxia', *Cerebellum*, 20: 430-38.
- de Mattos, E. P., V. B. Leotti, B. W. Soong, M. Raposo, M. Lima, J. Vasconcelos, H. Fussiger, G. N. Souza, N. Kersting, G. V. Furtado, J. A. M. Saute, S. A. Camey, M. L. Saraiva-Pereira, and L. B. Jardim. 2019. 'Age at onset prediction in spinocerebellar ataxia type 3 changes according to population of origin', *Eur J Neurol*, 26: 113-20.
- de Silva, R. N., J. Vallortigara, J. Greenfield, B. Hunt, P. Giunti, and M. Hadjivassiliou. 2019. 'Diagnosis and management of progressive ataxia in adults', *Pract Neurol*, 19: 196-207.
- Dietrichs, E. 2008. 'Clinical manifestation of focal cerebellar disease as related to the organization of neural pathways', *Acta Neurol Scand Suppl*, 188: 6-11.
- Dominguez-Vega, Z. T., D. Dubber, J. W. J. Elting, D. A. Sival, and N. M. Maurits. 2021. 'Instrumented classification of patients with early onset ataxia or developmental coordination disorder and healthy control children combining information from three upper limb SARA tests', *Eur J Paediatr Neurol*, 34: 74-83.
- Doxakis, E. 2021. 'Therapeutic antisense oligonucleotides for movement disorders', *Med Res Rev*, 41: 2656-88.

- Faisal, I., Purboyo, T., Ansori, A. 2019. 'A Review of Accelerometer Sensor and Gyroscope Sensor in IMU Sensors on Motion Capture', *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 15: 826-29.
- Figueroa, K. P., H. Coon, N. Santos, L. Velazquez, L. A. Mederos, and S. M. Pulst. 2017. 'Genetic analysis of age at onset variation in spinocerebellar ataxia type 2', *Neurol Genet*, 3: e155.
- Flash, T., and N. Hogan. 1985. 'The coordination of arm movements: an experimentally confirmed mathematical model', *J Neurosci*, 5: 1688-703.
- Hengel, H., D. Pellerin, C. Wilke, Z. Fleszar, B. Brais, T. Haack, A. Traschutz, L. Schols, and M. Synofzik. 2023. 'As Frequent as Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: SCA27B in a Large German Autosomal Dominant Ataxia Cohort', *Mov Disord*, 38: 1557-58.
- Hermle, D., R. Schubert, P. Barallon, W. Ilg, R. Schule, R. Reilmann, M. Synofzik, and A. Traschutz. 2024. 'Multifeature quantitative motor assessment of upper limb ataxia including drawing and reaching', *Ann Clin Transl Neurol*, 11: 1097-109.
- Hoglund, G., H. Grip, and F. Ohberg. 2021. 'The importance of inertial measurement unit placement in assessing upper limb motion', *Med Eng Phys*, 92: 1-9.
- Hohenfeld, C., I. Dogan, R. Schubert, C. Didszun, L. Schols, M. Synofzik, I. A. Giordano, T. Klockgether, J. B. Schulz, R. Reilmann, and K. Reetz. 2019. 'Application of Quantitative Motor Assessments in Friedreich Ataxia and Evaluation of Their Relation to Clinical Measures', *Cerebellum*, 18: 896-909.
- Hughes, C. M. L., B. Tran, A. Modan, and X. Zhang. 2022. 'Accuracy and Validity of a Single Inertial Measurement Unit-Based System to Determine Upper Limb Kinematics for Medically Underserved Populations', *Front Bioeng Biotechnol*, 10: 918617.
- Ilg, W., Z. Fleszar, C. Schatton, H. Hengel, F. Harmuth, P. Bauer, D. Timmann, M. Giese, L. Schols, and M. Synofzik. 2016. 'Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity', *Mov Disord*, 31: 1891-900.
- Ilg, W., J. Seemann, M. Giese, A. Traschutz, L. Schols, D. Timmann, and M. Synofzik. 2020. 'Real-life gait assessment in degenerative cerebellar ataxia: Toward ecologically valid biomarkers', *Neurology*, 95: e1199-e210.
- Jacobi, H., M. Rakowicz, R. Rola, R. Fancellu, C. Mariotti, P. Charles, A. Durr, M. Kuper, D. Timmann, C. Linnemann, L. Schols, O. Kaut, C. Schaub, A. Filla, L. Baliko, B. Melegh, J. S. Kang, P. Giunti, B. P. van de Warrenburg, R. Fimmers, and T. Klockgether. 2013. 'Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument', *Cerebellum*, 12: 418-28.
- Jacobi, H., K. Reetz, S. T. du Montcel, P. Bauer, C. Mariotti, L. Nanetti, M. Rakowicz, A. Sulek, A. Durr, P. Charles, A. Filla, A. Antenora, L. Schols, J. Schicks, J. Infante, J. S. Kang, D. Timmann, R. Di Fabio, M. Masciullo, L. Baliko, B. Melegh, S. Boesch, K. Burk, A. Peltz, J. B. Schulz, I. Dufaure-Gare, and T. Klockgether. 2013. 'Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the

- longitudinal RISCA study: analysis of baseline data', *Lancet Neurol*, 12: 650-8.
- Kanzler, C. M., I. Lessard, R. Gassert, B. Brais, C. Gagnon, and O. Lamberg. 2022. 'Reliability and validity of digital health metrics for assessing arm and hand impairments in an ataxic disorder', *Ann Clin Transl Neurol*, 9: 432-43.
- Kashyap, B., D. Phan, P. N. Pathirana, M. Horne, L. Power, and D. Szmulewicz. 2020. 'Objective Assessment of Cerebellar Ataxia: A Comprehensive and Refined Approach', *Sci Rep*, 10: 9493.
- Khaksar, S., H. Pan, B. Borazjani, I. Murray, H. Agrawal, W. Liu, C. Elliott, C. Imms, A. Campbell, and C. Walmsley. 2021. 'Application of Inertial Measurement Units and Machine Learning Classification in Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial', *JMIR Rehabil Assist Technol*, 8: e29769.
- Kishimoto, Y., A. Hashizume, Y. Imai, M. Nakatochi, S. Yamada, D. Ito, R. Torii, Y. Nagano, H. Fujimoto, and M. Katsuno. 2022. 'Quantitative evaluation of upper limb ataxia in spinocerebellar ataxias', *Ann Clin Transl Neurol*, 9: 529-39.
- Krasovsky, T., P. L. Weiss, O. Zuckerman, A. Bar, T. Keren-Capelovitch, and J. Friedman. 2020. 'DataSpoon: Validation of an Instrumented Spoon for Assessment of Self-Feeding', *Sensors (Basel)*, 20.
- Krishna, R., P. N. Pathirana, M. K. Horne, L. A. Corben, and D. J. Szmulewicz. 2021. 'Quantitative Assessment of Friedreich Ataxia via Self-Drinking Activity', *IEEE J Biomed Health Inform*, 25: 1985-96.
- Krishna, R., P. N. Pathirana, M. Horne, L. Power, and D. J. Szmulewicz. 2019. 'Quantitative assessment of cerebellar ataxia, through automated limb functional tests', *J Neuroeng Rehabil*, 16: 31.
- Kuo, S. H. 2019. 'Ataxia', *Continuum (Minneap Minn)*, 25: 1036-54.
- Lee, S., H. Lee, J. Lee, H. Ryu, I. Y. Kim, and J. Kim. 2020. 'Clip-On IMU System for Assessing Age-Related Changes in Hand Functions', *Sensors (Basel)*, 20.
- Maas, R. P., J. van Gaalen, T. Klockgether, and B. P. van de Warrenburg. 2015. 'The preclinical stage of spinocerebellar ataxias', *Neurology*, 85: 96-103.
- Mancini, M., V. V. Shah, S. Stuart, C. Curtze, F. B. Horak, D. Safarpour, and J. G. Nutt. 2021. 'Measuring freezing of gait during daily-life: an open-source, wearable sensors approach', *J Neuroeng Rehabil*, 18: 1.
- Manto, M., J. Gandini, K. Feil, and M. Strupp. 2020. 'Cerebellar ataxias: an update', *Curr Opin Neurol*, 33: 150-60.
- McLoughlin, H. S., K. Gundry, O. Rainwater, K. H. Schuster, I. G. Wellik, A. J. Zalon, M. A. Benneyworth, L. E. Eberly, and G. Oz. 2023. 'Antisense Oligonucleotide Silencing Reverses Abnormal Neurochemistry in Spinocerebellar Ataxia 3 Mice', *Ann Neurol*, 94: 658-71.
- Menegoni, F., E. Milano, C. Trotti, M. Galli, M. Bigoni, S. Baudo, and A. Mauro. 2009. 'Quantitative evaluation of functional limitation of upper limb movements in subjects affected by ataxia', *Eur J Neurol*, 16: 232-9.
- Paulson, H. L., V. G. Shakkottai, H. B. Clark, and H. T. Orr. 2017. 'Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments', *Nat Rev Neurosci*, 18: 613-26.

- Pellerin, D., M. C. Danzi, C. Wilke, M. Renaud, S. Fazal, M. J. Dicaire, C. K. Scriba, C. Ashton, C. Yanick, D. Beijer, A. Rebelo, C. Rocca, Z. Jaunmuktane, J. A. Sonnen, R. Lariviere, D. Genis, L. Molina Porcel, K. Choquet, R. Sakalla, S. Provost, R. Robertson, X. Allard-Chamard, M. Tetreault, S. J. Reiling, S. Nagy, V. Nishadham, M. Purushottam, S. Vengalil, M. Bardhan, A. Nalini, Z. Chen, J. Mathieu, R. Massie, C. H. Chalk, A. L. Lafontaine, F. Evoy, M. F. Rioux, J. Ragoussis, K. M. Boycott, M. P. Dube, A. Duquette, H. Houlden, G. Ravenscroft, N. G. Laing, P. J. Lamont, M. A. Saporta, R. Schule, L. Schols, R. La Piana, M. Synofzik, S. Zuchner, and B. Brais. 2023. 'Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia', *N Engl J Med*, 388: 128-41.
- Perez-Lloret, S., B. van de Warrenburg, M. Rossi, C. Rodriguez-Blazquez, T. Zesiewicz, J. A. M. Saute, A. Durr, M. Nishizawa, P. Martinez-Martin, G. T. Stebbins, A. Schrag, M. Skorvanek, and M. D. S. Rating Scales Review Committee members of the. 2021. 'Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations', *Mov Disord*, 36: 283-97.
- Ru, D., J. Li, O. Xie, L. Peng, H. Jiang, and R. Qiu. 2022. 'Explainable artificial intelligence based on feature optimization for age at onset prediction of spinocerebellar ataxia type 3', *Front Neuroinform*, 16: 978630.
- Ruano, L., C. Melo, M. C. Silva, and P. Coutinho. 2014. 'The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies', *Neuroepidemiology*, 42: 174-83.
- Sanguineti, V., P. G. Morasso, L. Baratto, G. Brichetto, G. Luigi Mancardi, and C. Solaro. 2003. 'Cerebellar ataxia: quantitative assessment and cybernetic interpretation', *Hum Mov Sci*, 22: 189-205.
- Schmitz-Hubsch, T., S. T. du Montcel, L. Baliko, J. Berciano, S. Boesch, C. Depondt, P. Giunti, C. Globas, J. Infante, J. S. Kang, B. Kremer, C. Mariotti, B. Meleggh, M. Pandolfo, M. Rakowicz, P. Ribai, R. Rola, L. Schols, S. Szymanski, B. P. van de Warrenburg, A. Durr, T. Klockgether, and R. Fancellu. 2006. 'Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale', *Neurology*, 66: 1717-20.
- Schmitz-Hubsch, T., R. Fimmers, M. Rakowicz, R. Rola, E. Zdzienicka, R. Fancellu, C. Mariotti, C. Linnemann, L. Schols, D. Timmann, A. Filla, E. Salvatore, J. Infante, P. Giunti, R. Labrum, B. Kremer, B. P. van de Warrenburg, L. Baliko, B. Meleggh, C. Depondt, J. Schulz, S. T. du Montcel, and T. Klockgether. 2010. 'Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients', *Neurology*, 74: 678-84.
- Schmitz-Hubsch, T., P. Giunti, D. A. Stephenson, C. Globas, L. Baliko, F. Sacca, C. Mariotti, M. Rakowicz, S. Szymanski, J. Infante, B. P. van de Warrenburg, D. Timmann, R. Fancellu, R. Rola, C. Depondt, L. Schols, E. Zdzienicka, J. S. Kang, S. Dohlinger, B. Kremer, B. Meleggh, A. Filla, and T. Klockgether. 2008. 'SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia', *Neurology*, 71: 486-92.
- Schols, L., P. Bauer, T. Schmidt, T. Schulte, and O. Riess. 2004. 'Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis', *Lancet Neurol*, 3: 291-304.

- Schöls L., Synofzik M. 2023. 'Genetische Diagnostik zerebellärer Ataxien', *Nervenheilkunde 2023 Thieme*, 42: 66-72.
- Schwarz, A., M. M. C. Bhagubai, G. Wolterink, J. P. O. Held, A. R. Luft, and P. H. Veltink. 2020. 'Assessment of Upper Limb Movement Impairments after Stroke Using Wearable Inertial Sensing', *Sensors (Basel)*, 20.
- Shirai, S., I. Yabe, I. Takahashi-Iwata, M. Matsushima, Y. M. Ito, K. Takakusaki, and H. Sasaki. 2019. 'The Responsiveness of Triaxial Accelerometer Measurement of Gait Ataxia Is Higher than That of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia in the Early Stages of Spinocerebellar Degeneration', *Cerebellum*, 18: 721-30.
- Shmilovitz, D. 2005. 'On the definition of total harmonic distortion and its effect on measurement interpretation', *IEEE Transactions on Power Delivery*, vol. 20: pp. 526-28.
- Sullivan, R., W. Y. Yau, E. O'Connor, and H. Houlden. 2019. 'Spinocerebellar ataxia: an update', *J Neurol*, 266: 533-44.
- Synofzik, M., and W. Ilg. 2014. 'Motor training in degenerative spinocerebellar disease: ataxia-specific improvements by intensive physiotherapy and exergames', *Biomed Res Int*, 2014: 583507.
- Tezenas du Montcel, S., A. Durr, P. Bauer, K. P. Figueroa, Y. Ichikawa, A. Brussino, S. Forlani, M. Rakowicz, L. Schols, C. Mariotti, B. P. van de Warrenburg, L. Orsi, P. Giunti, A. Filla, S. Szymanski, T. Klockgether, J. Berciano, M. Pandolfo, S. Boesch, B. Melegh, D. Timmann, P. Mandich, A. Camuzat, Ataxia Clinical Research Consortium for Spinocerebellar, Euroasca network, J. Goto, T. Ashizawa, C. Cazeneuve, S. Tsuji, S. M. Pulst, A. Brusco, O. Riess, A. Brice, and G. Stevanin. 2014. 'Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes', *Brain*, 137: 2444-55.
- Tezenas du Montcel, S., A. Durr, M. Rakowicz, L. Nanetti, P. Charles, A. Sulek, C. Mariotti, R. Rola, L. Schols, P. Bauer, I. Dufaure-Gare, H. Jacobi, S. Forlani, T. Schmitz-Hubsch, A. Filla, D. Timmann, B. P. van de Warrenburg, C. Marelli, J. S. Kang, P. Giunti, A. Cook, L. Baliko, B. Melegh, S. Boesch, S. Szymanski, J. Berciano, J. Infante, K. Buerk, M. Masciullo, R. Di Fabio, C. Depondt, S. Ratka, G. Stevanin, T. Klockgether, A. Brice, and J. L. Golmard. 2014. 'Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6', *J Med Genet*, 51: 479-86.
- Tran, H., K. D. Nguyen, P. N. Pathirana, M. K. Horne, L. Power, and D. J. Szmulewicz. 2020. 'A comprehensive scheme for the objective upper body assessments of subjects with cerebellar ataxia', *J Neuroeng Rehabil*, 17: 162.
- Trouillas, P., T. Takayanagi, M. Hallett, R. D. Currier, S. H. Subramony, K. Wessel, A. Bryer, H. C. Diener, S. Massaquoi, C. M. Gomez, P. Coutinho, M. Ben Hamida, G. Campanella, A. Filla, L. Schut, D. Timann, J. Honnorat, N. Nighoghossian, and B. Manyam. 1997. 'International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology', *J Neurol Sci*, 145: 205-11.
- Veale, J. F. 2014. 'Edinburgh Handedness Inventory - Short Form: a revised version based on confirmatory factor analysis', *Laterality*, 19: 164-77.

- Vienne-Jumeau, A., F. Quijoux, P. P. Vidal, and D. Ricard. 2020. 'Wearable inertial sensors provide reliable biomarkers of disease severity in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis', *Ann Phys Rehabil Med*, 63: 138-47.
- Waddell, E. M., K. Dinesh, K. L. Spear, M. J. Elson, E. Wagner, M. J. Curtis, D. J. Mitten, C. G. Tarolli, G. Sharma, E. R. Dorsey, and J. L. Adams. 2021. 'GEORGE(R): A Pilot Study of a Smartphone Application for Huntington's Disease', *J Huntingtons Dis*, 10: 293-301.
- Yan, Jin, Richard Hinrichs, V. Payne, and Jerry Thomas. 2000. 'Normalized Jerk: A Measure to Capture Developmental Characteristics of Young Girls' Overarm Throwing', *Journal of Applied Biomechanics*, 16: 196-203.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt für Neurodegenerative Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. Matthias Synofzik durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Matthias Synofzik und Dr. Winfried Ilg.

Der Großteil der Versuche wurde von mir eigenständig durchgeführt. Vertretungsweise wurden einige Versuche durch Jens Seemann und Natalie John durchgeführt.

Teile der Matlab-Skripte wurden von Jens Seemann und Dr. Winfried Ilg übernommen.

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

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

Tübingen, den 24.10.2024

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Matthis Synofzik für die Möglichkeit einer Promotion und seiner Betreuung während der gesamten Bearbeitungszeit bedanken. Auch Herrn Dr. Winfried Ilg gilt mein Dank als Ansprechpartner für jegliche Art von Fragen, für seine Geduld und konstruktive Kritik. Außerdem möchte ich mich bei Jens Seemann für die Hilfe bei Fragen zur Datenauswertung und Unterstützung bei der Datensammlung bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Ärzten und Studienmitarbeitern der Ataxie-Ambulanz für die Zusammenarbeit insbesondere bei Dr. Zofia Fleszar und Dr. Holger Hengel, Doreen Müller, Nicole Zweig, Lisa Graf und Susanne Stimmler.

Für die Einarbeitung in die Bewegungsanalyse sowie der Bewegungsaufnahme von gesunden Kontrollen bedanke ich mich bei Natalie John. Bei Iris Mahninger möchte ich mich insbesondere für die Gesellschaft und die technische Unterstützung bei den Bewegungsaufnahmen zwischen Januar und April 2021 bedanken und für ihre Unterstützung bei der Datenauswertung.

Diese Durchführung dieser Studie war nur dank der beteiligten Probandinnen und Probanden möglich. Einige nahmen für die Bewegungsanalyse lange Anreisen und einen hohen persönlichen Aufwand in Kauf. Bei ihnen und ihren begleitenden Angehörigen möchte ich mich herzlich für die investierte Zeit und ihre Bemühungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter und meiner Schwester, die mich auf vielfältige Weise bei dieser Arbeit und in meinem Studium unterstützt haben. Außerdem möchte ich meinem Lebensgefährten Robert danken, ohne dessen Zuspruch, Geduld und Ermutigungen diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Anhang

Ein- und Ausschlusskriterien der PreAtaxia-Studie

CRF PreAtaxia Assessment Study

Version 1.0, 01.07.2016

- für Patienten, wo es nicht zugleich auch die U1 der PreAtaxia **Intervention** Studie ist;
- in diesem Fall bitte am CRF PreAtaxia **Intervention** orientieren -

Einschlußkriterien Probanden:

- Gesicherte SCA 1,2,3 und 6; oder Risikoperson für einer dieser SCAs
- mit SARA ≤ 6
- Alter: >16 Jahre

Ausschlußkriterien

- andere Ataxie außer SCA 1,2,3 und 6
- genetisch ungesicherte Ataxie (selbst wenn dominante Familienanamnese)
- wesentliche neurologische, orthopädische oder ophthalmologische Begleiterkrankungen
- SARA >6 (cave: in die PreAtaxia *Follow-up Studie* sollen auch Patienten mit SARA >6 noch rein!)