

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative  
Erkrankungen

**Sensorbasierte Gang- und Standparameter bei  
spinozerebellärer Ataxie: Verlaufsmarker  
für Interventionsstudien**

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

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

**vorgelegt von**

**El-Farra, Maya**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Synofzik

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Häufle

Tag der Disputation: 14.07.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Spinozerebelläre Ataxien.....	1
1.2 Der ataktische Stand.....	3
1.3 Der ataktische Gang.....	4
1.4 Sensorbasierte Bewegungsmessungen.....	5
1.5 Therapiestudien .....	6
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	7
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
2.1 Studiendesign.....	9
2.2 Studienpopulation.....	9
2.3 Ethikvotum .....	10
2.4 Untersuchungsablauf.....	10
2.4.1 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia.....	10
2.4.2 Activities-specific Balance Confidence .....	11
2.4.3 Activities of Daily Living .....	11
2.4.4 Patient's Global Impression of Change .....	11
2.4.5 Bewegungsanalyse.....	12
2.4.6 Parameter der Bewegungsanalyse .....	15
2.5 Statistische Analyse .....	17
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>19</b>
3.1 Häufigkeitsanalysen der Studienpopulation.....	19
3.2 Häufigkeitsanalysen und deskriptive Analysen der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia sowie der Fragebögen zu subjektiven Einschätzungen .....	20
3.3 Häufigkeitsanalysen und deskriptive Analysen der Bewegungsparameter .....	21
3.4 Gruppenvergleichsanalysen von Bewegungsparametern.....	26

3.4.1 Kontrollpersonen und präataktische Mutationsträger.....	26
3.4.2 Kontrollpersonen und symptomatische Mutationsträger.....	28
3.4.3 Kontrollpersonen und die Gesamtheit der Mutationsträger .....	31
3.5 <i>Korrelationsanalysen zwischen der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia und Bewegungsparametern von Mutationsträgern</i> .....	32
3.5.1 <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Standparameter .....	32
3.5.2 <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Gangparameter .....	34
3.6 <i>Selbsteinschätzung der Mutationsträger</i> .....	36
3.6.1 <i>Activities-specific Balance Confidence</i> .....	36
3.6.2 Sturzereignisse symptomatischer Mutationsträger .....	39
3.6.3 Subjektiv wahrgenommene Progression der Gangdysfunktion symptomatischer Mutationsträger .....	42
3.7 <i>Korrelationsanalysen zwischen Stand- und Gangparametern</i> .....	43
3.8 <i>Progressionsanalysen für Mutationsträger</i> .....	50
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1 <i>Diskussion der Ergebnisse</i> .....	54
4.1.1 Standparameter als geeignete Verlaufsmarker .....	56
4.1.2 Gangparameter als geeignete Verlaufsmarker.....	62
4.1.3 Gang und Stand im Vergleich .....	71
4.1.4 Die Beziehung zwischen Gang- und Standparametern .....	75
4.2 <i>Limitationen</i> .....	77
4.3 <i>Schlussfolgerung und Ausblick</i> .....	80
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>83</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>95</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>96</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>A</b>

9.1 Erhebungsbogen: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia .....	A
9.2 Erhebungsbogen: Activities of Daily Living.....	B
9.3 Erhebungsbogen: Activities-specific Balance Confidence.....	C
9.4 Erhebungsbogen: Patient's Global Impression of Change.....	C
9.5 Bewegungsprotokoll .....	D
9.6 Gruppenvergleichsanalyse: Kontrollpersonen und präataktische Mutationsträger .....	E
9.7 Sturzereignisse symptomatischer Mutationsträger .....	E
9.8 Subjektiv wahrgenommene Progression der Gangdysfunktion symptomatischer Mutationsträger.....	F
9.9 Korrelationsanalysen zwischen Stand- und Gangparametern .....	G
9.10 Progressionsanalysen für präataktische Mutationsträger .....	H
9.11 Progressionsanalysen für die Gesamtheit der Mutationsträger.....	I
9.12 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger .....	J
9.13 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3.....	K
9.14 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion .....	L
9.15 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter unveränderter Gangdysfunktion.....	M

## Abbildungsverzeichnis

1. Schematische Darstellung des Gangzyklus (vereinfacht).....	5
2. Darstellung der Position der sechs tragbaren Sensoren.....	12
3. Schematische Darstellung der Gangmessungen mit tragbaren Sensoren.....	13
4. Schematische Darstellung der Standmessungen mit tragbaren Sensoren.....	14
5. Schematische Darstellung der <i>Lateral step deviation</i> [1].....	16
6. Verteilung der Diagnosen unter Mutationsträgern, dargestellt in Kreisdiagrammen.....	19
7. Stabilogramme des Rombergstands mit offenen Augen von Kontrollperson, präataktischem Mutationsträger und symptomatischem Mutationsträger.....	21
8. Beispielhafte Auswahl von Stabilogrammen ausgeschlossener Einzelmessungen.....	21
9. Anzahl der erfolgten Basis- und Folgeuntersuchungen sowie Anzahl der Ausschlüsse für Standmessungen.....	22
10. Anzahl der erfolgten Basis- und Folgeuntersuchungen für Gangmessungen.....	24
11. Gruppenunterschiede der <i>Mean velocity</i> zwischen Kontrollpersonen, präataktischen Mutationsträgern und symptomatischen Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen und geschlossenen Augen.....	27
12. Gruppenunterschiede signifikanter Standparameter zwischen Kontrollpersonen, präataktischen Mutationsträgern und symptomatischen Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen und geschlossenen Augen.....	29
13. Gruppenunterschiede signifikanter Gangparameter zwischen Kontrollpersonen, präataktischen Mutationsträgern und symptomatischen Mutationsträgern im Gang mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit.....	30
14. Streudiagramme signifikanter Standparameter und der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> von Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen und geschlossenen Augen.....	33
15. Streudiagramme signifikanter Gangparameter und der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> von Mutationsträgern im Gang mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit.....	35

16. Streudiagramme signifikanter Standparameter und der <i>Activities-specific Balance Confidence</i> - Skala von Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen und geschlossenen Augen.....	37
17. Streudiagramme signifikanter Gangparameter und der <i>Activities-specific Balance Confidence</i> - Skala von Mutationsträgern im Gang mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit.....	38
18. Gruppenunterschiede der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und signifikanter Standparameter des Rombergstands mit offenen Augen symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Sturzberichten des <i>Activities of Daily Living</i> - Fragebogens.....	40
19. Gruppenunterschiede signifikanter Gangparameter des Gangs mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Sturzberichten des <i>Activities of Daily Living</i> - Fragebogens.....	41
20. Gruppenunterschiede der Differenzwerte signifikanter Gangparameter des Gangs mit präferierter Geschwindigkeit symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Angaben des <i>Patient's Global Impression of Change - walk</i> - Fragebogens.....	43
21. Streudiagramme der <i>Stride length CV</i> und der <i>Lateral step deviation</i> sowie der <i>Stride length CV</i> und der <i>Lateral step deviation normalized</i> bei präferierter Geschwindigkeit von Mutationsträgern.....	45
22. Streudiagramme der <i>Sway area</i> des Rombergstands mit offenen Augen und signifikanter Gangparameter bei präferierter und langsamerer Geschwindigkeit von Mutationsträgern.....	48
23. Streudiagramme der Differenzwerte der <i>Sway area</i> des Rombergstands mit offenen Augen und der Differenzwerte der <i>Lateral step deviation</i> bei präferierter Geschwindigkeit von Mutationsträgern.....	49
24. Liniendiagramme signifikanter Gangparameter bei präferierter und langsamerer Geschwindigkeit und der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> mit Daten der Basis- und Folgeuntersuchungen der Gesamtheit der Mutationsträger, ausschließlich symptomatischer Mutationsträger, symptomatischer Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3 und symptomatischer Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion.....	53

25. Anforderungen an einen geeigneten klinischen Verlaufsmarker für die spinozerebelläre Ataxie.....	54
26. Zusammenfassende Darstellung der erfüllten Anforderungen getesteter Standparameter im Rombergstand mit offenen Augen.....	61
27. Zusammenfassende Darstellung der erfüllten Anforderungen getesteter Gangparameter.....	70
28. Einfluss von Gesundheitsproblemen auf die Lebensqualität. Daten der Arbeit von Lowit et al. [2] .....	73

## Tabellenverzeichnis

1. Definitionen der Gangparameter [1, 3].....	15
2. Definitionen der Standparameter [1, 3].....	16
3. Häufigkeitsangaben der Altersspannen und der Geschlechterverteilung aller Probanden.....	19
4. Deskriptive Statistiken der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> von Mutationsträgern.....	20
5. Deskriptive Statistiken der Standparameter aller Probanden.....	23
6. Deskriptive Statistiken der Gangparameter und der Doppelschrittzahl aller Probanden.....	25
7. Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern für Standparameter.....	26
8. Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern für Bewegungsparameter.....	28
9. Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen und der Gesamtheit der Mutationsträger für Bewegungsparameter.....	31
10. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Standparametern, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern.....	32
11. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Gangparametern, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern.....	34
12. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen den <i>Activities-specific Balance Confidence</i> - Werten und Bewegungsparametern bzw. der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> von Mutationsträgern.....	36
13. Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für die <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Bewegungsparameter von symptomatischen Mutationsträgern, gruppiert nach Sturzanamnese.....	39
14. Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für die Differenzwerte zwischen Basis- und Folgeuntersuchung der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> und Bewegungsparameter von symptomatischen Mutationsträgern, gruppiert nach selbsteingeschätzter Progression der Gangdysfunktion.....	42

15. Korrelationsanalyse nach Spearman der Standparameter, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern.....	44
16. Korrelationsanalyse nach Spearman der Gangparameter, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern.....	44
17. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Gang- und Standparametern von der Gesamtheit der Mutationsträger.....	46
18. Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Gang- und Standparametern von symptomatischen Mutationsträgern .....	47
19. Signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter von präataktischen Mutationsträgern mit Vergleichswerten von symptomatischen Mutationsträgern.....	50
20. Signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern.....	51

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	<i>Activities-specific Balance Confidence</i>
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
APDM	Ambulatory Parkinson's Disease Monitoring
ASO	Antisense-Oligonukleotid
BL	Basisuntersuchung
CAG	Cytosin-Adenin-Guanin
CIN	Werner Reichardt Centrum für Integrative Neurowissenschaften
<i>CV</i>	Variationskoeffizient
et al.	und andere (et alia)
FARS	<i>Friedreich Ataxia Rating Scale</i>
FU	Folgeuntersuchung
HC	Kontrollproband(en)
IBM	International Business Machines Corporation
<i>M</i>	arithmetischer Mittelwert
Mac OS	Macintosh Operating System
Max	Maximalwert
Min	Mindestwert
miRNA	microRNA
n	Anzahl
<i>N</i>	<i>normalized</i>
n. s.	nicht signifikant
p	Signifikanzwert
PGI-C	<i>Patient's Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient's Global Impression of Disease Severity</i>
PS	Gang bei präferierter Geschwindigkeit (preferred speed)
r	Effektstärke
RBO	Rombergstand mit offenen Augen (RomBerg Open eyes)
RBC	Rombergstand mit geschlossenen Augen (RomBerg Closed eyes)

SARA	<i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>
SARA <sub>PG</sub>	Summe aus den ersten drei Elementen der <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i> (Posture-Gait)
SCA	Spinozerebelläre Ataxie
SCA <sub>ATX</sub>	Symptomatische(r) Mutationsträger
SCA <sub>ATX</sub> <sup>1,2,3</sup>	Symptomatische(r) Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3
SCA <sub>ATX</sub> <sup>PGL-C-walk1</sup>	Symptomatische(r) Mutationsträger mit selbsteingeschätzter unveränderter Gangdysfunktion
SCA <sub>ATX</sub> <sup>PGL-C-walk2</sup>	Symptomatische(r) Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion
SCA <sub>MUT</sub>	(Gesamtheit der) Mutationsträger
SCA <sub>PRE</sub>	Präataktische(r) Mutationsträger
<i>SD</i>	Standardabweichung
shRNA	small hairpin RNA
siRNA	small interfering RNA
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Gang bei langsamerer Geschwindigkeit (slow speed)
$\rho$	Spearman's Rho

## 1. Einleitung

Inmitten der komplexen Herausforderungen, mit denen sich Wissenschaftler bei der Erforschung neurologischer Erkrankungen wie Parkinson, Multiple Sklerose und Ataxien konfrontiert sehen, eröffnen objektive Bewegungsanalysen einen vielversprechenden Ansatz zur Untersuchung eingeschränkter Bewegungsfähigkeiten [4, 5]. Insbesondere der Gang kann von diesen Krankheiten betroffen sein und beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich [6]. Klinische Skalen stoßen oft an ihre Grenzen, wenn es darum geht, Feinheiten der Bewegungsherausforderungen neurologischer Erkrankungen zu erfassen [7]. Hier bieten objektive Bewegungsanalysen nicht nur präzisere Ergebnisse mit höherer Sensitivität und Spezifität, sondern mittels tragbarer Sensoren auch die Möglichkeit eines direkteren Bezugs zum Alltag der Betroffenen [4, 8].

Spinozerebelläre Ataxien sind genetisch determiniert und bieten die Möglichkeit, Mutationsträger vor Beginn ihrer Symptomatik zu identifizieren [9]. Mittels Bewegungsanalysen eröffnet dies die Möglichkeit, die Krankheitsstadien präziser zu verfolgen und das Gang- und Standbild eingehender zu untersuchen, wodurch eine vielversprechende Grundlage für die Entwicklung ursächlicher therapeutischer Ansätze geschaffen wird [10].

### 1.1 Spinozerebelläre Ataxien

Die Ataxie ist eine Störung der willkürlichen Bewegungskoordination und -kontrolle und lässt sich in genetische, sporadisch-degenerative und erworbene Formen einteilen [11]. Die hauptsächlich beeinträchtigten Funktionen umfassen das Gleichgewicht, die Extremitätenkoordination, die Sprache sowie meist die Okulomotorik [11].

Die spinozerebelläre Ataxie (SCA) wird autosomal-dominant vererbt und wird durch eine progressive Neurodegeneration des Kleinhirns und seiner afferenten und efferenten Strukturen verursacht [9, 12]. Die Taxonomie umfasst über 50 Subtypen, die sequenziell nach ihrer Identifizierung nummeriert werden [9]. Die geschätzte Prävalenz dieser seltenen Erkrankung liegt bei 2,7:100.000 [13].

Die spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) ist weltweit und in Deutschland am häufigsten verbreitet [9, 13]. Es gibt regionale Unterschiede in der Verteilung der Subtypen, die durch den Gründereffekt bedingt sind [14, 15]. Am häufigsten treten die Subtypen SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 auf, auf die sich diese Arbeit konzentriert [9]. Vor Kurzem wurde zudem die SCA27B als Subtyp identifiziert, dessen Häufigkeit mit der der genannten Subtypen vergleichbar ist [16]. SCA1, SCA2 und SCA3 manifestieren sich in der Regel mit Symptomen im Alter zwischen 30 und 40 Jahren, während im Fall der SCA6 und SCA27B der Beginn der Symptome ungefähr im Alter zwischen 50 und 60 Jahren auftritt [16-19]. Die Subtypen unterscheiden sich in Pathomechanismen, charakteristischen klinischen Manifestationen und in der Progression der Erkrankung [19-23]. Betroffene der SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 weisen eine verkürzte Lebenserwartung auf [18, 24].

Auf molekularer Ebene lassen sich spinocerebelläre Ataxien in solche mit Polyglutamin-Expansionen, in solche mit nichtkodierenden Repeatexpansionen und in solche mit konventionellen Mutationen klassifizieren [25]. Die Subtypen SCA1, SCA2, SCA3 und SCA6 sind durch verlängerte CAG-Repeats gekennzeichnet und bilden Proteine mit verlängerten Polyglutaminabschnitten, die zur Aggregation neigen und eine schädliche Wirkung auf Nervenzellen verursachen [11, 25].

Da der Phänotyp verschiedener Subtypen sehr heterogen ist, stellt die molekulargenetische Analyse den Goldstandard für die Diagnose dar [9, 26]. Trotz umfassender genetischer Untersuchung bleiben etwa 30 % der dominanten Ataxien ungeklärt [9]. Die Vererbungswahrscheinlichkeit einer SCA-Mutation beträgt 50 %. Unter Kindern von Patienten mit spinocerebellärer Ataxie können Mutationsträger im präataktischen Stadium, vor Auftritt klinischer Ataxie-Symptome, mithilfe der Gendiagnostik erkannt werden. Möglicherweise tritt bei einem präataktischen Mutationsträger erst nach Überschreitung einer bestimmten Schwelle der Neurodegeneration eine Symptomatik auf, wobei die Dysfunktion potenziell durch Reorganisation oder Überaktivität anderer Hirnregionen zu Beginn ausgeglichen werden könnte [27].

SCA-Mutationsträger erleben psychosoziale Belastungen im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung und leiden häufig unter Depressionen [28-30]. Es gibt Hinweise darauf, dass

sich die Lebensqualität bereits im präataktischen Stadium, in dem Symptome fehlen oder nur geringfügig auftreten, verschlechtert [31]. Probleme im Bereich der Mobilität beeinträchtigen die Lebensqualität von SCA-Mutationsträgern erheblich [32]. Insbesondere Gleichgewichtsstörungen und eingeschränkte Gehfähigkeit werden von Personen mit Ataxie als die bedeutendsten Beeinträchtigungen in ihrem Leben wahrgenommen [2, 33-35].

Je höher das Sturzrisiko, desto niedriger wird die Lebensqualität eingeschätzt [36]. Häufig führen Stürze zu Verletzungen, die die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen [37, 38]. Zudem entwickeln viele Personen mit Ataxie eine Sturzangst, die möglicherweise durch vermeidendes Verhalten zu einer weiteren Verschlechterung der Gleichgewichtsfähigkeit führt [38].

Eine Untersuchung der Herausforderungen in der Standhaltung und im Gang von Betroffenen der Ataxie könnte dazu beitragen, Strategien für eine Verbesserung der Balance und Sicherheit zu entwickeln und dadurch die Lebensqualität zu steigern.

## 1.2 Der ataktische Stand

Die aufrechte Körperhaltung eines Menschen präsentiert sich als eine instabile bipedale Stellung, welche durch einen hohen Körperschwerpunkt gekennzeichnet ist [39]. Für die posturale Kontrolle sind zwei unterschiedliche Modi relevant: sowohl antizipatorische Haltungsanpassungen (Feedforward) als auch die Integration von visuellen, vestibulären und propriozeptiven Rückmeldungen (Feedback) [40, 41]. Insbesondere das Kleinhirn spielt eine entscheidende Rolle für beide Modi [42-44].

Personen mit Ataxie weisen eine eingeschränkte Fähigkeit zur Durchführung antizipatorischer Haltungsanpassungen auf [45-49]. Die Koordination in beiden Modi ist beeinträchtigt [45]. Diese Einschränkungen äußern sich in einer Störung der statischen Balance und führen zu verstärkten Schwankungen im Stehen [50-52]. Betroffene neigen dazu, mehr Muskeln simultan zu aktivieren (Kokontraktionen) und weisen eine ausgeprägtere Steifheit der Hüfte und der Knie auf [45, 53]. In einer ataktischen Standhaltung zeigt sich eine höhere Instabilität bei der Rotation um die Querachse im Vergleich zur Rotation um die Sagittalachse, ein Merkmal, das ebenfalls in verschiedenen Gangmodalitäten festgestellt wurde [54].

### 1.3 Der ataktische Gang

Der menschliche Gang stellt eine komplexe Interaktion verschiedener sensorischer und motorischer Funktionen dar, die zentralnervös koordiniert werden, um die Wahrung der aufrechten Haltung und des Gleichgewichts des ganzen Körpers sicherzustellen [55].

Der ataktische Gang ist durch mehrere, charakteristische Merkmale geprägt. Diese umfassen eine verminderte Koordination und einen unregelmäßigen, breitbasigen und schwankenden Gang [56-58].

Die mehrgelenkige Koordination einer Gliedmaße (intra limbale) erfährt eine Beeinträchtigung infolge zerebellärer Dysfunktion, was zu einer Störung des Gleichgewichts und einer Zunahme der Gangvariabilitäten führt [57, 59-61]. Gleichzeitig ist die Koordination zwischen der linken und rechten unteren Extremität (inter limbale) gestört [58]. Ebenso liegt eine beeinträchtigte intersegmentale Koordination zwischen Rumpf und Oberschenkeln sowie eine Rumpfinstabilität vor [62, 63].

Das Gangtempo ataktischer Probanden ist durch eine verringerte bevorzugte Geschwindigkeit und eine verringerte Schrittzahl pro Zeiteinheit gekennzeichnet [56, 57, 64]. In Bezug auf die räumlichen Merkmale des ataktischen Gangs zeigt sich eine reduzierte Schritt- und Doppelschrittlänge sowie eine größere Seit-zu-Seit-Schrittbreite und Fußrotation nach außen [56, 58, 64]. Zeitliche Charakteristika zeichnen sich durch eine verlängerte Schritt- und Doppelschrittzeit aus (Abbildung 1) [64]. Der Gangzyklus ist durch eine verlängerte Schwung- und Standphase, einschließlich der verlängerten doppelt unterstützten Standphase, gekennzeichnet (Abbildung 1) [56, 64]. Darüber hinaus ist eine erhöhte Variabilität der Schritt- und Doppelschrittlänge sowie der Doppelschrittzeit charakteristisch für den ataktischen Gang [56, 64].

Zur Identifizierung dieser spezifischen Merkmale der ataktischen Gangdynamik stellen Bewegungsmessungen ein wesentliches Instrument dar.

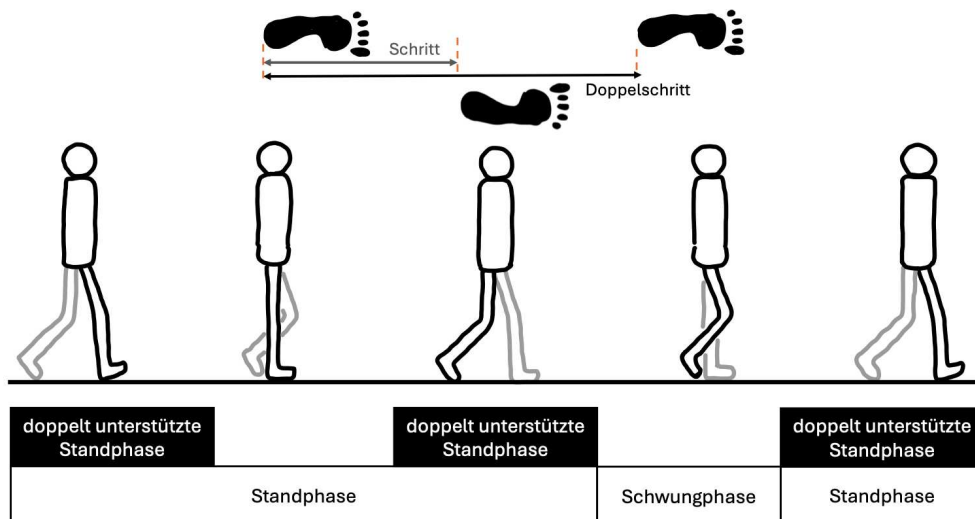


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Gangzyklus (vereinfacht). Die Gangphasen beziehen sich auf das schwarz markierte Bein. Eigene Darstellung.

## 1.4 Sensorbasierte Bewegungsmessungen

Bewegungsmessungen sind ein relevanter Bestandteil der Forschung zur spinocerebellären Ataxie und ermöglichen durch die präzise Erfassung von Bewegungsparametern eine detaillierte Analyse der Bewegungsstörungen [65]. Bewegungsparameter sind quantifizierbare Merkmale und umfassen räumliche und zeitliche Dimensionen sowie Variabilitäten von Bewegungsmustern [65].

In bisherigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass Bewegungsparameter in der Lage sind, die Schwere der ataktischen Symptomatik abzubilden und Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und Personen mit Ataxie aufzuzeigen [50-52, 66-70]. Es konnte sogar beobachtet werden, dass präataktische Mutationsträger im Vergleich zu Kontrollpersonen abweichende Bewegungsmuster aufweisen [68, 71, 72]. Obwohl weniger Studien Progressionsanalysen, insbesondere im Zusammenhang mit Standparametern, durchgeführt haben, wurden Gangparameter bereits verwendet, um Veränderungen nach Trainingsinterventionen oder Einnahme von Medikamenten erfolgreich zu erfassen [67, 73-76].

Jedoch gibt es bislang wenige Untersuchungen, die sich mit der Relevanz der Bewegungsparameter in Form einer Widerspiegelung der Selbsteinschätzung der Probanden hinsichtlich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit befassen [51, 76, 77]. Ebenso existiert kein wissenschaftlicher Forschungsstand bezüglich des Vergleichs zwischen

dem ataktischen Stand und dem ataktischen Gang, um die überlegene Modalität für Bewegungsanalysen zu bestimmen, die einheitlich für multizentrische Studien empfohlen werden sollte.

Die Verwendung von Kamerasystemen, Matten mit Drucksensoren oder Kraftmessplatten zur Messung von Patienten mit Ataxie in Studien wurde zunehmend durch den Einsatz tragbarer Inertialsensoren ersetzt [65]. Obwohl kamerabasierte Bewegungsanalysensysteme, wie das VICON-Motion-Capture-System, als Goldstandard für die Ganganalyse gelten, sind sie mit hohen Kosten verbunden und erfordern einen beträchtlichen Raumbedarf [65, 78, 79]. Das VICON-Motion-Capture-System zeichnet sich durch eine hohe Messgenauigkeit bei der dreidimensionalen Erfassung von Markerpositionen im Raum aus, ist jedoch auf Momentaufnahmen in künstlichen Umgebungen mit einem räumlich begrenzten Erfassungsbereich von wenigen Metern beschränkt [65, 79-81]. Tragbare Inertialsensoren erfassen hingegen Beschleunigung und Drehgeschwindigkeit, stellen ein kostengünstigeres System dar und ermöglichen Messungen in einem größeren Messbereich außerhalb der klinischen, kontrollierten Umgebung, was die Möglichkeit zur kontinuierlichen Bewegungsanalyse unter alltagsnahen Bedingungen bietet [65, 78, 82-85]. Bewegungsmessungen mit tragbaren Sensoren haben sich bereits in früheren Studien als zuverlässig und valide dargestellt und könnten einen Nutzen für zukünftige Therapiestudien darstellen [68, 86-91].

## 1.5 Therapiestudien

Für spinocerebelläre Ataxien existiert derzeit keine kausale Therapie [11]. Stattdessen konzentrieren sich therapeutische Interventionen auf die Linderung von Symptomen, um die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern. Dies umfasst die medikamentöse Behandlung von Symptomen wie Krämpfen, Depressionen und Schlafstörungen [92]. Neurorehabilitative Maßnahmen und Koordinationsübungen zielen darauf ab, motorische Fähigkeiten zu verbessern [73, 74, 93]. In Studien getestet werden Medikamente, um ataktische Symptome zu mildern [94, 95]. Darüber hinaus werden Gen- und RNA-Therapien, die darauf abzielen, die Expression bestimmter Gene zu blockieren, derzeit in klinischen Studien getestet [11]. Mögliche Ansätze hierzu umfassen wiederholte intrathekale Injektionen von nicht-Allel-spezifischen oder Allel-spezifischen Antisense-

Oligonukleotiden (ASOs), sowie von small interfering RNAs (siRNAs), small hairpin RNAs (shRNAs) oder micro-RNAs (miRNAs) [11].

Angesichts der neurodegenerativen Prozesse, die bereits Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome einsetzen, stellt die präataktische Phase der Erkrankung einen entscheidenden Fokus für zukünftige Therapiestudien dar, da sie potenziell Erkenntnisse über den optimalen Zeitpunkt für therapeutische Interventionen liefern könnte [27]. Ein herausfordernder Aspekt besteht jedoch in der Identifizierung eines geeigneten Verlaufsmarkers, der als sensitiver klinischer Endpunkt in Therapiestudien fungiert und longitudinale sowie für den Probanden relevante Veränderungen ataktischer Symptome präzise erfasst.

## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Zur Bestimmung des Schweregrads der Ataxie, für die Progressionsbestimmung oder zur Therapieevaluierung wurden bisher überwiegend klinische Skalen, wie die *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA), eingesetzt [96]. Diese klinischen Skalen weisen jedoch, besonders in frühen Phasen des Krankheitsverlaufs, eine beschränkte Sensitivität auf [10, 97]. Diese führt zu niedrigen Effektgrößen bei der Bestimmung longitudinaler Veränderungen, was große Studienpopulationen zum Nachweis von Therapieeffekten bedingt. Da spinocerebelläre Ataxien zu den seltenen Erkrankungen gehören, werden Verlaufsmarker gesucht, die eine höhere Sensitivität aufweisen und eine genauere Beurteilung der Krankheitsprogression ermöglichen [10, 13]. In diesem Kontext bieten Bewegungsparameter von tragbaren Sensoren vielversprechende Möglichkeiten.

Die Vergleichbarkeit und Überlegenheit verschiedener Bewegungsmodalitäten bei der Bewertung von Bewegungsparametern bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie wurden bisher nicht ausreichend untersucht. Eine Untersuchung von Komponenten der Balance, im Sinne von Zusammenhängen zwischen einzelnen Gang- und Standparametern, könnte aufschlussreiche Ergebnisse liefern, um die Charakteristika von Gang und Stand genauer darzustellen. Eine Festlegung darauf, ob der ataktische Stand oder der ataktische Gang aussagekräftiger ist, könnte die Effizienz von Bewegungsanalysen steigern und die effektivere Methode für die klinische Untersuchung aufzeigen. Ebenso besteht eine limitierte Studienlage bezüglich der Abstimmung von Bewegungsparametern mit der Selbsteinschätzung der Betroffenen hinsichtlich der Krankheitsschwere und -progression.

Zusammenhänge könnten dazu beitragen, nicht nur die objektive Krankheitsprogression, sondern auch die subjektiv wahrgenommenen Veränderungen der Patienten zu erfassen und zu berücksichtigen. Die Schließung dieser Forschungslücken ist im Hinblick auf Therapieinterventionen, in denen Verlaufsmarker sowohl auf die quantifizierbaren Symptome als auch auf die Selbstwahrnehmung der Patienten abgestimmt sind, besonders relevant. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wäre es empfehlenswert, einen geeigneten klinischen Verlaufsmarker zu finden und diesen, wenn möglich, in mehreren Studienzentren weltweit zu nutzen.

Die Hypothesen sind Folgende:

- (1) Bewegungsparameter weisen eine hohe Korrelation mit der Symptomschwere und mit der Selbsteinschätzung der Probanden hinsichtlich ihrer Gleichgewichtsfähigkeiten auf.
- (2) Bewegungsparameter zeigen in Progressionsanalysen größere Effektstärken als die SARA auf.
- (3) Gangparameter bei langsamerer Geschwindigkeit zeigen in Analysen größere Effektstärken als bei präferierter Geschwindigkeit, da die Variabilität von Gangparametern bei langsamerer Geschwindigkeit zunimmt [98, 99].
- (4) Die Effektstärken der Standparameter des Rombergstands mit geschlossenen Augen sind größer als diese des Stands mit offenen Augen, da das Fehlen des visuellen Feedbacks die Koordination beeinträchtigt und somit etwaige zugrundeliegende - selbst leichte - Koordinationsdefizite sich noch eher manifestieren [100].
- (5) Gangparameter weisen im Vergleich zu Standparametern numerisch größere Effektstärken in Quer- und Längsschnittanalysen auf, da der ataktische Gang die initiale Beschwerde für zwei Drittel der Betroffenen darstellt und - insbesondere in den quantitativ überwiegenden milden bis moderaten Krankheitsstadien - als deutlich beeinträchtigender empfunden wird als der ataktische Stand [2, 101].

Um die oben genannten Hypothesen zu überprüfen und um die Forschungslücken zu adressieren, erfolgen Gang- und Standmessungen unter Einsatz von tragbaren Sensoren von Probanden mit spinocerebellärer Ataxie. Ergänzend erfolgt eine klinische Untersuchung anhand der SARA sowie die Erhebung von Selbsteinschätzungen zur Krankheitsschwere und -veränderung der Probanden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Längsschnittstudie stellt eine monozentrische, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie dar und dient der Primärforschung. Sie ist als prospektive, analytische Beobachtungsstudie mit experimentellem Studiendesign konzipiert.

Die Basisuntersuchungen der in dieser Arbeit aufgeführten Probanden fanden im Zeitraum zwischen dem 27. Dezember 2019 und dem 09. November 2022 statt. Die Folgeuntersuchungen, die jeweils etwa ein Jahr später stattfanden, wurden im Zeitraum zwischen dem 02. Dezember 2020 und dem 08. Oktober 2023 durchgeführt.

Im Rahmen einer ärztlichen Visite in der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Tübingen wurde die Datenerhebung bei 37 Probanden durchgeführt. Zusätzlich wurden 50 Probanden speziell für die Datenerhebung im Rahmen dieser Studie rekrutiert und ebenfalls in das Universitätsklinikum einbestellt.

### 2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation besteht aus 43 Personen mit einer SCA-Mutation ( $SCA_{MUT}$ ) sowie 44 Kontrollprobanden (HC), deren Altersspanne sich zwischen 18 und 76 Jahren erstreckte. Unter den SCA-Mutationsträgern befanden sich 15 Personen im präataktischen Stadium ( $SCA_{PRE}$ ), das durch einen SARA-Score  $< 3$  Punkten definiert ist. Im symptomatischen Stadium, das durch einen SARA-Score  $\geq 3$  Punkten gekennzeichnet ist, befanden sich 28 Mutationsträger ( $SCA_{ATX}$ ).

Für den Einschluss von Mutationsträgern war der Nachweis einer hereditären, spinocerebellären Ataxie der Subtypen SCA1, SCA2, SCA3 oder SCA6 und die uneingeschränkte Fähigkeit, mindestens zweimal 10 m zu gehen, erforderlich. Personen mit orthopädischen Beeinträchtigungen oder anderen relevanten Erkrankungen mit funktioneller Systembeteiligung, die über die SCA-Erkrankung hinausgehen und die Gehfähigkeit beeinflussen könnten, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Kontrollprobanden wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie neurologische oder orthopädische Beeinträchtigungen aufwiesen, die sich auf das Gehen oder das Gleichgewicht auswirken könnten.

Die geschätzte Zeit bis zum Auftreten der Symptomatik wurde für 12 der 15 präataktischen Mutationsträger ermittelt und beträgt gemäß den vorliegenden Daten durchschnittlich 10,62 Jahre (arithmetischer Mittelwert) [102].

## 2.3 Ethikvotum

Die vorliegende Studie erhielt die Genehmigung der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen unter der Projektnummer 598/2011BO1. Sie entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und ihrer letzten Revision von 2013. Die Teilnahme aller Probanden erfolgte nach schriftlicher Einwilligung. Zu Beginn der Studie wurden die Probanden umfassend über den Umfang und die Ziele der Untersuchung informiert, wobei betont wurde, dass sie ihr Einverständnis jederzeit widerrufen können, ohne Nachteile befürchten zu müssen.

## 2.4 Untersuchungsablauf

Vor jeder Bewegungsmessung wurde eine Bewertung der ataktischen Symptome mit der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) durchgeführt. Die Selbsteinschätzung der Probanden hinsichtlich der Schwere und Progression der Krankheit wurde durch verschiedene Fragebögen erfasst. Die Zuversicht, das Gleichgewicht wahren zu können, wurde mithilfe der *Activities-specific Balance Confidence* (ABC)-Skala erfasst. Die Fähigkeit, Alltagsaktivitäten auszuführen, wurde durch den *Activities of Daily Living* (ADL)-Fragebogen ermittelt und die selbsteingeschätzte Progression neurologischer Symptome mittels des *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C)-Fragebogens dokumentiert.

### 2.4.1 *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*

Die SARA ist eine klinische Bewertungsskala, die aus acht Untersuchungs-Items besteht und verwendet wird, um die Schwere der Ataxie zu beurteilen (siehe Anhang 9.1) [96, 103, 104]. Die Gesamtpunktzahl auf dieser Skala kann von 0 (keine Ataxie) bis maximal 40 (schwere Ataxie) Punkte reichen [96].

Die zu beurteilenden Untersuchungs-Items umfassen 1) den Gang, 2) den Stand, 3) das Sitzen, 4) Sprechstörungen, 5) den Finger-Folge-Versuch, 6) den Finger-Nase-Versuch, 7) schnelle und wechselnde Handbewegungen (Diadochokinese) sowie 8) den Knie-

Hacke-Versuch [96]. Die SARA<sub>PG</sub> stellt die Summe der Einzelwerte der ersten drei Items dar.

#### *2.4.2 Activities-specific Balance Confidence*

Die ABC-Skala ist ein Fragebogen, der die Zuversicht der Probanden bei der Bewahrung des Gleichgewichts während 16 spezifisch beschriebener Aktivitäten abfragt (siehe Anhang 9.3) [105].

Die Bewertung erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 % (keine Zuversicht) bis 100 % (vollständige Zuversicht), wobei für jeden Probanden der arithmetische Mittelwert aller Prozentangaben berechnet wird, um den individuellen ABC-Wert zu ermitteln.

#### *2.4.3 Activities of Daily Living*

Der ADL-Fragebogen ist Bestandteil der *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS) [106]. Erfasst wird die Selbstwahrnehmung bezüglich der Herausforderungen bei der Durchführung von alltäglichen Tätigkeiten (siehe Anhang 9.2) [107]. Dabei werden verschiedene Items abgefragt, darunter das Sprechen, das Schlucken, die Verwendung von Besteck, das Ankleiden, die Körperpflege, die Sturzanamnese, das Gehen, das Sitzen und die Blasenfunktion. Für jedes dieser Items stehen fünf Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, die von „normal“ (0) bis „nicht möglich“ (4) reichen. In dieser Arbeit wird ausschließlich das Item des FARS-ADL zur Sturzanamnese einbezogen.

#### *2.4.4 Patient's Global Impression of Change*

Der PGI-C-Fragebogen erfasst die Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich der Progression von krankheitsbezogenen (SCA-bezogenen) neurologischen Symptomen (siehe Anhang 9.4) [108]. Dabei wird die Entwicklung des allgemeinen Krankheitszustands, des Gehens, der Handfunktionen und der Sprachfunktionen im Verlauf des letzten Jahres abgefragt. Die Probanden haben die Möglichkeit, ihre Veränderungen als „schlechter“, „stabil“ oder „besser“ zu bewerten. In dieser Arbeit wird ausschließlich die Selbsteinschätzung der Progression der Gangdysfunktion (PGI-C-walk) in die Analyse einbezogen.

### 2.4.5 Bewegungsanalyse

Die Probanden erhielten insgesamt sechs Sensoren, die mithilfe von elastischen Gurten an spezifischen Körperstellen angebracht wurden: zwei an den Handgelenken, zwei an den Fußrücken, einen am unteren Rücken auf Höhe des fünften Lendenwirbelkörpers und einen am Brustbein, wie in Abbildung 2 veranschaulicht.

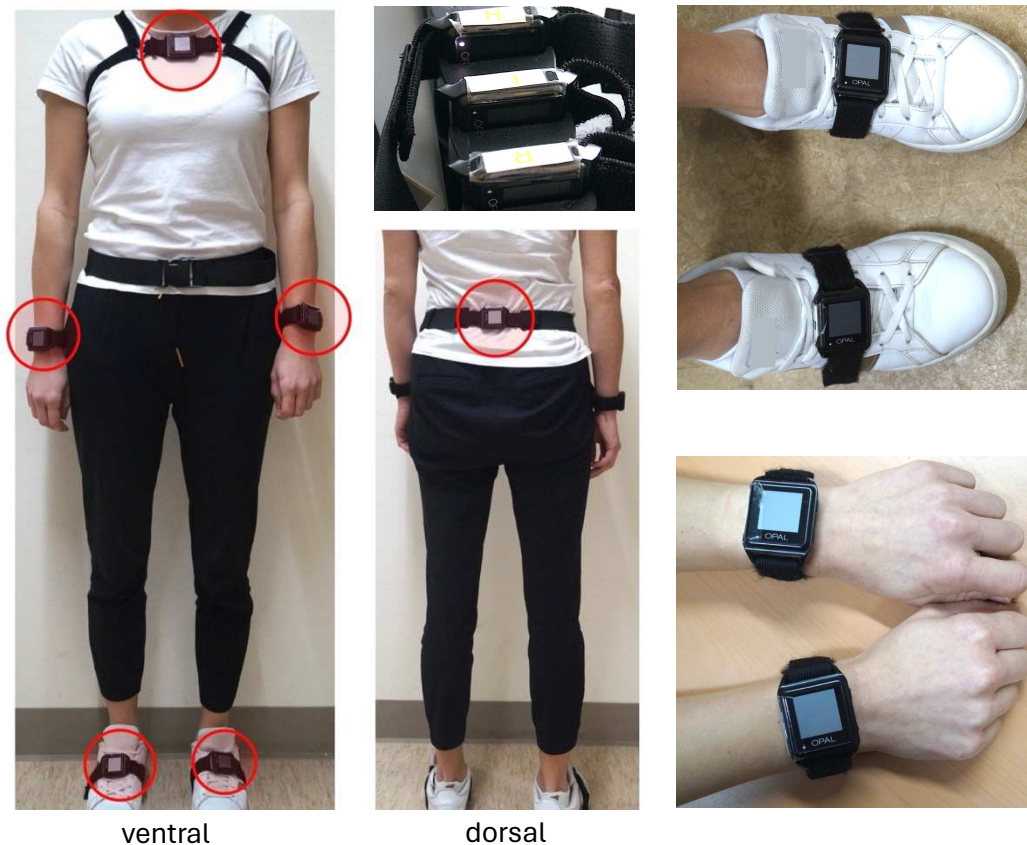


Abbildung 2: Darstellung der Position der sechs tragbaren Sensoren. Eigene Aufnahmen.

Die in dieser Studie verwendeten tragbaren Sensoren stammen von APDM Wearable Technologies und sind als Opal-Sensoren bekannt. Vor jeder Messung wurden diese Sensoren gemeinsam mit dem Access Point über die Software MobilityLab konfiguriert, die für die Aufnahme der Messungen verwendet wurde [3]. Die Opal-Sensoren vereinen die Kombination aus einem jeweils dreiachsigen Akzelerometer, Gyroskop und Magnetometer, um Bewegungsdaten zu erfassen [85]. Jeder Sensor hat ein Gewicht von weniger als 25 g und Abmessungen von 43,7 mm Länge, 39,7 mm Breite und 13,7 mm Höhe.

Im Anhang 9.5 befindet sich das vollständige Bewegungsprotokoll, nach dem vorgegangen wurde. Im Weiteren werden die Aufgaben aufgeführt, die für diese vorliegende Arbeit von Bedeutung sind.

Die Analyse der Gangparameter basiert auf der Auswertung von Gang-Durchführungen mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit (Abbildung 3).

(1) *Preferred Speed* (PS): Die Probanden wurden gebeten, einen 40 m langen, geraden Gang mit ihrer bevorzugten Geschwindigkeit zu gehen. Nach einer 180 °-Drehung sollten sie den Gang zurückgehen.

(2) *Slow Speed* (SS): Die Probanden wurden aufgefordert, einen 40 m langen, geraden Gang mit einer langsameren Geschwindigkeit als ihrer bevorzugten Geschwindigkeit zu gehen. Danach sollten sie eine 180 °-Drehung durchführen und den Gang zurückgehen.

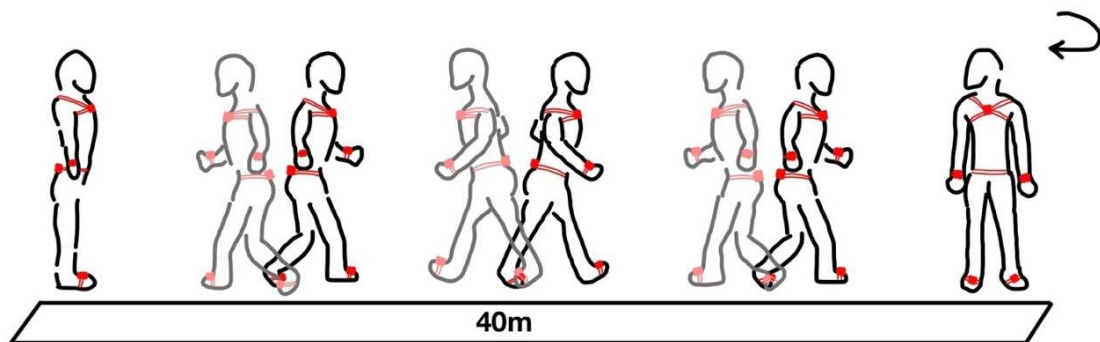


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Gangmessungen mit tragbaren Sensoren. Eigene Darstellung.

Der Romberg-Standversuch ist Bestandteil allgemeiner neurologischer Untersuchungen und überprüft insbesondere die Funktion des propriozeptiven Systems [109]. Das Romberg-Zeichen gilt als positiv, wenn der Patient mit Augenschluss relevant stärker schwankt oder die Standfähigkeit vollständig verliert [109, 110].

Betroffene der spinozerebellären Ataxie zeigen aufgrund des zerebellären Defizits typischerweise bereits bei geöffneten Augen Gleichgewichtsstörungen [100]. Bei Vorliegen eines über das zerebelläre Defizit hinausgehenden propriozeptiven Defizits verschlechtert sich bei den Betroffenen das Stehen im Rombergstand noch einmal substantiell bei Augenschluss [100, 110].

Die folgenden Standparameter wurden im Rombergstand gemessen (Abbildung 4).

(1) *RomBerg Open eyes* (RBO): Die Probanden wurden gebeten, für 30 s mit eng aneinanderliegenden Füßen und vorgestreckten Armen aufrecht im Raum zu stehen. Währenddessen sollten die Augen geöffnet bleiben.

(2) *RomBerg Closed eyes* (RBC): Die Probanden wurden aufgefordert, für 30 s mit eng aneinanderliegenden Füßen und vorgestreckten Armen aufrecht im Raum zu stehen. Hierbei sollten beide Augen für die gesamte Dauer geschlossen bleiben.

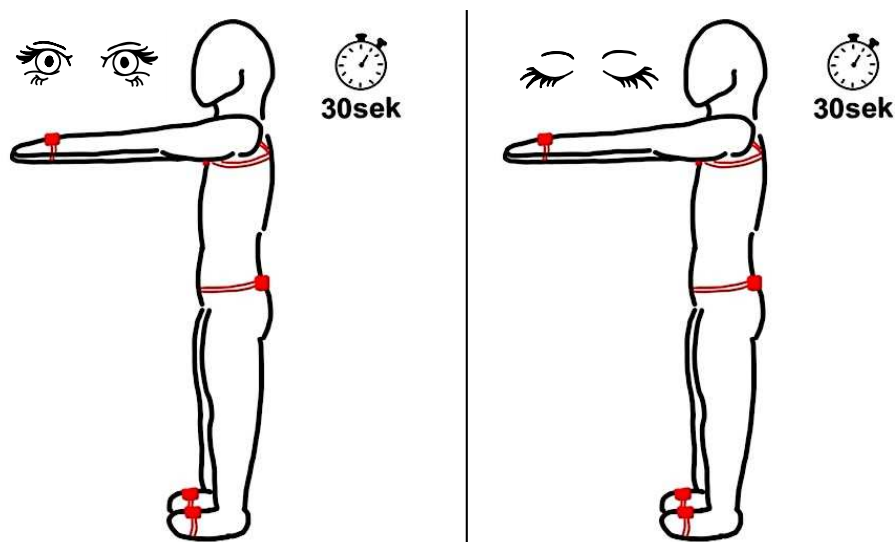


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Standmessungen mit tragbaren Sensoren. Eigene Darstellung.

## 2.4.6 Parameter der Bewegungsanalyse

Die Rohdateien wurden nach den Messungen mithilfe der Software MobilityLab analysiert, wodurch Bewegungsparameter abgeleitet wurden [3]. MobilityLab ist ein anerkanntes System zur Erfassung dieser Parameter [86-88].

Die Gangparameter werden aus den Daten der beiden Fußsensoren und des Hüftensors berechnet und sind in Tabelle 1 definiert. Einige der folgenden Gangparameter, die in dieser Arbeit analysiert werden, wurden bereits in vorangegangenen Studien als relevant für die Ganganalyse bei SCA-Patienten identifiziert [66-68, 76, 84].

Tabelle 1: Definitionen der Gangparameter [1, 3].

<b>Gangparameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Definition</b>
<i>Gait speed</i>	m/s	Die Distanz eines Doppelschritts dividiert durch die Zeit eines Doppelschritts. Ein Doppelschritt ( <i>Stride</i> ) umfasst zwei aufeinanderfolgende Schritte, jeweils einen mit jedem Fuß.
<i>Gait cycle duration</i>	s	Die zeitliche Dauer eines Gangzyklus, vom ersten Bodenkontakt eines Fußes bis zum nächsten Bodenkontakt desselben Fußes.
<i>Stride length CV (Coefficient of Variation)</i>	keine	Die Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts der Doppelschrittlängen dividiert durch den arithmetischen Mittelwert der Doppelschrittlänge (= Doppelschrittlängenvariabilität).
<i>Lateral step deviation</i>	cm	Der arithmetische Mittelwert der Abweichung des Fußes des zweiten Schritts von einer Linie, die sich vom ersten Schritt bis zum dritten Schritt desselben Fußes vorgestellt wird (Abbildung 5).
<i>Lateral step deviation normalized</i>	keine	Die auf die Schrittlänge normalisierte <i>Lateral step deviation</i> .
<i>Coronal range of motion</i>	Grad (°)	Der arithmetische Mittelwert der Auslenkung der Wirbelsäule in koronarer Ebene im Winkelmaß.

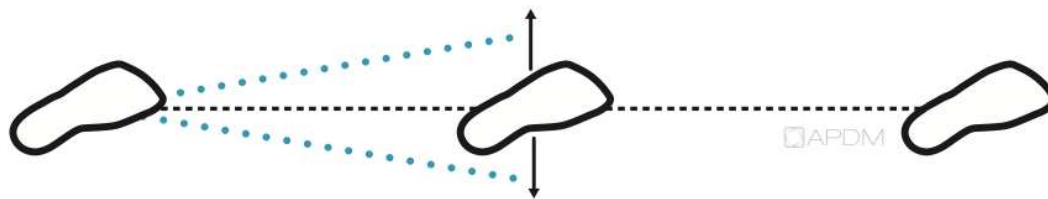


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Lateral step deviation [1].

Die Standparameter werden aus der Analyse von Daten des Hüftsensors abgeleitet und sind in Tabelle 2 definiert. Sechs spezifische Parameter wurden betrachtet, von denen sich manche in früheren Studien als aussagekräftig erwiesen haben [51, 71, 111].

Tabelle 2: Definitionen der Standparameter [1, 3].

Standparameter	Einheit	Definition
<i>Sway area</i>	$m^2/s^4$	Die Fläche einer Ellipse in koronarer und sagittaler Ebene, die 95 % der Schwankungen des Körperschwerpunkts enthält.
<i>Path length</i>	$m/s^2$	Die Beschleunigung der Gesamtlänge der Schwankungsstrecke des Körperschwerpunkts in der Transversalebene.
<i>Mean velocity</i>	$m/s$	Der arithmetische Mittelwert der Geschwindigkeit des Körperschwerpunkts auf der Schwankungsstrecke.
<i>Jerk</i>	$m^2/s^5$	Die zeitliche Ableitung (Änderungsrate) der Beschleunigung der Schwankungsstrecke. Dargestellt wird die Gleichmäßigkeit der Auslenkung des Körpers (= Ruck).
<i>Centroidal frequency</i>	Hz	Die Frequenz des Schwankens vom Schwerpunkt des Leistungsspektrums der Schwankungsstrecke.
<i>Ellipse rotation</i>	Grad (°)	Die Orientierung der Hauptachse der Ellipse in der Transversalebene mit der Richtungsangabe der Schwankungen.

## 2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde die Software IBM SPSS Statistics Version 29 für Mac OS verwendet.

Vor Beginn der Analysen wurden die Datensätze mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung untersucht. Für jede Analyse wurde ein Signifikanzniveau von 5 % (\*) festgelegt und die Bonferroni-Korrektur angewendet, welche als zusätzliches Signifikanzniveau gekennzeichnet ist (\*\*). Gemäß der Interpretation nach Cohen wird ein Effekt der Effektstärke  $r$  und des Spearman-Rho ab  $r = 0,1$  als schwach, ab  $r = 0,3$  als moderat und ab  $r = 0,5$  als stark eingeschätzt.

Querschnittsanalysen stützen sich auf Daten der Basisuntersuchungen, mit Ausnahme der PGI-C-Selbsteinschätzung, welche zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung erhoben wurde. Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen wurden bei Gruppenvergleichs- und Progressionsanalysen für einzelne Gruppen dargelegt.

Zunächst wurden Häufigkeitsanalysen bezüglich der Studienpopulation vorgenommen. Anschließend wurden Häufigkeitsanalysen und deskriptive Analysen der Bewegungsparameter, der SARA- und ABC-Werte von Mutationsträgern durchgeführt. Entsprechende Analysen erfolgten ebenfalls für PGI-C- und ADL-Ergebnisse von symptomatischen Mutationsträgern.

Für den Gruppenvergleich hinsichtlich der Bewegungsparameter zwischen Kontrollpersonen (HC) und a) präataktischen Mutationsträgern, b) symptomatischen Mutationsträgern und der Gesamtheit der Mutationsträger wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Eine Korrelationsanalyse mit dem nichtparametrischen Spearman-Korrelationstest wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Bewegungsparametern und der SARA aller Mutationsträger sowie ausschließlich symptomatischer Mutationsträger zu erforschen. Unter Verwendung desselben Ansatzes wurde die Beziehung zwischen den ABC-Werten und den Bewegungsparametern bzw. der SARA aller Mutationsträger untersucht.

Nachfolgend wurden Gruppenvergleiche mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, um Unterschiede in den Bewegungsparametern zwischen symptomatischen

Mutationsträgern, die angegeben haben, frequent oder infrequent zu stürzen und denjenigen, die angegeben haben, nicht zu stürzen, zu ermitteln. Auf dieselbe Weise wurden Gruppenvergleichsanalysen im Hinblick auf die Differenz der Werte der Basis- und Folgeuntersuchungen (Differenzwerte,  $\Delta$ ) von Bewegungsparametern zwischen symptomatischen Mutationsträgern, die bei der Folgeuntersuchung angegeben haben, im letzten Jahr hätte sich das Gehen verschlechtert, und zwischen denjenigen, die angegeben haben, ihr Gang hätte sich nicht verändert, vorgenommen.

Aufgrund ihrer Relevanz in vorherigen Studien wurden ausgewählte Gang- und Standparameter jeweils miteinander mittels des nichtparametrischen Spearman-Korrelationstests für die Gesamtheit der Mutationsträger sowie für ausschließlich symptomatische Mutationsträger auf Zusammenhänge untersucht [51, 66, 68, 84]. Auf dieselbe Weise erfolgte die Korrelationsanalyse zwischen Differenzen der Basis- und Folgeuntersuchung (Differenzwerte,  $\Delta$ ) von ausgewählten Standparametern mit denen von ausgewählten Gangparametern.

Abschließend erfolgten Progressionsanalysen mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Tests. Die Datensätze der Bewegungsparameter sowie der SARA der Basis- und Folgeuntersuchungen wurden herangezogen. Betrachtet wurden a) präataktische Mutationsträger, b) die Gesamtheit der Mutationsträger, c) symptomatische Mutationsträger, d) symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3 ( $SCA_{ATX}^{1,2,3}$ ), e) symptomatische Mutationsträger, die während der Folgeuntersuchung eine Verschlechterung ihres Gangs angegeben haben ( $SCA_{ATX}^{PGI-C-walk2}$ ) und f) symptomatische Mutationsträger, die im Vergleich zur Basisuntersuchung keine Veränderung ihrer Gangdysfunktion festgestellt haben ( $SCA_{ATX}^{PGI-C-walk1}$ ).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeitsanalysen der Studienpopulation

Die Häufigkeitsangaben bezüglich der Altersspannen und Geschlechter sämtlicher einbezogener Probanden werden in Tabelle 3 präsentiert.

Tabelle 3: Häufigkeitsangaben der Altersspannen und der Geschlechterverteilung aller Probanden.

			HC	SCA <sub>PRE</sub>	SCA <sub>ATX</sub>	Gesamt
Alter [Jahre]	<29	n	10	5	0	15
		%	66,7 %	33,3 %	0 %	100 %
	30-45	n	15	5	13	33
		%	45,5 %	15,2 %	39,4 %	100 %
	46-55	n	10	3	7	20
		%	50 %	20 %	30 %	100 %
	>56	n	9	1	9	19
		%	47,4 %	5,3 %	47,4 %	100 %
Geschlecht	weiblich	n	20	9	10	39
		%	45,5 %	60 %	35,7 %	44,8 %
	männlich	n	24	6	18	48
		%	54,5 %	40 %	64,3 %	55,2 %
Gesamt	n	44	15	28	87	
	%	50,6 %	17,2 %	32,2 %	100 %	

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, n = Anzahl

In Abbildung 6 ist die Darstellung der Diagnoseverteilung unter den Mutationsträgern visualisiert.

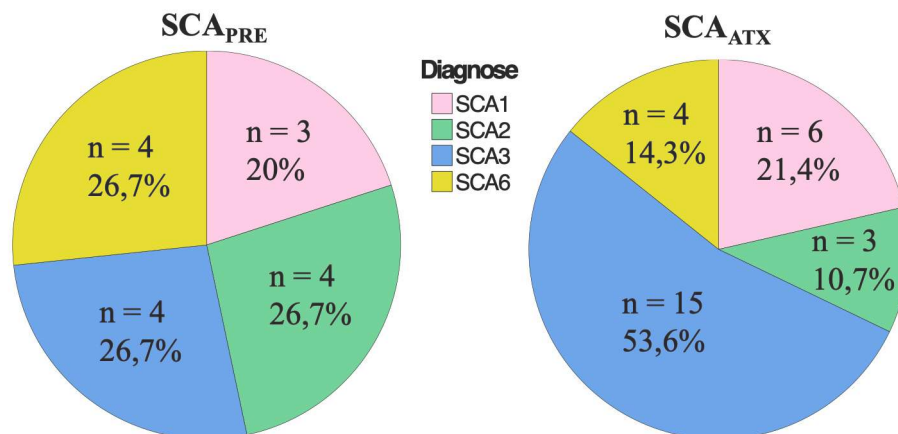


Abbildung 6: Verteilung der Diagnosen unter Mutationsträgern, dargestellt in Kreisdiagrammen.

Abkürzungen: SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, n = Anzahl

### 3.2 Häufigkeitsanalysen und deskriptive Analysen der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* sowie der Fragebögen zu subjektiven Einschätzungen

Die deskriptiven Statistiken der SARA und der SARA<sub>PG</sub> von 43 Mutationsträgern sind in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) von Mutationsträgern.

		Basisuntersuchung				Folgeuntersuchung			
		n	$M \pm SD$	Min	Max	n	$M \pm SD$	Min	Max
SCA <sub>PRE</sub>	SARA	15	0,83 ± 0,84	0	2,5	15	0,83 ± 1,05	0	3,5
	SARA <sub>PG</sub>		0,07 ± 0,26	0	1		0,13 ± 0,35	0	1
SCA <sub>ATX</sub>	SARA	28	10,3 ± 3,79	3	17,5	28	11,64 ± 4,18	2,5	19
	SARA <sub>PG</sub>		4,07 ± 1,88	0	8		4,93 ± 2,42	1	11
SCA <sub>MUT</sub>	SARA	43	7,00 ± 5,51	0	17,5	43	7,87 ± 6,23	0	19
	SARA <sub>PG</sub>		2,67 ± 2,46	0	8		3,26 ± 3,02	0	11

Abkürzungen: SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>MUT</sub> = Gesamtheit der SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PG = Posture-Gait, n = Anzahl, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert

Die ABC-Skala wurde zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung von 12 präataktischen Mutationsträgern und von 18 symptomatischen Mutationsträgern ausgefüllt. Mit einem Mindestwert von 43,75 % und einem Höchstwert von 100 % liegt der Durchschnitt bei  $76,75 \pm 19,54$  % (arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung).

Es liegen 22 Selbsteinschätzungen gemäß PGI-C von symptomatischen Mutationsträgern zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung vor. Von diesen geben 18,2% an, dass die Gangdysfunktion im Vergleich zur Basisuntersuchung „konstant“ (= 1, n = 4) geblieben sei, während 81,8% eine Verschlechterung (= 2, n = 18) angeben.

Vierzehn symptomatische Mutationsträger haben den ADL-Fragebogen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung ausgefüllt. Dies ermöglichte eine Einteilung in eine Gruppe ohne Stürze (42,9%, n = 6) und in eine Gruppe mit frequenten oder infrequenten Stürzen (57,1%, n = 8).

### 3.3 Häufigkeitsanalysen und deskriptive Analysen der Bewegungsparameter

Zu jeder Standmessung von Probanden gibt es jeweils Stabilogramme, die die Schwankungen in Linienform abbilden und bei einem sagittalen bzw. koronaren Winkel von 0 ° beginnen. In Abbildung 7 werden exemplarisch Unterschiede in den Stabilogrammen des Rombergstands mit offenen Augen zwischen einer Kontrollperson, einem präataktischen Mutationsträger und einem symptomatischen Mutationsträger gegenübergestellt.

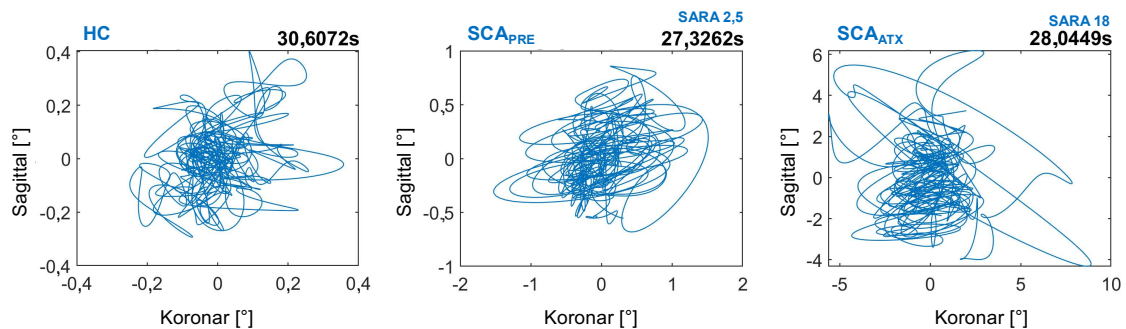


Abbildung 7: Stabilogramme des Rombergstands mit offenen Augen (RBO) von Kontrollperson (HC), präataktischem Mutationsträger (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatischem Mutationsträger (SCA<sub>ATX</sub>). Jeweils rechts oben ist die Aufnahmedauer in Sekunden angegeben. Eigene Darstellung.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, SARA = Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

Vor Beginn der Analyse wurden Stabilogramme beider Standaufgaben von allen Probanden überprüft und neun Einzelmessungen aufgrund von fehlerhafter Ausführung, wie zum Beispiel aufgrund von Ausfallschritten oder einer unzureichenden Dauer, ausgeschlossen (Abbildung 8).

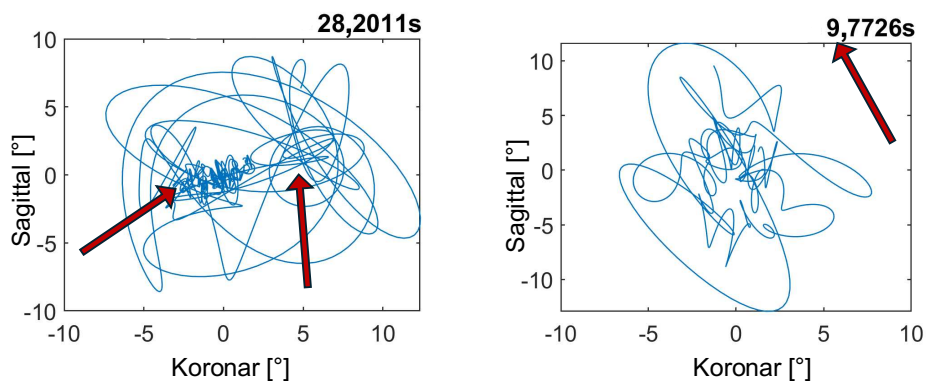


Abbildung 8: Beispielhafte Auswahl von Stabilogrammen ausgeschlossener Einzelmessungen. Anhand des linken Stabilogramms erfolgte der Ausschluss aufgrund eines sichtbaren Ausfallsschrittes, anhand des rechten Stabilogramms erfolgte der Ausschluss aufgrund einer unzureichenden Dauer. Jeweils rechts oben ist die Aufnahmedauer in Sekunden angegeben. Eigene Darstellung.

In Abbildung 9 wird die Anzahl der Einzelmessungen der Standardaufgaben von Basis- und Folgeuntersuchungen aller Probanden veranschaulicht.

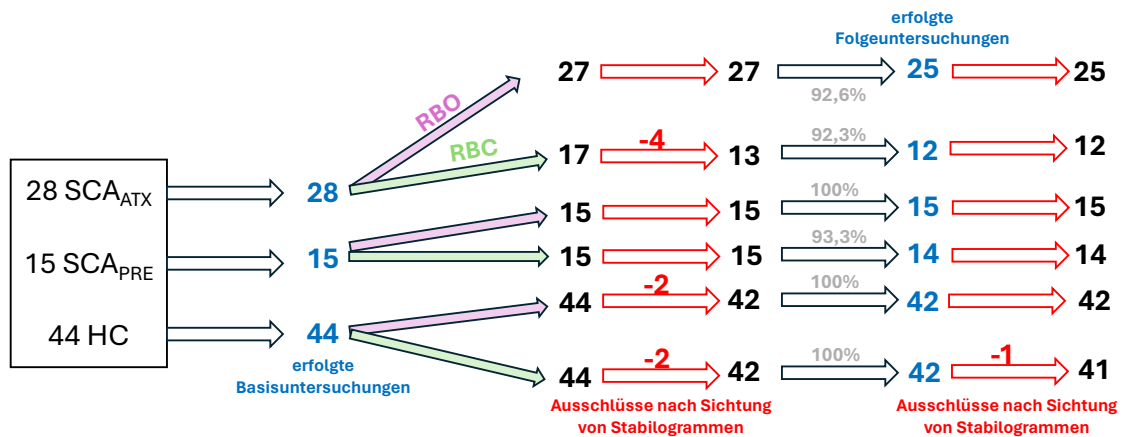


Abbildung 9: Anzahl der erfolgten Basis- und Folgeuntersuchungen sowie Anzahl der Ausschlüsse für Standardmessungen.

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen

Zehn symptomatische Mutationsträger konnten während der Basisuntersuchungen den Rombergstand mit geschlossenen Augen nicht für 30 Sekunden aufrechterhalten, weshalb die Messung für sie ausschließlich unter der Bedingung mit offenen Augen möglich war (Abbildung 9). Symptomatische Mutationsträger, die den Rombergstand mit offenen Augen durchführten, hatten einen durchschnittlichen SARA-Score von  $10,04 \pm 3,59$  (arithmetischer Mittelwert), während diejenigen, die den Rombergstand mit geschlossenen Augen durchführten, einen SARA-Score von durchschnittlich  $7,77 \pm 3,31$  (arithmetischer Mittelwert) aufwiesen.

Die beschreibenden Analysen der Standparameter aller in die Analyse eingeschlossenen Probanden sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der Standparameter aller Probanden.

		Basisuntersuchung			Folgeuntersuchung			
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	Min	Max	<i>M</i> ± <i>SD</i>	Min	Max	
HC	R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,06 ± 0,06	< 0,01	0,33	0,05 ± 0,04	< 0,01	0,18
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	8,77 ± 2,65	3,01	16,52	8,07 ± 2,38	3,50	13,7
		Mean velocity [m/s]	0,17 ± 0,11	0,04	0,55	0,16 ± 0,08	0,04	0,42
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	2,14 ± 1,60	0,34	8,33	1,66 ± 1,05	0,40	5,80
		Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	1,14 ± 0,22	0,75	1,72	1,11 ± 0,24	0,72	1,70
	Ellipse rotation [°]	1,64 ± 0,59	0,25	3,06	1,45 ± 0,47	0,04	2,53	
	R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,084 ± 0,06	< 0,01	0,35	0,077 ± 0,06	< 0,01	0,31
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	10,88 ± 4,69	4,41	28,88	10,05 ± 3,52	4,23	25,62
		Mean velocity [m/s]	0,18 ± 0,06	0,08	0,37	0,16 ± 0,09	0,05	0,40
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	3,36 ± 3,41	0,66	16,2	2,65 ± 2,31	0,59	15,42
Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]		1,10 ± 0,21	0,75	1,67	1,07 ± 0,16	0,54	1,41	
Ellipse rotation [°]	1,54 ± 0,57	0,02	3,07	1,56 ± 0,43	0,53	2,42		
SCA PRE	R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,09 ± 0,07	0,01	0,30	0,06 ± 0,04	0,01	0,12
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	10,94 ± 4,27	6,08	22,45	8,32 ± 2,72	5,16	13,32
		Mean velocity [m/s]	0,22 ± 0,08	0,12	0,42	0,18 ± 0,09	0,09	0,37
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	3,51 ± 3,81	0,96	16,28	1,99 ± 1,21	0,61	4,17
		Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	1,13 ± 0,25	0,85	1,64	1,04 ± 0,25	0,72	1,49
	Ellipse rotation [°]	1,69 ± 0,66	0,39	2,87	1,69 ± 0,60	0,30	3,11	
	R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,17 ± 0,16	0,01	0,58	0,09 ± 0,05	0,03	0,20
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	17,3 ± 15,27	7,14	67,59	11,05 ± 4,05	5,75	18,13
		Mean velocity [m/s]	0,19 ± 0,11	0,04	0,35	0,20 ± 0,10	0,10	0,40
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	13,17 ± 27,8	1,09	109,56	3,62 ± 2,34	0,73	7,94
Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]		1,20 ± 0,30	0,81	2,01	1,09 ± 0,19	0,77	1,38	
Ellipse rotation [°]	1,50 ± 0,77	0,18	3,08	1,62 ± 0,30	1,08	2,42		
SCA ATX	R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,22 ± 0,15	0,02	0,53	0,32 ± 0,48	0,06	2,50
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	23,82 ± 15,33	8,47	74,72	29,77 ± 22,07	8,67	99,78
		Mean velocity [m/s]	0,21 ± 0,12	0,08	0,58	0,24 ± 0,17	0,07	0,94
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	21,07 ± 39,59	1,31	204,64	37,81 ± 77,46	1,60	384,89
		Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	1,30 ± 0,30	0,75	2,01	1,39 ± 0,39	0,86	2,22
	Ellipse rotation [°]	1,70 ± 0,67	0,39	3,05	1,70 ± 0,73	0,26	3,12	
	R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,44 ± 0,29	0,09	1,06	0,47 ± 0,24	0,14	0,91
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	37,1 ± 24,61	12,51	87,8	43,16 ± 24,18	16,28	92,53
		Mean velocity [m/s]	0,30 ± 0,12	0,17	0,64	0,37 ± 0,32	0,13	1,30
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	40,48 ± 44,34	3,21	140,89	54,28 ± 47,47	5,20	158,24
Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]		1,28 ± 0,29	0,88	1,81	1,47 ± 0,35	0,93	2,25	
Ellipse rotation [°]	1,52 ± 0,4	0,61	2,47	1,27 ± 0,51	0,31	1,82		
SCA MUT	R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,18 ± 0,14	0,01	0,54	0,22 ± 0,40	0,01	2,51
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	19,22 ± 13,94	6,08	74,72	21,73 ± 20,32	5,17	99,78
		Mean velocity [m/s]	0,22 ± 0,10	0,08	0,58	0,22 ± 0,15	0,07	0,94
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	14,8 ± 32,73	0,96	204,64	24,38 ± 63,25	0,61	384,89
		Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	1,24 ± 0,29	0,75	2,01	1,26 ± 0,38	0,72	2,22
	Ellipse rotation [°]	1,70 ± 0,66	0,39	3,05	1,70 ± 0,67	0,26	3,12	
	R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,29 ± 0,27	0,01	1,06	0,26 ± 0,25	0,03	0,91
		Path length [m/s <sup>2</sup> ]	26,49 ± 22,16	7,14	87,8	25,87 ± 23,07	5,75	92,53
		Mean velocity [m/s]	0,24 ± 0,12	0,04	0,64	0,28 ± 0,24	0,10	1,30
		Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	25,85 ± 38,3	1,09	140,89	27,00 ± 40,71	0,73	158,24
Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]		1,24 ± 0,29	0,81	2,01	1,27 ± 0,33	0,77	2,25	
Ellipse rotation [°]	1,51 ± 0,62	0,18	3,08	1,46 ± 0,44	0,31	2,42		

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>MUT</sub> = Gesamtheit der SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert

Die Anzahl der Einzelmessungen der Gangaufgaben von Basis- und Folgeuntersuchungen aller Probanden ist in Abbildung 10 visualisiert.

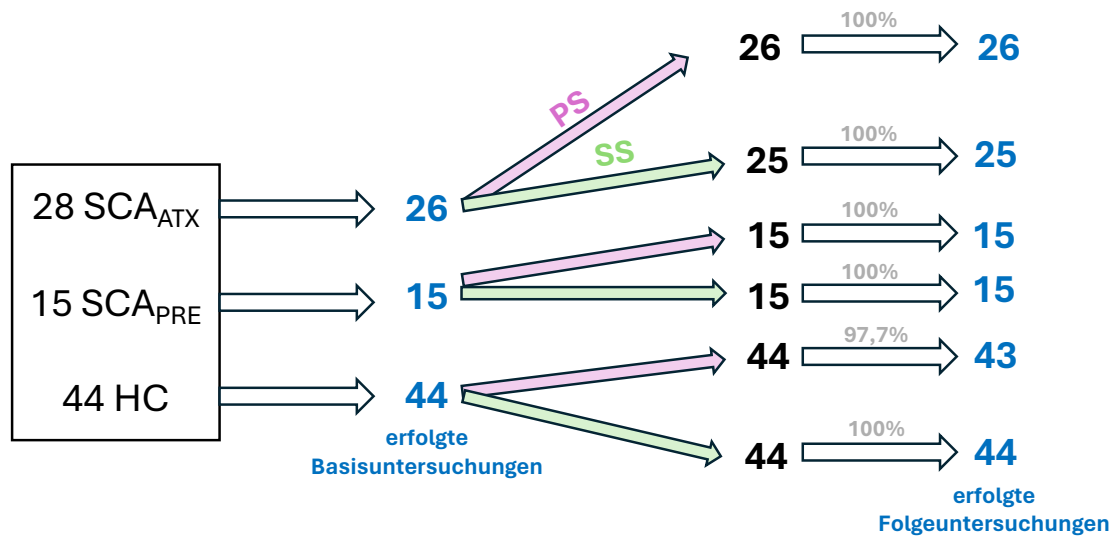


Abbildung 10: Anzahl der erfolgten Basis- und Folgeuntersuchungen für Gangmessungen.

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit

Ein symptomatischer Proband war nicht in der Lage, den Gang bei langsamerer Geschwindigkeit durchzuführen, sodass für ihn lediglich der Gang bei präferierter Geschwindigkeit aufgenommen wurde (Abbildung 10). Symptomatische Probanden, die den Gang bei bevorzugter Geschwindigkeit durchführten, hatten einen arithmetischen Mittelwert der SARA-Scores von  $10,02 \pm 3,66$ , während diejenigen, die den Gang bei langsamerer Geschwindigkeit durchführten, einen SARA-Score von durchschnittlich  $10,08 \pm 3,72$  (arithmetischer Mittelwert) aufwiesen.

In Tabelle 6 sind deskriptive Statistiken der Gangparameter und der *Strides*, der Anzahl der Doppelschritte, von allen in die Analyse eingeschlossenen Probanden aufgeführt.

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der Gangparameter und der Doppelschrittzahl aller Probanden.

		Basisuntersuchung			Folgeuntersuchung			
		<i>M</i> ± <i>SD</i>	Min	Max	<i>M</i> ± <i>SD</i>	Min	Max	
<b>HC</b>		Gait speed [m/s]	1,32 ± 0,12	0,98	1,53	1,31 ± 0,12	1,03	1,54
		Gait cycle duration [s]	0,019 ± 0,01	< 0,01	0,05	0,02 ± 0,01	< 0,01	0,05
	P	Stride length CV	0,027 ± 0,01	0,01	0,08	0,028 ± 0,01	0,01	0,08
	S	Lateral step deviation [cm]	2,81 ± 0,82	1,19	5,22	2,68 ± 0,86	1,38	5,67
		Lateral step deviation N	0,02 ± 0,01	< 0,01	0,04	0,019 ± 0,01	< 0,01	0,04
		Coronal range of motion [°]	9,69 ± 2,89	5,13	16,52	9,48 ± 2,43	5,46	16,19
		Strides	47,34 ± 8,16	27	75	45,65 ± 8,27	30	69
		Gait cycle duration [s]	0,039 ± 0,02	0,01	0,13	0,037 ± 0,02	0,01	0,15
	S	Stride length CV	0,043 ± 0,02	0,01	0,12	0,038 ± 0,02	0,02	0,09
	S	Lateral step deviation [cm]	2,92 ± 1,05	1,26	5,86	2,90 ± 1,05	1,37	6,18
	Lateral step deviation N	0,03 ± 0,01	0,01	0,05	0,02 ± 0,01	0,01	0,05	
	Coronal range of motion [°]	8,12 ± 2,61	4,31	14,2	8,26 ± 2,26	4,67	14,85	
	Strides	57,14 ± 9,97	33	80	54,14 ± 9,60	39	81	
<b>SCA PRE</b>		Gait speed [m/s]	1,35 ± 0,09	1,19	1,49	1,35 ± 0,12	1,15	1,56
		Gait cycle duration [s]	0,017 ± 0,01	0,01	0,03	0,019 ± 0,01	0,01	0,03
	P	Stride length CV	0,03 ± 0,02	0,02	0,07	0,04 ± 0,02	0,02	0,07
	S	Lateral step deviation [cm]	2,85 ± 0,89	1,55	4,79	2,92 ± 0,86	1,89	5,54
		Lateral step deviation N	0,02 ± 0,01	0,01	0,03	0,021 ± 0,01	0,01	0,03
		Coronal range of motion [°]	10,77 ± 2,99	5,42	17,25	10,45 ± 2,50	7,28	16,33
		Strides	48,27 ± 3,17	41	56	48,93 ± 3,97	41	58
		Gait cycle duration [s]	0,03 ± 0,01	0,01	0,07	0,04 ± 0,02	0,02	0,08
	S	Stride length CV	0,039 ± 0,01	0,02	0,06	0,041 ± 0,02	0,02	0,08
	S	Lateral step deviation [cm]	2,84 ± 1,16	1,77	5,95	2,84 ± 1,14	1,69	6,00
	Lateral step deviation N	0,02 ± 0,01	0,02	0,06	0,021 ± 0,01	0,01	0,05	
	Coronal range of motion [°]	8,88 ± 3,08	4,03	15,83	8,42 ± 2,16	4,66	11,82	
	Strides	57,40 ± 5,42	50	68	56,87 ± 5,78	50	74	
<b>SCA ATX</b>		Gait speed [m/s]	1,26 ± 0,18	0,98	1,60	1,16 ± 0,21	0,68	1,44
		Gait cycle duration [s]	0,029 ± 0,01	0,01	0,06	0,032 ± 0,01	0,02	0,06
	P	Stride length CV	0,047 ± 0,02	0,02	0,10	0,05 ± 0,02	0,02	0,09
	S	Lateral step deviation [cm]	4,87 ± 1,41	2,65	7,16	4,85 ± 1,60	2,09	8,02
		Lateral step deviation N	0,038 ± 0,01	0,02	0,06	0,041 ± 0,01	0,02	0,07
		Coronal range of motion [°]	9,44 ± 3,03	4,83	18,50	8,13 ± 2,98	3,13	14,87
		Strides	52,96 ± 7,21	39	66	52,77 ± 13,72	16	80
		Gait cycle duration [s]	0,045 ± 0,02	0,02	0,10	0,046 ± 0,02	0,03	0,07
	S	Stride length CV	0,058 ± 0,03	0,03	0,11	0,063 ± 0,03	0,02	0,12
	S	Lateral step deviation [cm]	4,63 ± 1,38	2,15	7,00	4,86 ± 1,57	1,95	7,30
	Lateral step deviation N	0,04 ± 0,01	0,02	0,06	0,05 ± 0,02	0,02	0,07	
	Coronal range of motion [°]	8,38 ± 3,00	3,98	18,04	7,15 ± 2,87	2,50	14,72	
	Strides	62,20 ± 9,86	43	80	63,92 ± 14,59	37	98	
<b>SCA MUT</b>		Gait speed [m/s]	1,29 ± 0,16	0,98	1,60	1,23 ± 0,20	0,68	1,56
		Gait cycle duration [s]	0,02 ± 0,01	0,01	0,06	0,03 ± 0,01	0,01	0,06
	P	Stride length CV	0,042 ± 0,02	0,01	0,10	0,045 ± 0,02	0,02	0,09
	S	Lateral step deviation [cm]	4,13 ± 1,58	1,55	7,16	4,15 ± 1,65	1,89	8,02
		Lateral step deviation N	0,032 ± 0,01	0,01	0,06	0,033 ± 0,01	0,01	0,07
		Coronal range of motion [°]	9,92 ± 3,05	4,83	18,50	8,98 ± 3,00	3,13	16,33
		Strides	51,24 ± 6,42	39	66	51,37 ± 11,25	16	80
		Gait cycle duration [s]	0,041 ± 0,02	0,01	0,10	0,044 ± 0,02	0,02	0,08
	S	Stride length CV	0,051 ± 0,02	0,02	0,11	0,055 ± 0,03	0,02	0,12
	S	Lateral step deviation [cm]	3,96 ± 1,56	1,77	7,00	4,10 ± 1,72	1,69	7,30
	Lateral step deviation N	0,036 ± 0,02	0,02	0,06	0,039 ± 0,02	0,01	0,07	
	Coronal range of motion [°]	8,57 ± 3,00	3,98	18,04	7,63 ± 2,67	2,50	14,72	
	Strides	60,40 ± 8,71	43	80	61,27 ± 12,45	37	98	

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>MUT</sub> = Gesamtheit der SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert

### 3.4 Gruppenvergleichsanalysen von Bewegungsparametern

#### 3.4.1 Kontrollpersonen und präataktische Mutationsträger

Um Unterschiede in der von tragbaren Sensoren erfassten Gleichgewichtsfähigkeit zwischen Kontrollpersonen und SCA-Mutationsträgern, die minimale oder keine Symptome aufweisen, zu untersuchen, wurde ein Vergleich dieser Gruppen durchgeführt. Signifikante Differenzen ergeben sich zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern in dieser Arbeit nur für Standparameter, nicht für Gangparameter (Tabelle 7). Die Ergebnisse der Analyse der Gangparameter sind in Anhang 9.6 auffindbar. Die Standparameter, die signifikant unterscheiden, weisen eine moderate Effektstärke sowie höhere Werte für präataktische Mutationsträger im Vergleich zu Kontrollpersonen auf.

Tabelle 7: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen (HC) und präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>) für Standparameter.

	Mann-Whitney-U		HC	SCA <sub>PRE</sub>	SCA <sub>ATX</sub>	
	p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
R B O	Sway area [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>4</sup> ]	<b>0,03*</b>	<b>0,28</b>	0,06 ± 0,06	0,09 ± 0,07	0,22 ± 0,15
	Path length [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	0,06	0,25	8,77 ± 2,65	10,94 ± 4,27	23,82 ± 15,33
	Mean velocity [ <i>m</i> / <i>s</i> ]	<b>0,01*</b>	<b>0,34</b>	0,17 ± 0,11	0,22 ± 0,08	0,21 ± 0,12
	Jerk [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>5</sup> ]	0,10	0,22	2,14 ± 1,60	3,51 ± 3,81	21,07 ± 39,59
	Centroidal frequency [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	0,69	0,05	1,14 ± 0,22	1,13 ± 0,25	1,30 ± 0,30
	Ellipse rotation [°]	0,77	0,04	1,64 ± 0,59	1,69 ± 0,66	1,70 ± 0,67
R B C	Sway area [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>4</sup> ]	0,06	0,25	0,08 ± 0,06	0,17 ± 0,16	0,44 ± 0,29
	Path length [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	<b>0,04*</b>	<b>0,27</b>	10,88 ± 4,69	17,3 ± 15,27	37,10 ± 24,61
	Mean velocity [ <i>m</i> / <i>s</i> ]	0,84	0,03	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,11	0,30 ± 0,12
	Jerk [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>5</sup> ]	0,09	0,22	3,36 ± 3,41	13,17 ± 27,8	40,48 ± 44,34
	Centroidal frequency [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	0,28	0,14	1,10 ± 0,21	1,20 ± 0,30	1,28 ± 0,29
	Ellipse rotation [°]	0,53	0,08	1,54 ± 0,57	1,50 ± 0,77	1,52 ± 0,40

\* = *p* < 0,05; \*\* = Bonferroni-korrigiert *p* < 0,002; \*\*\* = *p* < 0,001

Abkürzungen: *p* = Signifikanzwert, *r* = Effektstärke, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, *M* = arithmetischer Mittelwert, *SD* = Standardabweichung

Mit der größten Effektstärke differenziert die *Mean velocity* des Rombergstands mit offenen Augen signifikant zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern (Abbildung 11). Außerdem unterscheiden die *Sway area* des Stands mit offenen Augen und die *Path length* des Stands mit geschlossenen Augen signifikant zwischen diesen Gruppen.

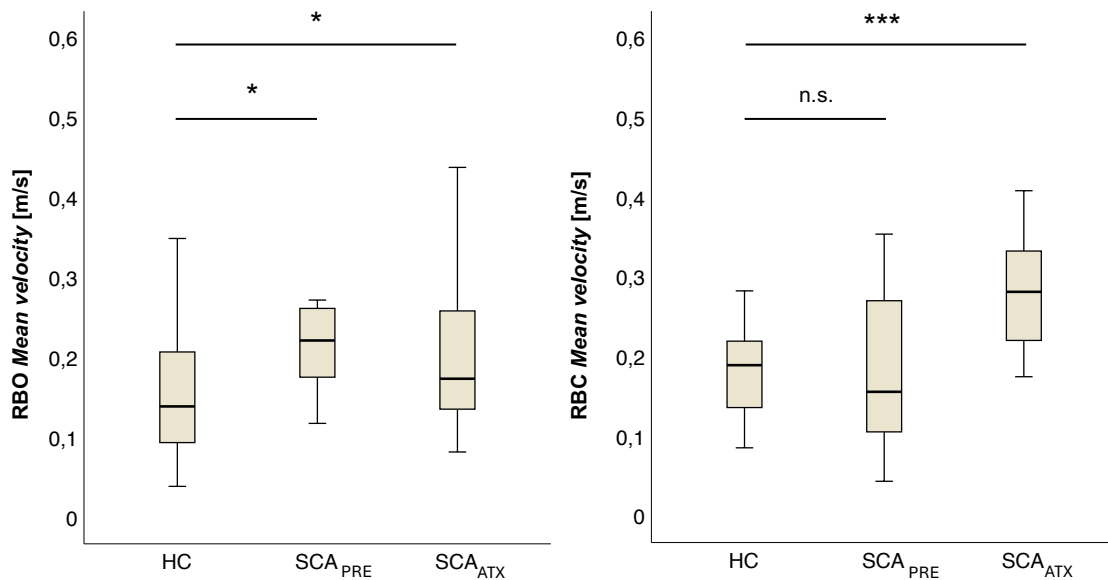


Abbildung 11: Gruppenunterschiede der *Mean velocity* zwischen Kontrollpersonen (HC), präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>) im Rombergstand mit offenen (RBO) und geschlossenen Augen (RBC).

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei sechs Werte aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen:  $p$  = Signifikanzwert, SCA = spinocerebelläre Ataxie,  $n$  = Anzahl

### 3.4.2 Kontrollpersonen und symptomatische Mutationsträger

Unterschiede in der Balance zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern werden in der klinischen Untersuchung deutlich. Die Gruppenvergleichsanalyse, die in Tabelle 8 dargestellt ist, dient der Beschreibung der ataktischen Gang- und Standcharakteristik durch messbare Parameter.

Signifikante Parameter zeichnen sich bei symptomatischen Mutationsträgern durch jeweils höhere Werte des arithmetischen Mittelwerts und der Standardabweichung im Vergleich zu Kontrollpersonen aus.

Tabelle 8: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen (HC) und symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>) für Bewegungsparameter.

	Mann-Whitney-U		HC	SCA <sub>ATX</sub>	
	p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
R B O	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	<0,001***	<b>0,61</b>	0,06 ± 0,06	0,22 ± 0,15
	Path length [ $m/s^2$ ]	<0,001***	<b>0,67</b>	8,77 ± 2,65	23,82 ± 15,33
	Mean velocity [ $m/s$ ]	<b>0,04*</b>	<b>0,24</b>	0,17 ± 0,11	0,21 ± 0,12
	Jerk [ $m^2/s^5$ ]	<0,001***	<b>0,68</b>	2,14 ± 1,60	21,07 ± 39,59
	Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	0,06	0,23	1,14 ± 0,22	1,30 ± 0,30
	Ellipse rotation [°]	0,94	0,01	1,64 ± 0,59	1,70 ± 0,67
R B C	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	<0,001***	<b>0,67</b>	0,08 ± 0,06	0,44 ± 0,29
	Path length [ $m/s^2$ ]	<0,001***	<b>0,67</b>	10,88 ± 4,69	37,1 ± 24,61
	Mean velocity [ $m/s$ ]	<0,001***	<b>0,51</b>	0,18 ± 0,06	0,30 ± 0,12
	Jerk [ $m^2/s^5$ ]	<0,001***	<b>0,78</b>	3,36 ± 3,41	40,48 ± 44,34
	Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	<b>0,04*</b>	<b>0,27</b>	1,10 ± 0,21	1,28 ± 0,29
	Ellipse rotation [°]	0,98	0,003	1,54 ± 0,57	1,52 ± 0,40
P S	Gait speed [ $m/s$ ]	0,10	0,20	1,32 ± 0,12	1,26 ± 0,18
	Gait cycle duration [s]	<0,001***	<b>0,54</b>	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
	Stride length CV	<0,001***	<b>0,58</b>	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,02
	Lateral step deviation [cm]	<0,001***	<b>0,67</b>	2,81 ± 0,82	4,87 ± 1,41
	Lateral step deviation N	<0,001***	<b>0,71</b>	0,02 ± 0,01	0,04 ± 0,01
	Coronal range of motion [°]	0,73	0,04	9,69 ± 2,89	9,44 ± 3,03
S S	Gait cycle duration [s]	0,18	0,16	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,02
	Stride length CV	<b>0,005*</b>	<b>0,34</b>	0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,03
	Lateral step deviation [cm]	<0,001***	<b>0,56</b>	2,92 ± 1,05	4,63 ± 1,38
	Lateral step deviation N	<0,001***	<b>0,59</b>	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01
	Coronal range of motion [°]	0,78	0,03	8,12 ± 2,61	8,38 ± 3,00

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* zeigen für beide Standaufgaben signifikante Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern mit großen Effektstärken auf (Abbildung 12). Ebenfalls signifikant unterscheidet die *Mean velocity* in beiden Standmodalitäten (Abbildung 11). Die *Jerk* differenziert jeweils mit der größten Effektstärke zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern und weist im Stand mit geschlossenen Augen eine größere Effektstärke auf ( $r = 0,78$ ).

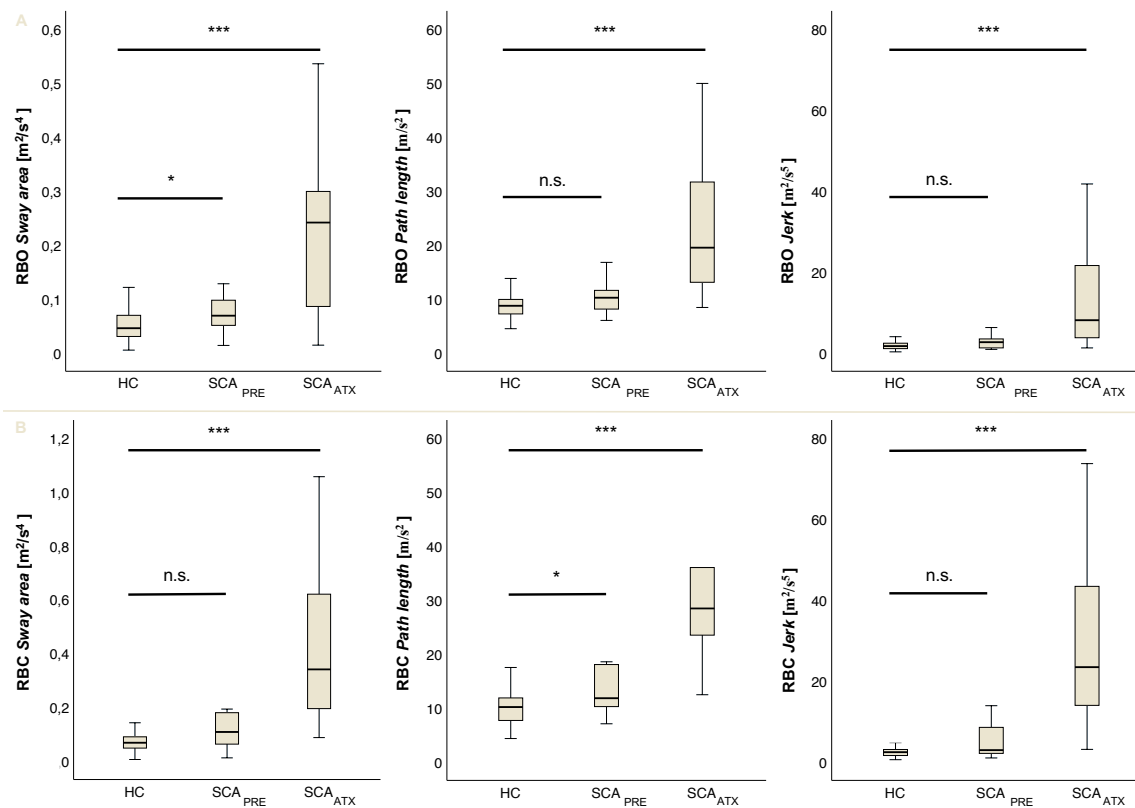


Abbildung 12: Gruppenunterschiede signifikanter Standparameter zwischen Kontrollpersonen (HC), präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>) im Rombergstand mit offenen (RBO, A) und geschlossenen Augen (RBC, B).

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei insgesamt 37 Werte (Sway area mit  $n = 10$ , Path length mit  $n = 14$ , Jerk mit  $n = 13$ ) aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, SCA = spinocerebelläre Ataxie, n = Anzahl

Zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern differenzieren die Gangparameter *Stride length CV*, *Lateral step deviation* und *Lateral step deviation normalized* signifikant in beiden Gangaufgaben (Abbildung 13). Signifikant unterscheidet außerdem die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit. Die Parameter besitzen eine größere Effektstärke bei präferierter Geschwindigkeit im Vergleich zur langsameren Geschwindigkeit. Die *Lateral step deviation normalized* unterscheidet mit der größten Effektstärke zwischen diesen Gruppen. Die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit weist in dieser Gruppenvergleichsanalyse keine signifikanten Ergebnisse auf.

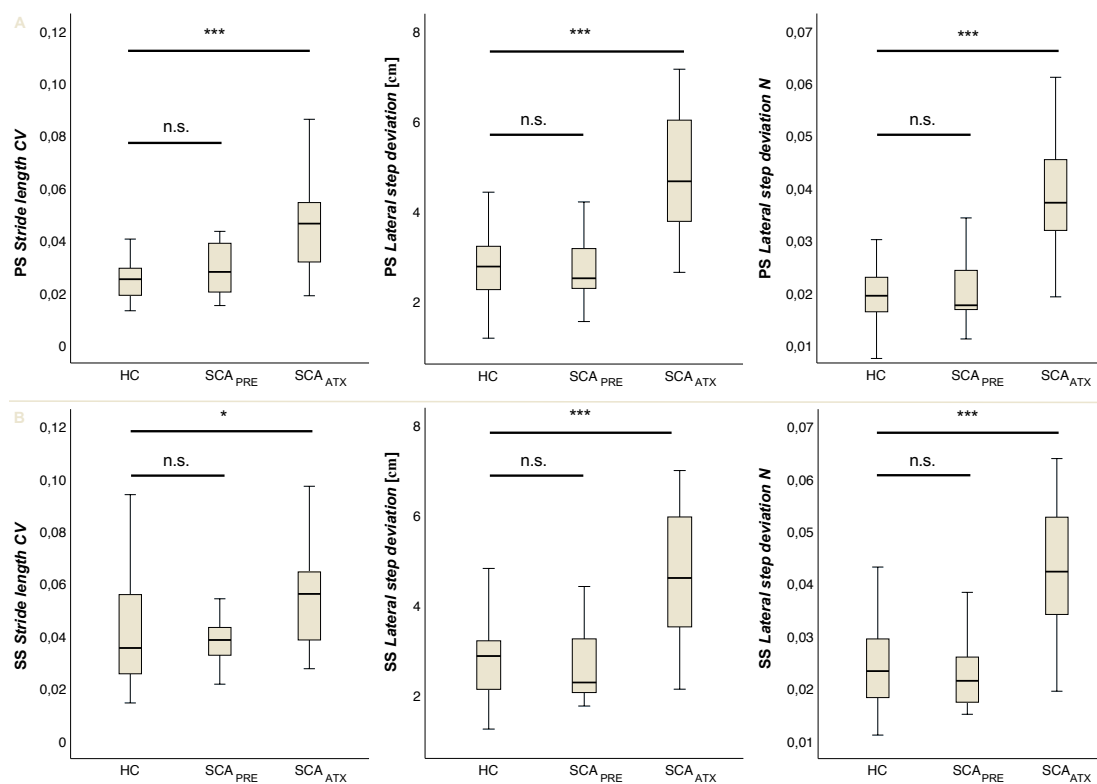


Abbildung 13: Gruppenunterschiede signifikanter Gangparameter zwischen Kontrollpersonen (HC), präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>) im Gang mit präferierter Geschwindigkeit (PS, A) und langsamerer Geschwindigkeit (SS, B).

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei insgesamt 20 Werte (Stride length CV mit  $n = 12$ , Lateral step deviation mit  $n = 5$  und Lateral step deviation normalized mit  $n = 3$ ) aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen:  $p$  = Signifikanzwert, SCA = spinocerebelläre Ataxie, N = normalized, CV = Variationskoeffizient,  $n$  = Anzahl

### 3.4.3 Kontrollpersonen und die Gesamtheit der Mutationsträger

Zur Identifizierung gemeinsamer relevanter Parameter für präataktische und symptomatische Mutationsträger wurden diese im Vergleich zu den Daten von Kontrollpersonen analysiert. Es fällt auf, dass die differenzierenden Parameter in dieser Analyse niedrigere Effektstärken aufweisen als diejenigen der Analyse ausschließlich symptomatischer Probanden. In der Gesamtschau sind die Effektstärken signifikanter Standparameter größer als die der signifikanten Gangparameter (Tabelle 9). Die *Path length* im Stand mit offenen Augen und die *Lateral step deviation normalized* bei präferierter Geschwindigkeit weisen die größten Effektstärken auf.

Tabelle 9: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen (HC) und der Gesamtheit der Mutationsträger (SCA<sub>MUT</sub>) für Bewegungsparameter.

		Mann-Whitney-U		HC	SCA <sub>MUT</sub>
		p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
R B O	<i>Sway area</i> [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>4</sup> ]	<0,001***	0,52	0,06 ± 0,06	0,18 ± 0,14
	<i>Path length</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	<0,001***	0,55	8,77 ± 2,65	19,22 ± 13,94
	<i>Mean velocity</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> ]	0,006*	0,30	0,17 ± 0,11	0,22 ± 0,10
	<i>Jerk</i> [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>5</sup> ]	<0,001***	0,53	2,14 ± 1,60	14,8 ± 32,73
	<i>Centroidal frequency</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	0,24	0,13	1,14 ± 0,22	1,24 ± 0,29
	<i>Ellipse rotation</i> [°]	0,84	0,02	1,64 ± 0,59	1,7 ± 0,66
R B C	<i>Sway area</i> [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>4</sup> ]	<0,001***	0,51	0,08 ± 0,06	0,29 ± 0,27
	<i>Path length</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	<0,001***	0,52	10,88 ± 4,69	26,49 ± 22,16
	<i>Mean velocity</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> ]	0,03*	0,26	0,18 ± 0,06	0,24 ± 0,12
	<i>Jerk</i> [ <i>m</i> <sup>2</sup> / <i>s</i> <sup>5</sup> ]	<0,001***	0,50	3,36 ± 3,41	25,85 ± 38,3
	<i>Centroidal frequency</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> <sup>2</sup> ]	0,05	0,23	1,10 ± 0,21	1,24 ± 0,29
	<i>Ellipse rotation</i> [°]	0,67	0,05	1,54 ± 0,57	1,51 ± 0,62
P S	<i>Gait speed</i> [ <i>m</i> / <i>s</i> ]	0,37	0,10	1,32 ± 0,12	1,29 ± 0,16
	<i>Gait cycle duration</i> [ <i>s</i> ]	0,006*	0,30	0,019 ± 0,01	0,02 ± 0,01
	<i>Stride length CV</i>	<0,001***	0,44	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02
	<i>Lateral step deviation</i> [ <i>cm</i> ]	<0,001***	0,43	2,81 ± 0,82	4,13 ± 1,58
	<i>Lateral step deviation N</i>	<0,001***	0,47	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion</i> [°]	0,70	0,04	9,69 ± 2,89	9,92 ± 3,05
S S	<i>Gait cycle duration</i> [ <i>s</i> ]	0,56	0,06	0,039 ± 0,02	0,045 ± 0,02
	<i>Stride length CV</i>	0,03*	0,24	0,043 ± 0,02	0,051 ± 0,02
	<i>Lateral step deviation</i> [ <i>cm</i> ]	0,002*	0,33	2,92 ± 1,05	3,96 ± 1,56
	<i>Lateral step deviation N</i>	0,001**	0,35	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02
	<i>Coronal range of motion</i> [°]	0,51	0,07	8,12 ± 2,61	8,57 ± 3,00

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: *p* = Signifikanzwert, *r* = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

### 3.5 Korrelationsanalysen zwischen der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* und Bewegungsparametern von Mutationsträgern

Um Hervorzuheben, dass mit tragbaren Sensoren gemessene Charakteristika sensitiv für den klinischen Schweregrad der Ataxie sind, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der SARA und den Bewegungsparametern durchgeführt.

#### 3.5.1 *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* und Standparameter

In Tabelle 10 werden Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen der SARA und den Standparametern beider Standaufgaben von der Gesamtheit der Mutationsträger sowie von ausschließlich symptomatischen Mutationsträgern präsentiert.

Für präataktische Mutationsträger mit einem SARA-Score < 3 Punkten erweist sich diese Korrelationsanalyse nicht als zielführend, da die geringe Variabilität der SARA und ihre eingeschränkte Sensitivität für subtile Veränderungen in diesem frühen Stadium die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) und Standparametern, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger (SCA<sub>MUT</sub>) und von symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>).

Spearman	SCA <sub>MUT</sub> SARA		SCA <sub>ATX</sub> SARA		
	p	ρ	p	ρ	
RBO	<i>Sway area</i>	<0,001***	0,63	<0,001***	0,69
	<i>Path length</i>	<0,001***	0,71	<0,001***	0,62
	<i>Mean velocity</i>	0,67	0,07	0,04*	0,39
	<i>Jerk</i>	<0,001***	0,71	<0,001***	0,63
	<i>Centroidal frequency</i>	0,007*	0,41	0,09	0,33
	<i>Ellipse rotation</i>	0,78	0,04	0,39	0,17
RBC	<i>Sway area</i>	<0,001***	0,60	0,24	0,35
	<i>Path length</i>	<0,001***	0,69	0,26	0,34
	<i>Mean velocity</i>	0,03*	0,41	0,48	0,22
	<i>Jerk</i>	<0,001***	0,67	0,18	0,40
	<i>Centroidal frequency</i>	0,17	0,27	0,33	0,29
	<i>Ellipse rotation</i>	0,78	-0,05	0,77	0,09

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, ρ = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen

Die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* von SCA-Mutationsträgern zeigen für beide Standaufgaben eine starke Korrelation mit der SARA (Abbildung 14).

Die Korrelation zwischen der SARA und den Parametern des Rombergstands mit offenen Augen weist für die Gruppe der Mutationsträger größere Effektstärken auf als die Korrelation mit den Parametern des Stands mit geschlossenen Augen. Die größte Effektstärke zeigt die *Path length* der Mutationsträger in beiden Standmodalitäten auf. Die *Mean velocity* zeigt in dieser Kohorte im Stand mit geschlossenen Augen ein signifikantes Ergebnis.

Für ausschließlich symptomatische Mutationsträger ergeben sich signifikante Zusammenhänge der Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* mit der SARA mit großen Effektstärken lediglich für den Rombergstand mit offenen Augen. Die *Mean velocity* des Stands mit offenen Augen zeigt in dieser Kohorte ein signifikantes Ergebnis mit moderater Effektstärke. In dieser Gruppe weist die *Sway area* die größte Effektstärke auf.

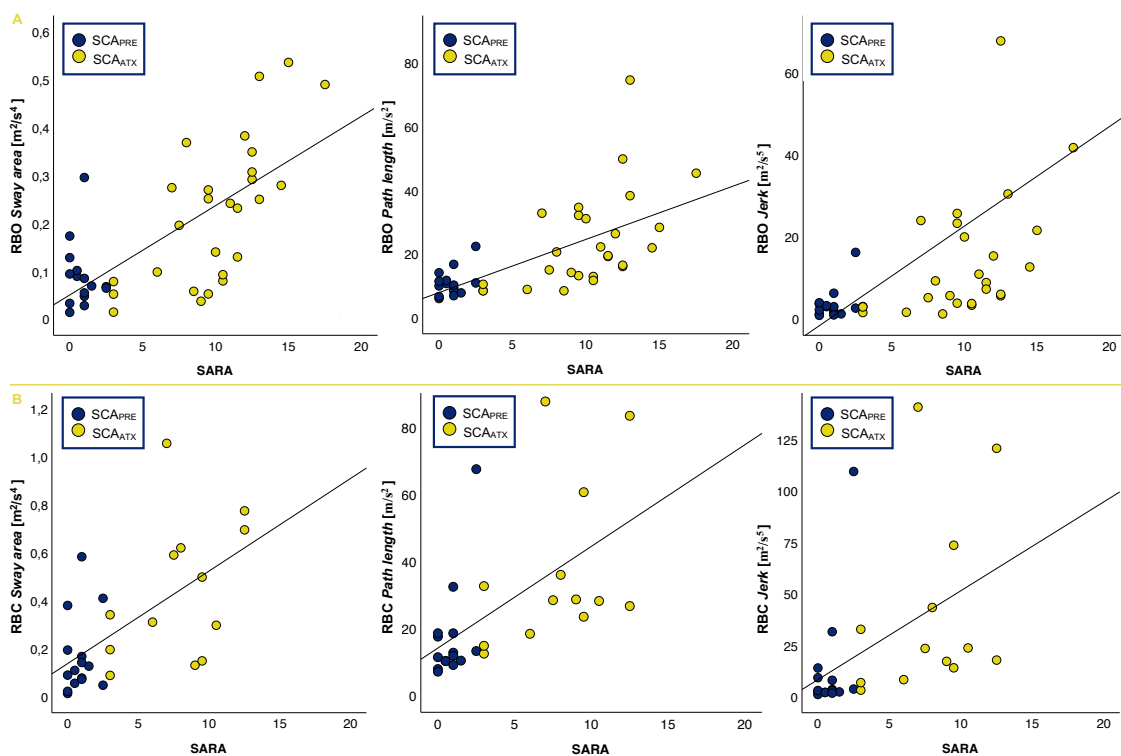


Abbildung 14: Streudiagramme signifikanter Standparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen (RBO, A) und geschlossenen Augen (RBC, B). Farblich unterschieden sind präataktische (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatische SCA-Mutationsträger (SCA<sub>ATX</sub>). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an. Ein Wert des Parameters Jerk im Stand mit offenen Augen wurde aus der Abbildung ausgeschlossen, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Dieser Wert bleibt jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und wird in die Analyse einbezogen.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie

### 3.5.2 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia und Gangparameter

Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der SARA und den Gangparametern beider Gangaufgaben von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) sowie von ausschließlich symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ) sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und Gangparametern, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) und von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ).

Spearman	$SCA_{MUT}$ SARA		$SCA_{ATX}$ SARA	
	p	$\rho$	p	$\rho$
<i>Gait speed</i>	0,16	-0,22	0,71	-0,08
<i>Gait cycle duration</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,64</b>	<b>0,01*</b>	<b>0,49</b>
P <i>Stride length CV</i>	<b>0,007*</b>	<b>0,42</b>	0,18	0,27
S <i>Lateral step deviation</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,77</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,74</b>
<i>Lateral step deviation N</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,81</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,72</b>
<i>Coronal range of motion</i>	0,06	-0,29	0,40	-0,17
<i>Gait cycle duration</i>	<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	0,11	0,33
<i>Stride length CV</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,50</b>	0,09	0,35
S <i>Lateral step deviation</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,71</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,71</b>
S <i>Lateral step deviation N</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,84</b>
<i>Coronal range of motion</i>	0,13	-0,24	0,25	-0,24

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert,  $\rho$  = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized

Sowohl die *Lateral step deviation* als auch die *Lateral step deviation normalized* zeigen in beiden Gangmodalitäten einen starken Zusammenhang mit der SARA, wobei bei präferierter Geschwindigkeit jeweils größere Effektstärken beobachtet werden (Abbildung 15). Die *Stride length CV* und die *Gait cycle duration* weisen ebenfalls signifikante Korrelationen auf, allerdings mit kleineren Effektstärken. Für die Gesamtheit der Mutationsträger zeigt die Korrelation mit der *Lateral step deviation normalized* für beide Gangaufgaben die größte Effektstärke.

Auch nach Exklusion von präataktischen Mutationsträgern bleibt die starke, signifikante Korrelation der *Lateral step deviation* und der *Lateral step deviation normalized* mit der SARA bestehen. Bei langsamerer Geschwindigkeit zeigt die Korrelation mit der *Lateral step deviation normalized* die größte Effektstärke. Für symptomatische Mutationsträger liefert die *Stride length CV* keine signifikanten Ergebnisse, während die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit signifikant mit der SARA korreliert.

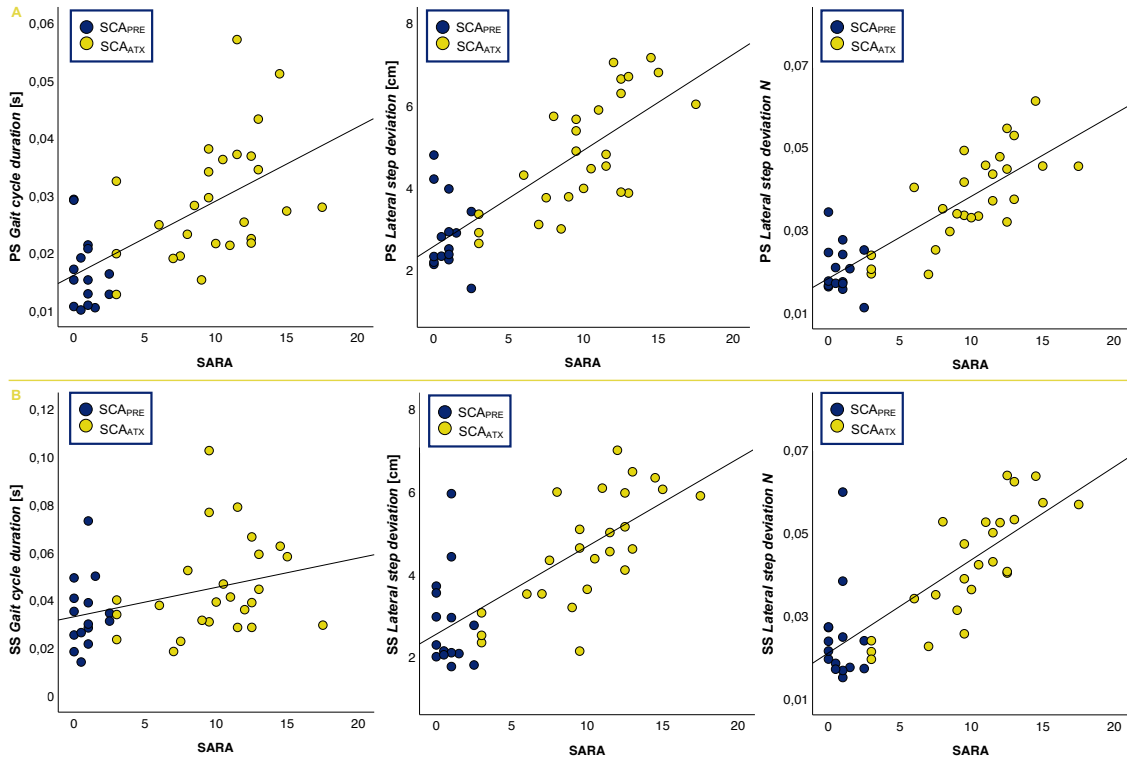


Abbildung 15: Streudiagramme signifikanter Gangparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von Mutationsträgern im Gang mit präferierter (PS, A) und langsamerer Geschwindigkeit (SS, B). Farblich unterschieden sind präataktische (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatische SCA-Mutationsträger (SCA<sub>ATX</sub>). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, N = normalized

Es liegt für beide Kohorten kein signifikanter Zusammenhang zwischen der SARA und der *Gait speed* vor.

### 3.6 Selbsteinschätzung der Mutationsträger

#### 3.6.1 Activities-specific Balance Confidence

Um zu untersuchen, inwiefern die subjektiv eingeschätzte Gleichgewichtsfähigkeit von Mutationsträgern mit objektiv gemessenen Parametern übereinstimmt, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Werten der ABC-Skala und der Bewegungsparameter von Mutationsträgern durchgeführt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Activities-specific Balance Confidence (ABC)-Werten und Bewegungsparametern bzw. der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von Mutationsträgern ( $SCA_{MUT}$ ).

$SCA_{MUT}$ , Spearman	ABC		n	
	p	$\rho$		
SARA	<0,001***	-0,78	30	
RBO	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	<0,001***	-0,64	30
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	<0,001***	-0,67	
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,15	-0,27	
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	<0,001***	-0,69	
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,15	-0,27	
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,22	-0,23	
RBC	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	<0,001***	-0,68	21
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	<0,002**	-0,65	
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	<0,002**	-0,64	
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,001**	-0,65	
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,05	-0,43	
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,43	-0,18	
PS	<i>Gait speed [m/s]</i>	0,33	0,19	29
	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,009*	-0,48	
	<i>Stride length CV</i>	0,19	-0,25	
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	<0,001***	-0,69	
	<i>Lateral step deviation N</i>	<0,001***	-0,71	
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,53	0,12	
SS	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,07	-0,35	29
	<i>Stride length CV</i>	0,17	-0,26	
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	<0,001***	-0,72	
	<i>Lateral step deviation N</i>	<0,001***	-0,73	
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,81	0,05	

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert,  $\rho$  = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, n = Anzahl

Die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* korrelieren in beiden Standaufgaben jeweils invers mit großen Effektstärken mit dem ABC-Wert (Abbildung 16). Die *Mean velocity* des Stands mit geschlossenen Augen korreliert ebenfalls signifikant. Unter den Standparametern weist die *Jerk* des Rombergstands mit offenen Augen die größte Effektstärke hinsichtlich des Zusammenhangs mit der ABC-Skala auf ( $\rho = -0,69$ ).

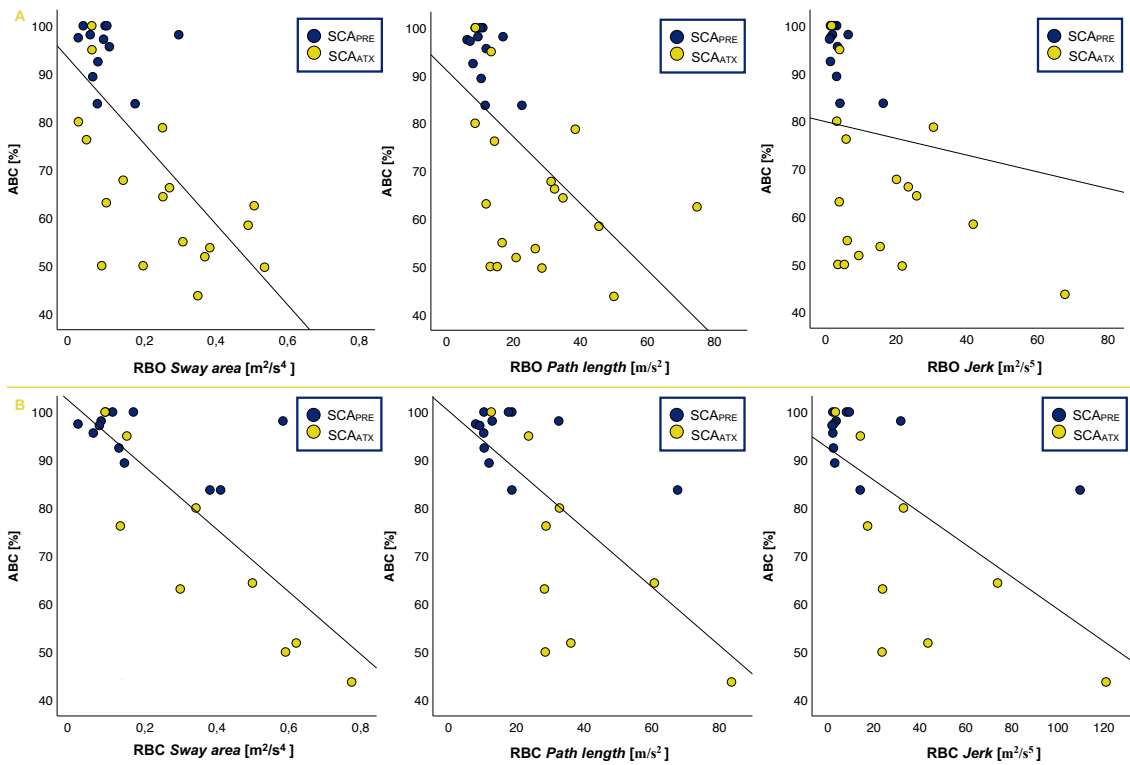


Abbildung 16: Streudiagramme signifikanter Standparameter und der Activities-specific Balance Confidence (ABC)-Skala von Mutationsträgern im Rombergstand mit offenen (RBO, A) und geschlossenen Augen (RBC, B). Farblich unterschieden sind präataktische (SCA<sub>PRE</sub>) und symptomatische SCA-Mutationsträger (SCA<sub>ATX</sub>). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an. Ein Wert des Parameters Jerk im Stand mit offenen Augen wurde aus der Abbildung ausgeschlossen, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Dieser Wert bleibt jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und wird in die Analyse einbezogen.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie

Mit großen Effektstärken korrelieren von den Gangparametern die *Lateral step deviation* und die *Lateral step deviation normalized* invers mit den ABC-Werten, wobei die Effektstärke bei langsamerer Geschwindigkeit größer ist (Abbildung 17). Die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit korreliert ebenfalls signifikant invers. Die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit weist von allen Bewegungsparametern die größte Effektstärke für den Zusammenhang mit der ABC-Skala auf ( $\rho = -0,73$ ).

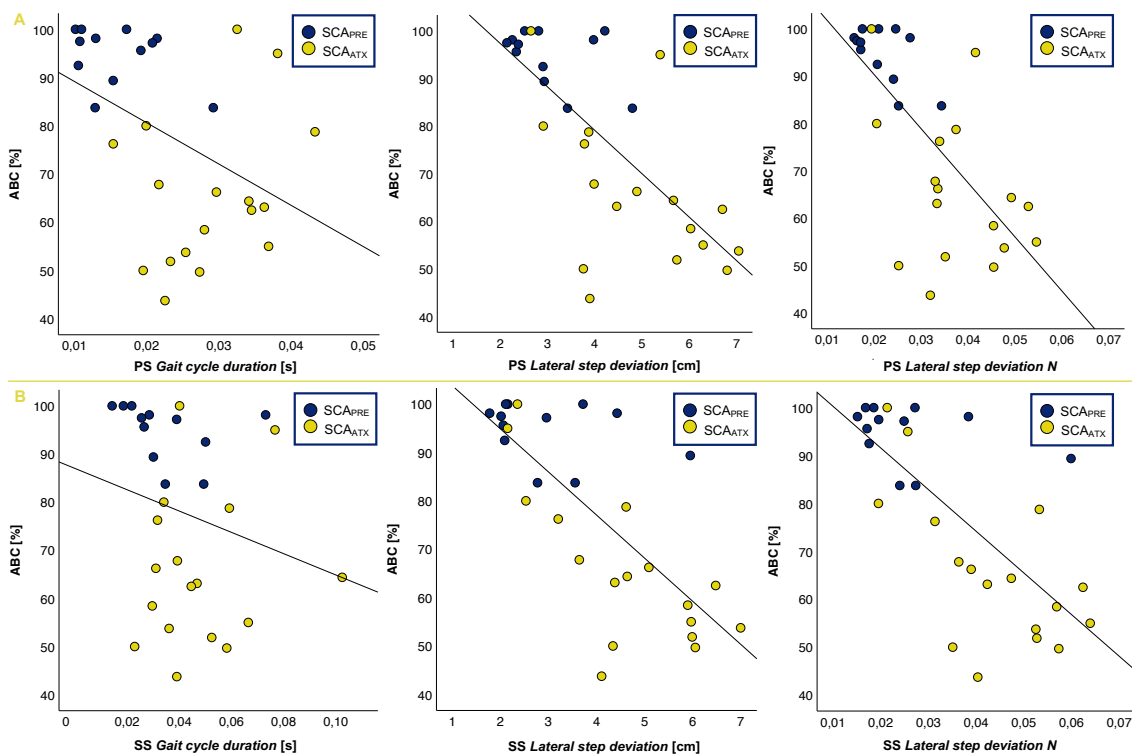


Abbildung 17: Streudiagramme signifikanter Gangparameter und der Activities-specific Balance Confidence (ABC)-Skala von Mutationsträgern im Gang mit präferierter (PS, A) und langsamerer Geschwindigkeit (SS, B). Farblich unterschieden sind präataktische ( $SCA_{PRE}$ ) und symptomatische  $SCA_{ATX}$ -Mutationsträger. Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, N = normalized

Die *Stride length CV* und die *Gait speed* weisen keine signifikanten Zusammenhänge mit der ABC-Skala auf.

### 3.6.2 Sturzereignisse symptomatischer Mutationsträger

Gegenstand dieser Untersuchung war die Frage, ob bestimmte Bewegungsparameter mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen könnten. Daher wurde eine Gruppenvergleichsanalyse zwischen symptomatischen Mutationsträgern, die im ADL-Fragebogen von frequenten oder infrequenten Stürzen berichten, und solchen, die keine Stürze angeben, durchgeführt. Zwischen diesen Gruppen differenzieren Standparameter des Rombergstands mit offenen Augen, Gangparameter sowie die SARA signifikant (Tabelle 13). Im Anhang 9.7 befinden sich die nicht-signifikanten Ergebnisse des Stands mit geschlossenen Augen.

Tabelle 13: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für die Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und Bewegungsparameter von symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>), gruppiert nach Sturzanamnese.

SCA <sub>ATX</sub>	Mann-Whitney-U		keine Stürze	Stürze
	p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
SARA	<b>0,03*</b>	<b>0,57</b>	7,42 ± 3,69 n = 6	12,37 ± 3,15 n = 8
<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	<b>0,03*</b>	<b>0,59</b>	0,14 ± 0,10	0,30 ± 0,13
R <i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,77	0,08	19,73 ± 10,65	21,56 ± 9,23
B <i>Mean velocity [m/s]</i>	<b>0,004*</b>	<b>0,79</b>	0,13 ± 0,03	0,32 ± 0,14
O <i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,47	0,2	10,76 ± 9,32	12,28 ± 7,53
<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	1,00	0,00	1,29 ± 0,29	1,18 ± 0,27
<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,57	0,16	1,55 ± 0,17 n = 6	1,48 ± 0,35 n = 7
<i>Gait speed [m/s]</i>	0,81	0,07	1,30 ± 0,12	1,29 ± 0,24
P <i>Gait cycle duration [s]</i>	<b>0,004*</b>	<b>0,82</b>	0,02 ± 0,00	0,04 ± 0,01
S <i>Stride length CV</i>	0,57	0,16	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,02
<i>Lateral step deviation [cm]</i>	<b>0,03*</b>	<b>0,63</b>	3,85 ± 1,21	5,69 ± 1,10
<i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,04*</b>	<b>0,59</b>	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01
<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,46	0,21	11,04 ± 2,56 n = 5	9,88 ± 4,53 n = 7
<i>Gait cycle duration [s]</i>	<b>0,02*</b>	<b>0,68</b>	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02
S <i>Stride length CV</i>	0,12	0,45	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,03
S <i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,06	0,54	3,77 ± 1,36	5,48 ± 0,79
<i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,02*</b>	<b>0,68</b>	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,01
<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,81	0,07	9,70 ± 2,26 n = 5	9,50 ± 4,31 n = 7

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Die SARA zeigt eine signifikante Differenz mit einer großen Effektstärke zwischen der Gruppe mit Stürzen und der Gruppe ohne Stürze (Abbildung 18 A). Jedoch weisen signifikante Bewegungsparameter für diese Gruppenvergleichsanalyse größere Effektstärken als die SARA auf.

Die *Mean velocity* und die *Sway area* des Rombergstands mit offenen Augen differenzieren mit großen Effektstärken zwischen diesen Gruppen (Abbildung 18 B). Die *Mean velocity* weist die größere Effektstärke auf ( $r = 0,79$ ).

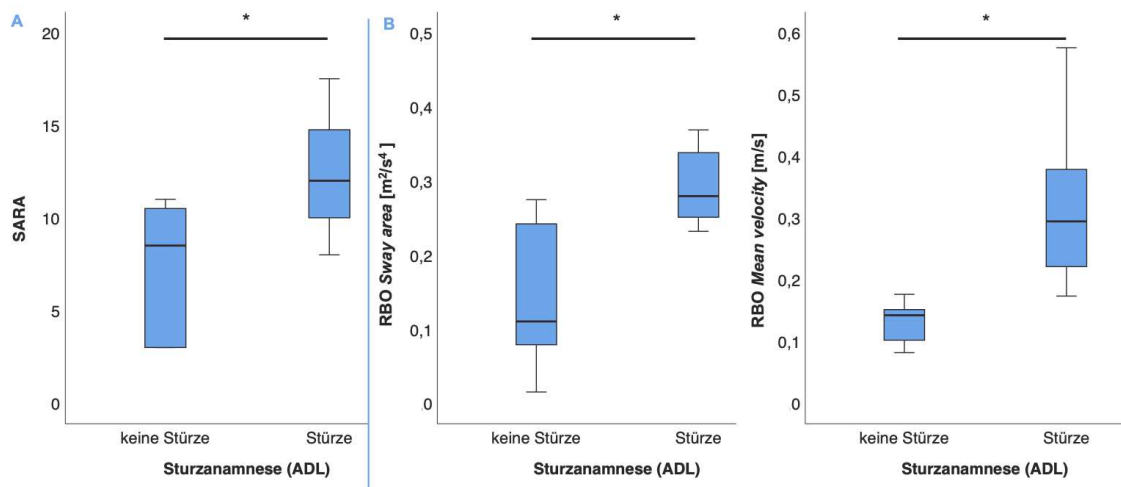


Abbildung 18: Gruppenunterschiede der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA, A) und signifikanter Standparameter des Rombergstands mit offenen Augen (RBO, B) symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Sturzberichten des Activities of Daily Living (ADL)-Fragebogens.

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei zwei Werte der Sway area aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen: p = Signifikanzwert

Die Parameter *Lateral step deviation* und *Lateral step deviation normalized* bei präferierter Geschwindigkeit sowie die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit differenzieren signifikant mit großen Effektstärken zwischen der Gruppe mit Stürzen und der Gruppe ohne Stürze (Abbildung 19).

Die größte Effektstärke aller Parameter weist die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit auf ( $r = 0,82$ ); sie unterscheidet signifikant auch bei langsamerer Geschwindigkeit zwischen diesen Gruppen (Abbildung 19).

Weder die *Stride length CV* noch die *Gait speed* differenzieren signifikant zwischen symptomatischen Probanden mit und ohne Sturzereignis.

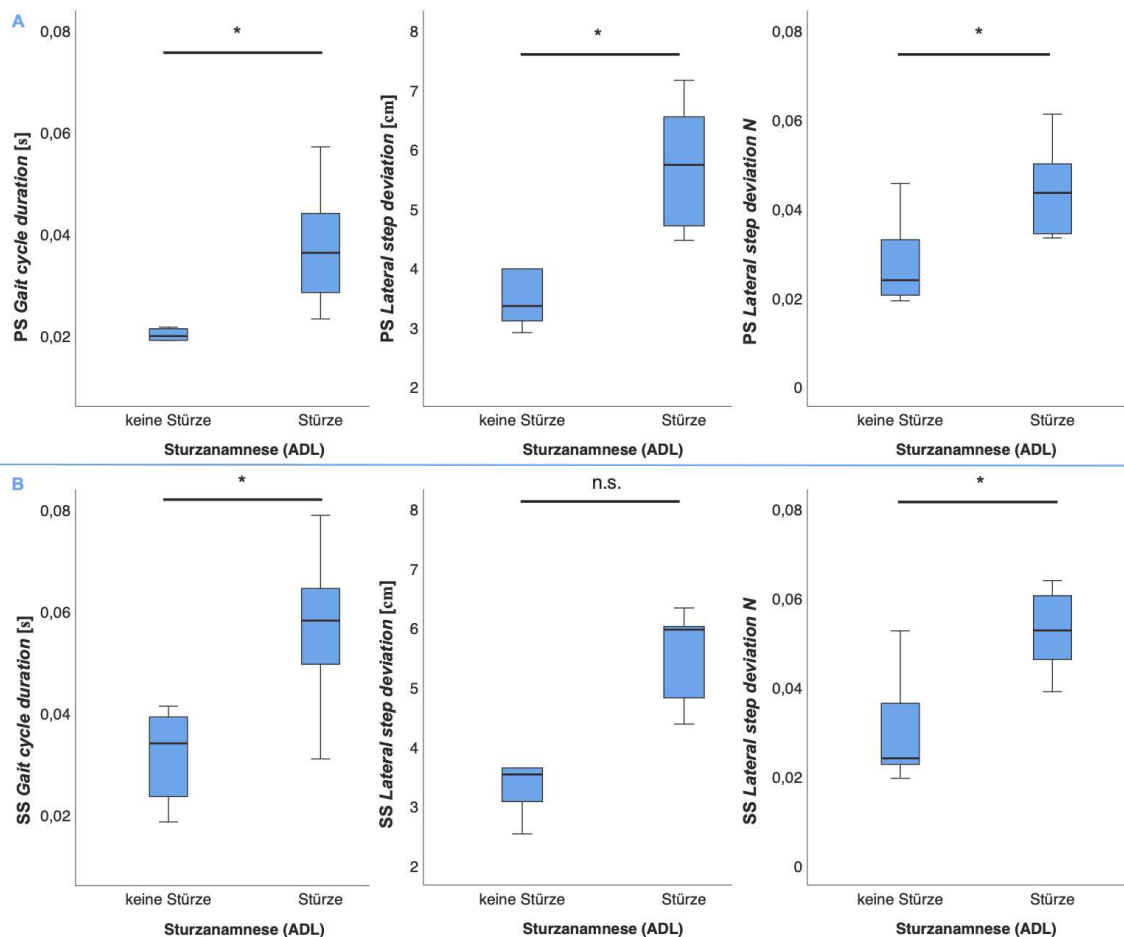


Abbildung 19: Gruppenunterschiede signifikanter Gangparameter des Gangs mit präferierter (PS, A) und langsamerer Geschwindigkeit (SS, B) symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Sturzberichten des Activities of Daily Living (ADL)-Fragebogens.

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei zwei Werte der Lateral step deviation aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant,

Abkürzungen:  $p$  = Signifikanzwert,  $N$  = normalized

### 3.6.3 Subjektiv wahrgenommene Progression der Gangdysfunktion symptomatischer Mutationsträger

Symptomatische Mutationsträger wurden gemäß ihrer PGI-C-walk - Angaben zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung in zwei Gruppen unterteilt: in eine Gruppe mit einer selbsteingeschätzten Verschlechterung der Gangdysfunktion seit der Basisuntersuchung und in eine Gruppe ohne wahrgenommene Veränderung der Gangdysfunktion. Anschließend wurden Differenzen der Werte zwischen der Basisuntersuchung und der Folgeuntersuchung von Bewegungsparametern und der SARA auf signifikante Gruppendifferenzen untersucht (Tabelle 14).

Zwischen den Gruppen mit unterschiedlich berichteter Progression der Gangdysfunktion unterscheiden ausschließlich Differenzwerte von Gangparametern. Weder für Differenzwerte von Standparametern noch für Differenzwerte der SARA ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede; im Anhang 9.8 befinden sich die Ergebnisse ihrer Analyse.

Tabelle 14: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für die Differenzwerte zwischen Basis- und Folgeuntersuchung der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und der Bewegungsparameter von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ), gruppiert nach selbsteingeschätzter Progression der Gangdysfunktion (PGI-C-walk).

$SCA_{ATX}$	Mann-Whitney-U		PGI-C-walk		
			keine Veränderung	Verschlechterung	
	p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
$\Delta$ SARA	n. s.		n = 4	n = 18	
$\Delta$ SARAp <sub>g</sub>	n. s.		n = 4	n = 18	
RBO $\Delta$ Standparameter	n. s.		n = 4	n = 17	
RBC $\Delta$ Standparameter	n. s.		n = 3	n = 7	
PS	$\Delta$ Gait speed [m/s]	0,16	0,32	-0,02 $\pm$ 0,12	-0,10 $\pm$ 0,10
	$\Delta$ Gait cycle duration [s]	<b>0,006*</b>	<b>0,61</b>	-0,01 $\pm$ 0,01	0,004 $\pm$ 0,009
	$\Delta$ Stride length CV	0,34	0,21	-0,01 $\pm$ 0,03	0,01 $\pm$ 0,02
	$\Delta$ Lateral step deviation [cm]	<b>0,008*</b>	<b>0,59</b>	-1,06 $\pm$ 0,83	0,47 $\pm$ 0,90
	$\Delta$ Lateral step deviation N	<b>0,02*</b>	<b>0,53</b>	-0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01
SS	$\Delta$ Gangparameter	0,78	0,06	-1,58 $\pm$ 1,48	-1,95 $\pm$ 1,87
				n = 4	n = 16
SS	$\Delta$ Gangparameter	n. s.		n = 4	n = 15

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Die Differenzwerte der *Gait cycle duration*, der *Lateral step deviation* und der *Lateral step deviation normalized* bei präferierter Geschwindigkeit unterscheiden signifikant mit großen Effektstärken zwischen diesen Gruppen (Abbildung 20). Die Werte dieser Parameter sind bei Probanden mit selbsteingeschätzter verschlechterter Gangdysfunktion höher. Die größte Effektstärke in dieser Gruppenvergleichsanalyse weist der Differenzwert der *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit auf.

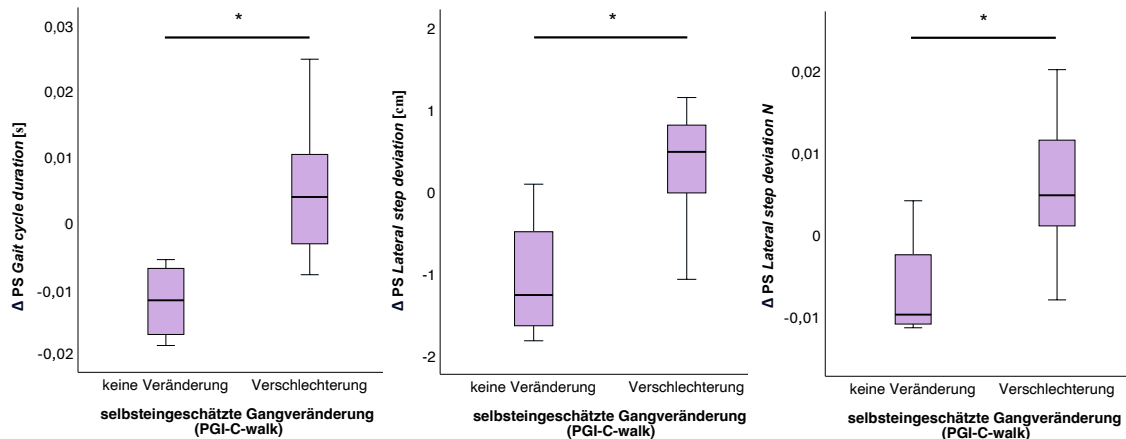


Abbildung 20: Gruppenunterschiede der Differenzwerte signifikanter Gangparameter des Gangs mit präferierter Geschwindigkeit (PS) symptomatischer Mutationsträger, gruppiert nach Angaben des Patient's Global Impression of Change - walk (PGI-C-walk) – Fragebogens.

Die Boxplots veranschaulichen den Interquartilsabstand, der durch die Länge der Box repräsentiert wird, sowie den Median, der durch den mittleren Strich innerhalb der Box dargestellt wird. Die Whiskers erstrecken sich zwischen dem minimalen und maximalen Wert, wobei zwei Werte der Lateral step deviation aus der Abbildung ausgeschlossen wurden, um die Lesbarkeit der Verteilung der übrigen Datenpunkte zu gewährleisten. Diese Werte bleiben jedoch im vollständigen Datensatz enthalten und werden in die Analyse einbezogen.

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant,

Abkürzungen:  $p$  = Signifikanzwert,  $N$  = normalized

### 3.7 Korrelationsanalysen zwischen Stand- und Gangparametern

Im Folgenden wurde untersucht, inwiefern relevante Standparameter mit relevanten Gangparametern zusammenhängen. Hierzu wurden Stand- und Gangparameter ausgewählt, die in vorherigen Studien häufig Verwendung fanden bzw. in Querschnittsanalysen dieser Arbeit große Effektstärken aufweisen. Vorbereitend darauf erfolgte eine separate Analyse der Korrelationen innerhalb der Standparameter sowie innerhalb der Gangparameter. Die Ergebnisse in Tabelle 15 zeigen, dass die ausgewählten Standparameter jeweils stark miteinander zusammenhängen.

Tabelle 15: Korrelationsanalyse nach Spearman der Standparameter, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) und von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ).

	$SCA_{MUT}$				$SCA_{ATX}$			
	RBO				RBO			
	Path length		Jerk		Path length		Jerk	
	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$
Sway area	<0,001***	<b>0,81</b>	<0,001***	<b>0,79</b>	<0,001***	<b>0,78</b>	<0,001***	<b>0,76</b>
Path length	-	-	<0,001***	<b>0,98</b>	-	-	<0,001***	<b>0,99</b>
	RBC				RBC			
	Path length		Jerk		Path length		Jerk	
	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$
Sway area	<0,001***	<b>0,86</b>	<0,001***	<b>0,85</b>	<0,001***	<b>0,82</b>	<b>0,01*</b>	<b>0,71</b>
Path length	-	-	<0,001***	<b>0,99</b>	-	-	<0,001***	<b>0,87</b>

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,0014$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert,  $\rho$  = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen

Die Tabelle 16 zeigt auf, dass die *Lateral step deviation* beider Kohorten stark mit der *Lateral step deviation normalized* korreliert. Beide Parameter zeigen bei präferierter Geschwindigkeit jedoch nur eine moderate Effektstärke in ihrer Korrelation mit der *Stride length CV* für die Gesamtheit der Mutationsträger, während für ausschließlich symptomatische Mutationsträger kein signifikanter Zusammenhang festgestellt wird.

Tabelle 16: Korrelationsanalyse nach Spearman der Gangparameter, jeweils von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) und von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ).

	$SCA_{MUT}$				$SCA_{ATX}$			
	PS				PS			
	Lateral step deviation		Lateral step deviation N		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$
Stride length CV	<b>0,03*</b>	<b>0,33</b>	<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	0,47	0,15	0,21	0,26
Lateral step deviation	-	-	<0,001***	<b>0,95</b>	-	-	<0,001***	<b>0,90</b>
	SS				SS			
	Lateral step deviation		Lateral step deviation N		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$
Stride length CV	0,08	0,28	<b>0,004*</b>	<b>0,44</b>	0,21	0,26	0,06	0,38
Lateral step deviation	-	-	<0,001***	<b>0,95</b>	-	-	<0,001***	<b>0,75</b>

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,0014$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert,  $\rho$  = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized

Die Abbildung 21 verdeutlicht die moderaten Korrelationen der *Stride length CV* mit der *Lateral step deviation* und mit der *Lateral step deviation normalized* bei bevorzugter Geschwindigkeit. Es deutet sich an, dass Werte der *Sway area* des Rombergstands mit offenen Augen sowie die Phase des Krankheitsverlaufs eine stärkere Beziehung zu den Werten der *Lateral step deviation* und der *Lateral step deviation normalized* aufweisen als zu denen der *Stride length CV*.

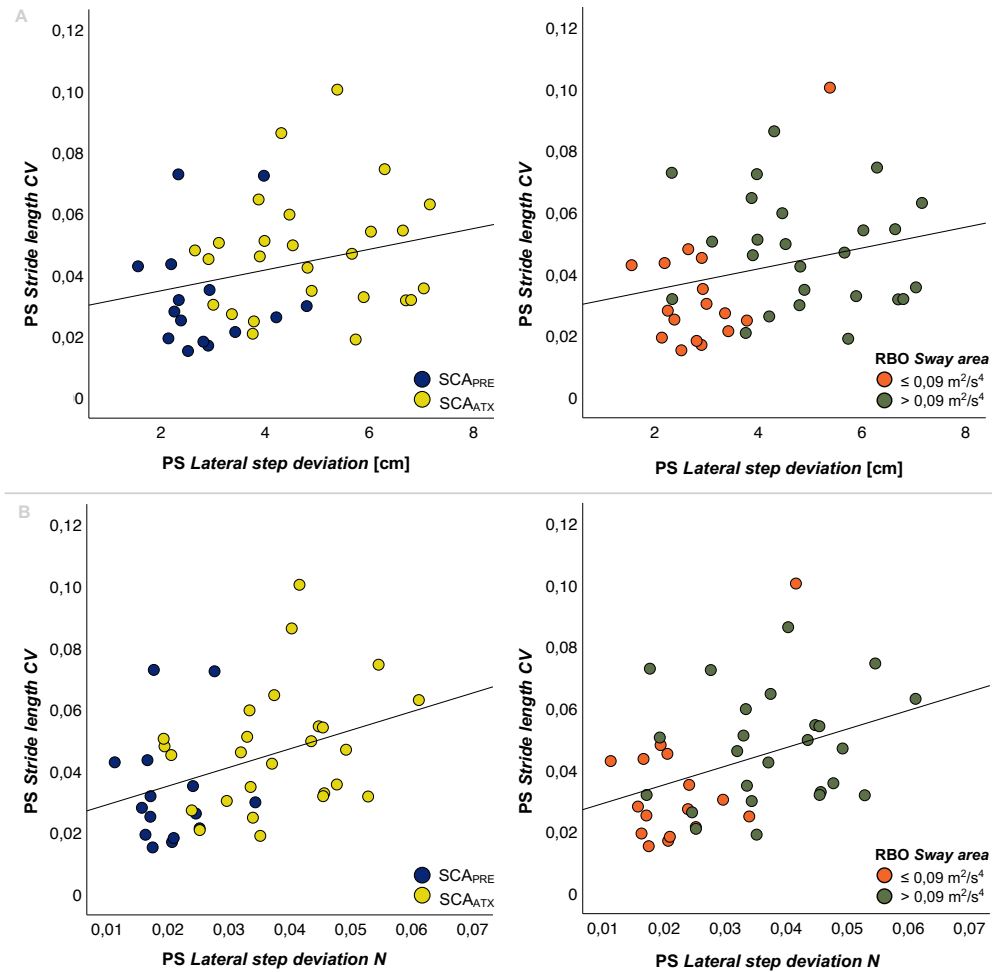


Abbildung 21: Streudiagramme der *Stride length CV* und der *Lateral step deviation* (A) sowie der *Stride length CV* und der *Lateral step deviation normalized* (N, B) bei präferierter Geschwindigkeit (PS) von Mutationsträgern. Farblich unterschieden sind jeweils links präataktische ( $SCA_{PRE}$ ) sowie symptomatische Mutationsträger ( $SCA_{ATX}$ ) und rechts niedrigere sowie höhere Werte der *Sway area* des Rombergstands mit offenen Augen (RBO). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, N = normalized, CV = Variationskoeffizient

Dargestellt sind Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen ausgewählten Standparametern und ausgewählten Gangparametern von Mutationsträgern (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Gang- und Standparametern von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ).

$SCA_{MUT}$ , Spearman		PS					
		Stride length CV		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
		p	ρ	p	ρ	p	ρ
RBO n = 41	Sway area	<b>0,04*</b>	<b>0,32</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,70</b>
	Path length	<b>0,04*</b>	<b>0,33</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,67</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,66</b>
	Jerk	<b>0,04*</b>	<b>0,32</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,69</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,67</b>
RBC n = 28	Sway area	0,17	0,27	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,72</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,68</b>
	Path length	0,26	0,22	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,68</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,62</b>
	Jerk	0,18	0,26	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,68</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,61</b>
		SS					
		Stride length CV		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
		p	ρ	p	ρ	p	ρ
RBO n = 40	Sway area	<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,81</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,74</b>
	Path length	<b>0,03*</b>	<b>0,34</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,68</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,66</b>
	Jerk	<b>0,04*</b>	<b>0,33</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,69</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,67</b>
RBC n = 28	Sway area	0,15	0,28	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,72</b>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,60</b>
	Path length	0,21	0,24	<b>0,002*</b>	<b>0,56</b>	<b>0,008*</b>	<b>0,49</b>
	Jerk	0,12	0,30	<b>0,002*</b>	<b>0,57</b>	<b>0,006*</b>	<b>0,51</b>

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,0014$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, ρ = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, n = Anzahl

Die *Lateral step deviation* und die *Lateral step deviation normalized* zeigen jeweils in allen Korrelationsanalysen mit der *Sway area*, der *Path length* und der *Jerk* signifikante Ergebnisse mit großen Effektstärken. Die *Stride length CV* weist signifikante Zusammenhänge mit der *Sway area*, der *Path length* und der *Jerk* lediglich im Stand mit offenen Augen mit moderaten Effektstärken auf. Im Gegensatz dazu wurden keine signifikanten Zusammenhänge im Stand mit geschlossenen Augen festgestellt.

Die Korrelationsanalyse wurde speziell für symptomatische Mutationsträger wiederholt, um die Zusammenhänge zwischen den Charakteristika des ataktischen Stands und Gangs für diese Kohorte genauer zu untersuchen (Tabelle 18). Signifikante Korrelationen zwischen den Standparametern und der *Stride length CV* für symptomatische Mutationsträger bleiben aus. Hingegen zeigen sich signifikante Zusammenhänge der Standparameter mit der *Lateral step deviation* sowie der *Lateral step deviation normalized* nahezu ausschließlich im Rombergstand mit offenen Augen.

Tabelle 18: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Gang- und Standparametern von symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>).

SCA <sub>ATX</sub> , Spearman		PS					
		Stride length CV		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
		p	ρ	p	ρ	p	ρ
RBO n = 26	Sway area	0,88	-0,03	<0,001***	<b>0,74</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,58</b>
	Path length	0,95	0,01	<b>0,02*</b>	<b>0,45</b>	<b>0,048*</b>	<b>0,39</b>
	Jerk	0,97	0,01	<b>0,02*</b>	<b>0,45</b>	<b>0,045*</b>	<b>0,40</b>
RBC n = 13	Sway area	0,68	-0,13	0,38	0,26	0,97	0,01
	Path length	0,29	-0,32	0,72	0,11	0,90	-0,04
	Jerk	0,53	-0,19	0,55	0,18	0,93	-0,03
		SS					
		Stride length CV		Lateral step deviation		Lateral step deviation N	
		p	ρ	p	ρ	p	ρ
RBO n = 25	Sway area	0,57	0,12	<0,001***	<b>0,81</b>	<0,001***	<b>0,75</b>
	Path length	0,77	0,06	<b>0,004*</b>	<b>0,55</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,54</b>
	Jerk	0,80	0,05	<b>0,005*</b>	<b>0,54</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,55</b>
RBC n = 13	Sway area	0,90	-0,04	<b>0,01*</b>	<b>0,65</b>	0,22	0,37
	Path length	0,65	-0,14	0,12	0,46	0,34	0,29
	Jerk	0,93	-0,03	0,05	0,55	0,22	0,36

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,0014$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, ρ = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, n = Anzahl

Die Sway area zeichnet sich, bis auf eine Ausnahme, durch jeweils die größten Effektstärken bei Korrelationen mit den Gangparametern in allen Stand- und Gangmodalitäten für beide Kohorten aus. Die größten Effektstärken liegen bei der Korrelation zwischen der Sway area und der Lateral step deviation in allen vier Modalitäten für Mutationsträger und für ausschließlich symptomatische Mutationsträger.

Die folgenden Diagramme der Abbildung 22 visualisieren, dass sowohl die Lateral step deviation als auch die Lateral step deviation normalized eine stärkere Korrelation mit der Sway area aufweisen im Vergleich zur Stride length CV und sowohl die selbst eingeschätzte Balancefähigkeit der Probanden, erfasst durch die ABC-Skala, als auch die klinische Einschätzung des Untersuchers, basierend auf SARA<sub>PG</sub>-Werten, abbilden.

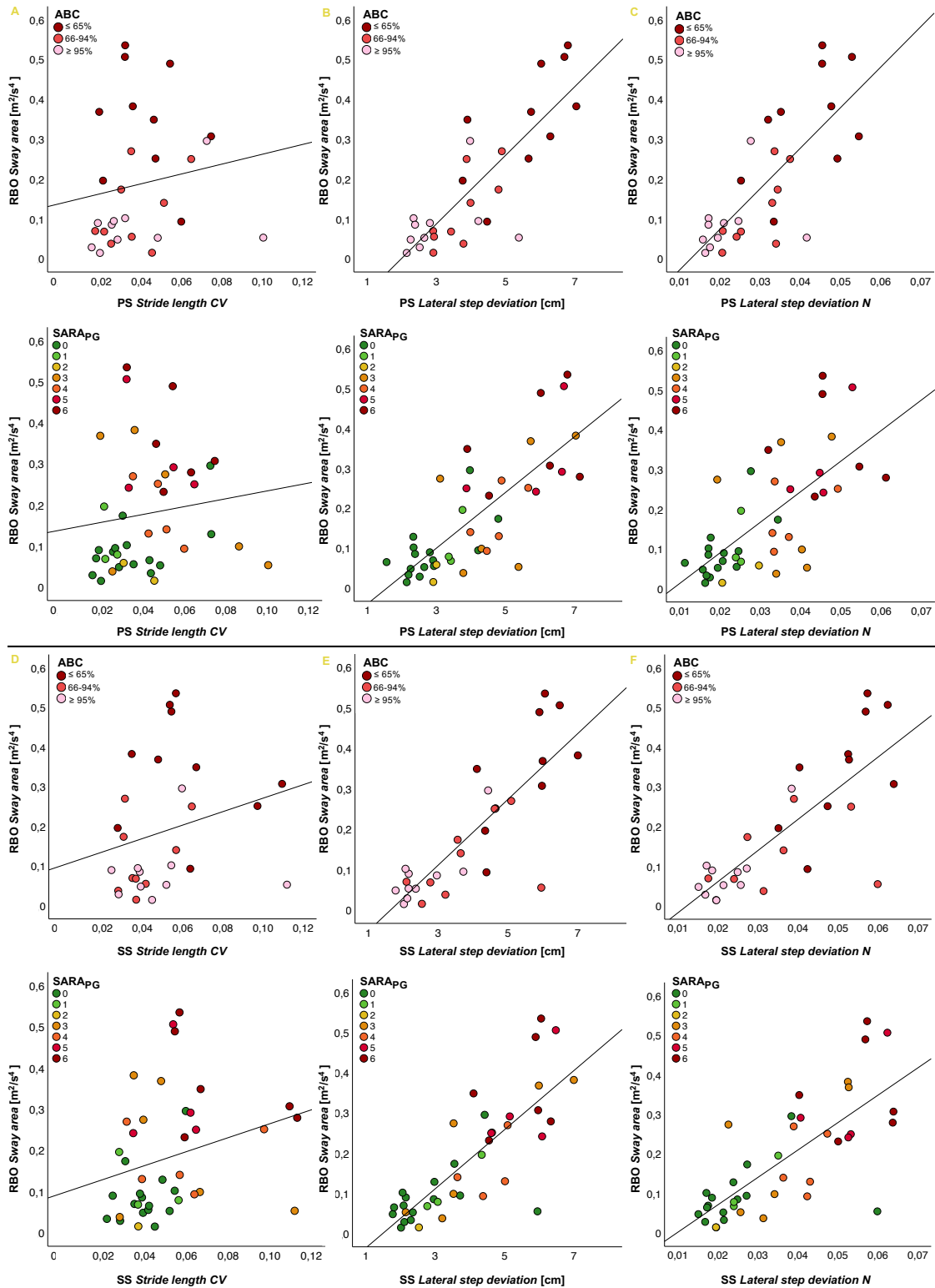


Abbildung 22: Streudiagramme der Sway area des Rombergstands mit offenen Augen (RBO) und signifikanter Gangparameter bei präferierter (PS, A-C) und langsamerer Geschwindigkeit (SS, D-F) von Mutationsträgern. Farblich markiert sind jeweils Werte der Activities-specific Balance Confidence (ABC)-Skala sowie Werte der Summe der ersten drei Gegenstände der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARAPG). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an.

Abkürzungen: PG = Posture-Gait, CV = Variationskoeffizient, N = normalized

Anschließend wurde untersucht, ob zwischen den Änderungen dieser Gang- und Standparameter Zusammenhänge bestehen, indem Differenzen zwischen Basis- und Folgeuntersuchung dieser Parameter jeweils für Mutationsträger und symptomatische Mutationsträger auf eine Korrelation hin untersucht wurden (siehe Anhang 9.9). Es findet sich lediglich eine signifikante Korrelation der *Sway area* des Rombergstands mit offenen Augen mit der *Lateral step deviation* bei präferierter Geschwindigkeit für 39 Mutationsträger ( $p = 0,01^*$ ;  $r = 0,4$ ) und für davon 24 ausschließlich symptomatische Mutationsträger ( $p = 0,03^*$ ;  $r = 0,44$ ). Die Abbildung 23 stellt diesen Zusammenhang dar und deutet darauf hin, dass die Differenzwerte der objektiv gemessenen Bewegungsparameter stärker mit der Selbsteinschätzung über die Progression der Gangdysfunktion zusammenhängen als mit der Änderung der  $SAR_{PG}$ .

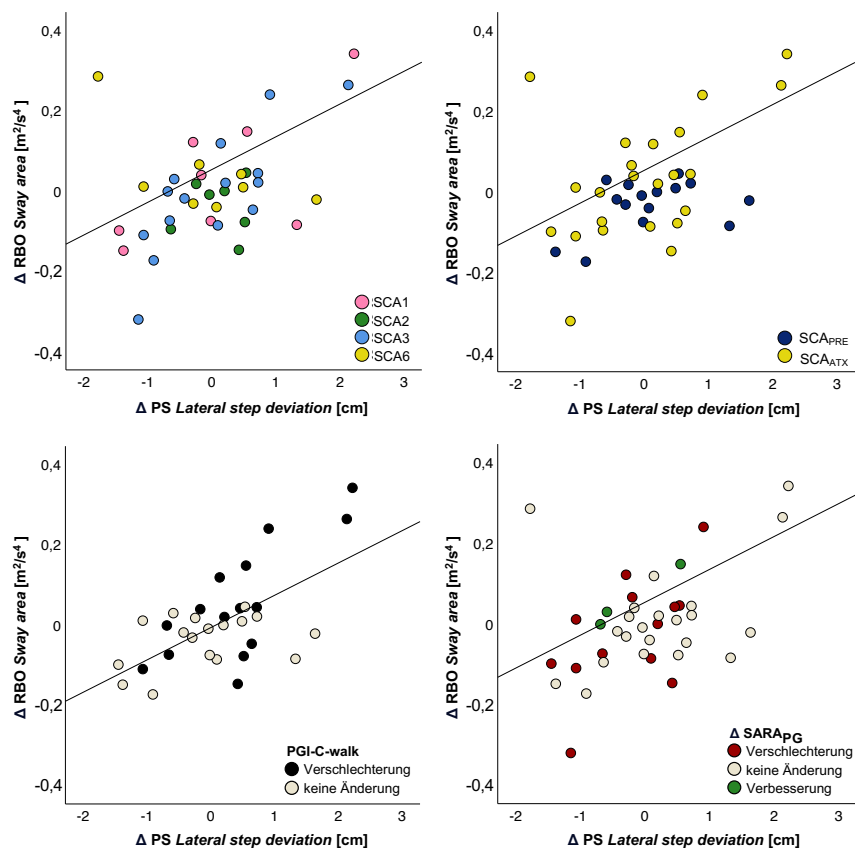


Abbildung 23: Streudiagramme der Differenzerte der Sway area des Rombergstands mit offenen Augen (RBO) und der Differenzwerte der Lateral step deviation bei präferierter Geschwindigkeit (PS) von Mutationsträgern. Farblich unterschieden sind jeweils Subtypen der spinocerebellären Ataxie (SCA), präataktische ( $SCA_{PRE}$ ) sowie symptomatische Mutationsträger ( $SCA_{ATX}$ ), die Einschätzung der Progression der Gangdysfunktion nach Patient's Global Impression of Change - walk (PGI-C-walk) und die Änderungen der Summe der ersten drei Gegenstände der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia ( $SAR_{PG}$ ). Die Anpassungslinie deutet das Verhältnis an.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, PG = Posture – Gait

### 3.8 Progressionsanalysen für Mutationsträger

Um zu untersuchen, ob tragbare Sensoren die Progression der Symptomatik der spinocerebellären Ataxie innerhalb eines Jahres erfassen können, wurden Progressionsanalysen durchgeführt.

Longitudinal verringern sich Werte der Standparameter präataktischer Mutationsträger signifikant, während die SARA in dieser Kohorte keine Veränderungen aufweist (Tabelle 19). Dies ist erwartungswidrig, da vielmehr eine Zunahme der Abweichungen bei den Standparametern zu erwarten wäre. Diese Diskrepanz erfordert eine nähere Untersuchung der zugrunde liegenden Faktoren.

Zum Vergleich sind die Werte betreffender Standparameter von symptomatischen Mutationsträgern in Tabelle 19 aufgeführt. Obwohl signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger für diese Standparameter ausbleiben, weisen die arithmetischen Mittelwerte in der Folgeuntersuchung im Vergleich zur Basisuntersuchung eine Zunahme auf.

Nicht signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen präataktischer Mutationsträger sind im Anhang 9.10 auffindbar.

Tabelle 19: Signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter von präataktischen Mutationsträgern ( $SCA_{PRE}$ ) mit Vergleichswerten von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ).

			Wilcoxon		BL	FU
			p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$
<b>SCA</b> <b>PRE</b>	RBO	Path length [ $m/s^2$ ]	<b>0,006*</b>	<b>0,70</b>	10,94 ± 4,27	8,32 ± 2,72
		Jerk [ $m^2/s^5$ ]	<b>0,02*</b>	<b>0,60</b>	3,51 ± 3,81	1,99 ± 1,21
	RBC	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	<b>0,03*</b>	<b>0,56</b>	0,17 ± 0,16	0,09 ± 0,05
		Path length [ $m/s^2$ ]	<b>0,02*</b>	<b>0,61</b>	17,30 ± 15,27	11,05 ± 4,05
		Jerk [ $m^2/s^5$ ]	<b>0,04*</b>	<b>0,55</b>	13,17 ± 27,8	3,62 ± 2,34
$n_{SARA} = 15; n_{RBO} = 15; n_{RBC} = 14; n_{PS} = 15; n_{SS} = 15$						
<b>SCA</b> <b>ATX</b>	RBO	Path length [ $m/s^2$ ]	0,06	0,38	23,82 ± 15,33	29,77 ± 22,07
		Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,15	0,29	21,07 ± 39,59	37,81 ± 77,46
	RBC	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	0,16	0,41	0,44 ± 0,29	0,47 ± 0,24
		Path length [ $m/s^2$ ]	0,10	0,48	37,10 ± 24,61	43,16 ± 24,18
		Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,05	0,57	40,48 ± 44,34	54,28 ± 47,47
$n_{SARA} = 28; n_{RBO} = 25; n_{RBC} = 12; n_{PS} = 26; n_{SS} = 25$						

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

Die Tabelle 20 zeigt signifikante Ergebnisse von Progressionsanalysen von der Gesamtheit der Mutationsträger und von symptomatischen Mutationsträgern. Nicht-signifikante Ergebnisse jeweiliger Analysen sind in den Anhängen 9.11 bis 9.15 zu finden.

Tabelle 20: Signifikante Ergebnisse der Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) und von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ).

		Wilcoxon		BL	FU
		p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$
<b>SCA</b> <b>MUT</b>	SARA	<b>0,007*</b>	<b>0,41</b>	7,00 ± 5,51	7,87 ± 6,23
	PS <i>Gait speed [m/s]</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,54</b>	1,29 ± 0,16	1,23 ± 0,20
		<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	9,92 ± 3,05	8,98 ± 3,00
	SS <i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,04*</b>	<b>0,32</b>	0,036 ± 0,02	0,039 ± 0,02
		<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	8,57 ± 3,00	7,63 ± 2,67
$n_{SARA} = 43; n_{RBO} = 40; n_{RBC} = 26; n_{PS} = 41; n_{SS} = 40$					
<b>SCA</b> <b>ATX</b>	SARA	<b>0,003*</b>	<b>0,57</b>	10,3 ± 3,79	11,64 ± 4,18
	RBC <i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,04*	0,59	1,28 ± 0,29	1,47 ± 0,35
	PS <i>Gait speed [m/s]</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,72</b>	1,26 ± 0,18	1,16 ± 0,21
		<b>0,009*</b>	<b>0,51</b>	9,44 ± 3,03	8,13 ± 2,98
	SS <i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,02*</b>	<b>0,48</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,02
<b>0,008*</b>		<b>0,53</b>	8,38 ± 3,00	7,15 ± 2,87	
$n_{SARA} = 28; n_{RBO} = 25; n_{RBC} = 12; n_{PS} = 26; n_{SS} = 25$					
<b>SCA</b> <b>ATX</b> <b>SCA</b> <b>1,2,3</b>	SARA	<b>0,01*</b>	<b>0,52</b>	10,6 ± 3,34	11,81 ± 4,03
	RBC <i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,04*	0,66	46,27 ± 45,97	63,55 ± 46,68
		0,03*	0,69	1,29 ± 0,31	1,51 ± 0,38
	PS <i>Gait speed [m/s]</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,77</b>	1,28 ± 0,17	1,18 ± 0,18
		<b>0,006*</b>	<b>0,58</b>	9,80 ± 3,07	8,28 ± 3,00
SS <i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,006*</b>	<b>0,59</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	
	<b>0,002*</b>	<b>0,65</b>	8,69 ± 3,02	7,16 ± 2,94	
$n_{SARA} = 24; n_{RBO} = 21; n_{RBC} = 10; n_{PS} = 22; n_{SS} = 22$					
<b>SCA</b> <b>ATX</b> <b>PGL-C-</b> <b>walk2</b>	SARA	<b>0,046*</b>	<b>0,47</b>	10,14 ± 4,00	11,19 ± 3,94
	PS <i>Gait speed [m/s]</i>	<b>&lt;0,002**</b>	<b>0,79</b>	1,27 ± 0,15	1,17 ± 0,20
		<b>0,01*</b>	<b>0,65</b>	0,036 ± 0,01	0,042 ± 0,01
	SS <i>Lateral step deviation N</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,85</b>	10,22 ± 3,15	8,26 ± 3,41
		<b>0,02*</b>	<b>0,59</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	<b>0,001**</b>	<b>0,82</b>	9,30 ± 3,08	7,23 ± 3,37
$n_{SARA} = 18; n_{RBO} = 16; n_{RBC} = 6; n_{PS} = 16; n_{SS} = 15$					
<b>SCA</b> <b>ATX</b> <b>PGL-C-</b> <b>walk1</b>	SARA	n. s.			
	RBO / RBC	n. s.			
	PS / SS	n. s.			
$n_{SARA} = 4; n_{RBO} = 3; n_{RBC} = 3; n_{PS} = 4; n_{SS} = 4$					

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ ; n. s. = nicht signifikant

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie,  $SCA_{ATX}^{SCA 1,2,3}$  = symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3,  $SCA_{ATX}^{PGL-C-walk2}$  = symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion,  $SCA_{ATX}^{PGL-C-walk1}$  = symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter unveränderter Gangdysfunktion, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

Für die Gesamtheit der Mutationsträger sowie für symptomatische Mutationsträger zeigen sich konsequent die größten Effektstärken für die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit, die sich longitudinal verringert und größere Effektstärken als die SARA aufweist. Ebenso sind für diese Kohorten longitudinal Abnahmen der *Coronal range of motion* beider Gangaufgaben mit großen Effektstärken zu verzeichnen. Bei Betrachtung der Gesamtheit der Mutationsträger fallen insgesamt kleinere Effektstärken im Vergleich zu den Ergebnissen symptomatischer Mutationsträger auf. Für diese Gruppen zeigen sich signifikante Ergebnisse auch für die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit, die steigende Werte aufweist.

Die Kohorte mit selbsteingeschätzter verschlechterter Progression der Gangdysfunktion weist keine signifikanten Veränderungen der Standparameter auf. Signifikante Gangparameter weisen größere Effektstärken als die SARA auf. In dieser Kohorte zeigt die *Lateral step deviation normalized* auch bei präferierter Geschwindigkeit signifikante Veränderungen. Im Gegensatz dazu weist die Kohorte, die ihre Gangdysfunktion als unverändert einschätzt, keinerlei signifikante Ergebnisse in den Progressionsanalysen auf.

Die *Lateral step deviation* und die *Stride length CV* weisen keine signifikanten Veränderungen in den Progressionsanalysen auf.

Dargestellt in Abbildung 24 sind Liniendiagramme der SARA, der *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit sowie der *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit, die in Progressionsanalysen sowohl für ausschließlich symptomatische Mutationsträger als auch für die Gesamtheit der Mutationsträger signifikante Ergebnisse aufzeigen.

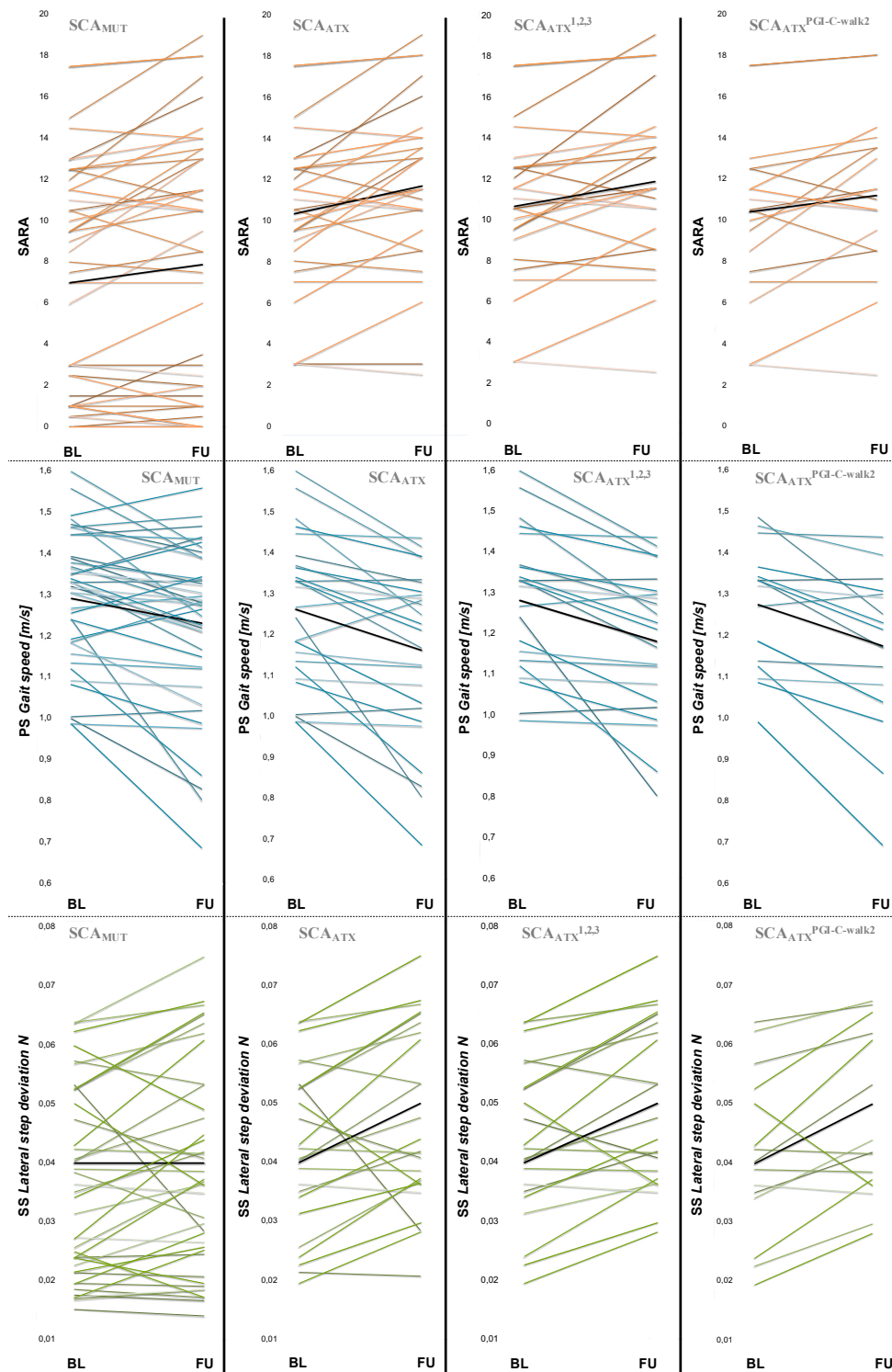


Abbildung 24: Liniendiagramme signifikanter Gangparameter bei präferierter (PS) und langsamerer Geschwindigkeit (SS) und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) mit Daten der Basis (BL)- und Folgeuntersuchungen (FU) der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ), ausschließlich symptomatischer Mutationsträger ( $SCA_{ATX}$ ), symptomatischer Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3 ( $SCA_{ATX}^{1,2,3}$ ) und symptomatischer Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion ( $SCA_{ATX}^{PGI-C-walk2}$ ). Die schwarze Linie visualisiert den arithmetischen Mittelwert der Daten der Basis- und Folgeuntersuchung.

Abkürzungen: SCA = spinocerebelläre Ataxie, N = normalized

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse

Für die Festlegung von Anforderungen an einen klinischen Verlaufsmarker ist es entscheidend, eine Vielzahl von Aspekten zu berücksichtigen, die seine Eignung für zukünftige Therapiestudien gewährleisten sollen (Abbildung 25).

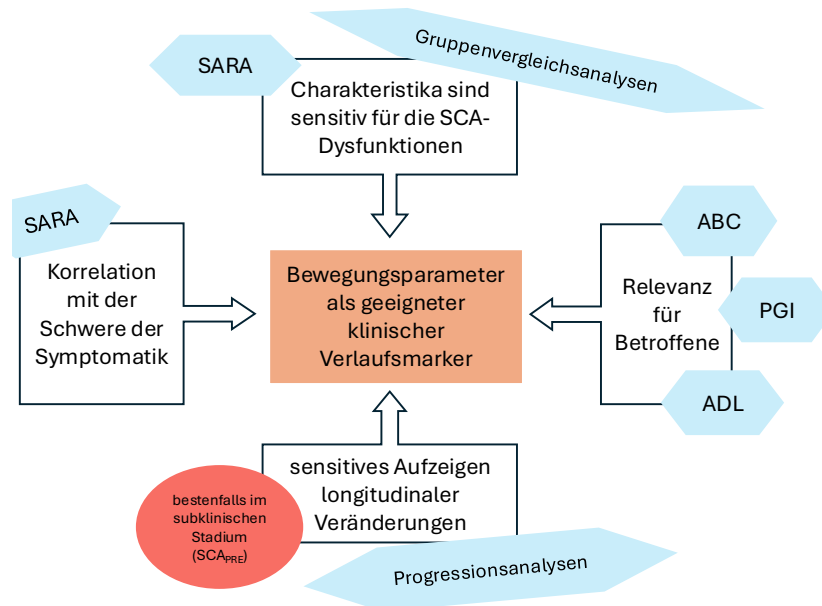


Abbildung 25: Anforderungen an einen geeigneten klinischen Verlaufsmarker für die spinocerebelläre Ataxie. Eigene Darstellung.

Abkürzungen: SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, SARA = Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, ABC = Activities-specific Balance Confidence, PGI = Patient's Global Impression, ADL = Activities of Daily Living

Die Gruppenvergleichsanalyse hat das Ziel, zu gewährleisten, dass spezifische Gang- und Standcharakteristika, die bei Mutationsträgern der spinocerebellären Ataxie beobachtet werden, nicht auch in gleichem Ausmaß bei Kontrollpersonen auftreten. Dabei ist es essenziell, Kontrollpersonen aus derselben Altersgruppe zu wählen, um sicherzustellen, dass altersbedingte Veränderungen des Gangs nicht irrtümlich als ataktische Symptome fehlinterpretiert werden. Eine Studie hat, unter Verwendung von APDM-Sensoren, gezeigt, dass sich Gangparameter im Laufe des Lebens verändern [112, 113].

Eine weitere Anforderung, die an einen Parameter für die Eignung als potenziellen Verlaufsmarker gestellt wird, ist die Korrelation mit der SARA, da diese klinische Skala die Schwere der ataktischen Symptomatik abbildet [96]. Ebenso bedeutsam ist die

Berücksichtigung der Selbsteinschätzung bezüglich der Krankheitsschwere und -veränderung, um sicherzustellen, dass Veränderungen des Verlaufsmarkers für Betroffene im Alltag von Relevanz sind. Insbesondere im Bereich der Mobilität berichten SCA-Mutationsträger von Problemen, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken [32]. Gleichgewichtsprobleme und die beeinträchtigte Gehfähigkeit sind für Personen mit Ataxie die Beschwerden mit der größten Bedeutung und dem stärksten Einfluss auf ihr Leben [2, 33-35]. Die Bewegungsparameter werden durch eine Korrelationsanalyse mit den ABC-Werten (als Zustandsmaß) sowie durch einen Gruppenvergleich anhand der PGI-C-Angaben (als Änderungsmaß) untersucht.

Es wurde außerdem beobachtet, dass eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Sturzrisiko und der wahrgenommenen Lebensqualität besteht [36]. Sturzangaben aus dem ADL-Fragebogen von symptomatischen Mutationsträgern wurden für die Gruppenvergleichsanalyse der Bewegungsparameter herangezogen. In Übereinstimmung mit früheren Studien, in denen jeweils die Mehrheit aller ataktischen Probanden Stürze verzeichneten, berichteten in dieser Arbeit acht von vierzehn symptomatischen Probanden (57,14 %) ebenfalls über Sturzerfahrungen [37, 38, 114-116]. Ein höheres Risiko, zu fallen, ist laut vorherigen Studien assoziiert mit der Erkrankungsdauer und -schwere [37]. Ergebnisse dieser Arbeit untermauern diesen Zusammenhang, da ein Unterschied in der SARA zwischen symptomatischen Probanden mit und ohne Stürze festgestellt werden konnte, wobei diejenigen mit Sturzereignissen einen höheren SARA-Score aufweisen.

Das Ziel von Therapien zerebellärer Störungen ist es, Krankheitsverläufe zu verlangsamen oder zu stoppen, solange die zerebelläre Reserve noch vorhanden ist [117]. Für hereditäre, degenerative Erkrankungen bietet sich womöglich zukünftig mittels Gen- und RNA-Therapien die Möglichkeit, den Ausbruch spürbarer Symptome zu vermeiden. Besonderes Augenmerk liegt daher auf präataktischen Mutationsträgern in der (späten) präklinischen Phase vor Krankheitsmanifestation, da dieses Stadium für zukünftige Studien, die darauf abzielen, das Auftreten spürbarer Symptome zu verhindern oder zu verlangsamen, von Bedeutung ist. Für solche Therapiestudien ist es entscheidend, dass potenzielle Verlaufsmarker in der Progressionsanalyse, idealerweise in dieser frühen Phase, sensitiv longitudinale Veränderungen aufzeigen und diese schneller als klinische Skalen erfassen können.

#### 4.1.1 Standparameter als geeignete Verlaufsmarker

Die Parameter *Sway area*, *Path length*, *Jerk* und *Mean velocity* sind geeignet, um im Rombergstand zwischen Kontrollpersonen und SCA-Mutationsträgern zu differenzieren. Mutationsträger weisen im Rombergstand schnellere sowie ausgeprägtere Schwankungen in der sagittalen und koronaren Richtung auf und zeigen eine erhöhte und unregelmäßigere Beschleunigung im Vergleich zu Kontrollpersonen. Diese Unterschiede lassen sich aus den Ergebnissen der Gruppenvergleichsanalysen der Standparameter ableiten, sowohl im Vergleich zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern als auch zwischen Kontrollpersonen und der Gesamtheit der Mutationsträger.

Insbesondere hat sich die *Sway area* in zwei Studien mit tragbaren Sensoren als ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal im Stand zwischen ataktischen Probanden und Kontrollpersonen erwiesen [50, 51]. Ergänzend dazu zeigte eine dieser Arbeiten, dass bei eng nebeneinander positionierten Füßen die *Path length* ebenfalls eine unterscheidende Rolle spielt [51].

Die Effektstärken der Gruppenvergleichsanalysen der Gesamtheit der Mutationsträger sind kleiner im Vergleich zur Analyse der Daten von ausschließlich symptomatischen Probanden. Dies liegt wahrscheinlich an der geringeren durchschnittlichen Schwere der Symptomatik durch Inklusion präataktischer Probanden mit einem durchschnittlichen SARA-Score von  $0,83 \pm 0,84$  (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Beachten muss man jedoch, dass Messungen von 27 symptomatischen und 15 präataktischen Mutationsträgern des Rombergstands mit offenen Augen vorliegen, wodurch die Gruppe symptomatischer Probanden 1,8-fach größer ist als die der präataktischen Probanden. Dadurch fließen Datensätze symptomatischer Mutationsträger in deutlicher Überzahl in die Gruppenvergleichsanalyse ein. Symptomatische Mutationsträger haben einen durchschnittlichen SARA-Score von  $10,3 \pm 3,79$  (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), während die Gesamtheit der Mutationsträger einen SARA-Score von durchschnittlich  $7,0 \pm 5,51$  aufweist (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* des Rombergstands stellen geeignete Marker dar, um mit großen Effektstärken den Schweregrad der spinocerebellären Ataxie widerzuspiegeln und die selbst eingeschätzte Fähigkeit zur Wahrung des Gleichgewichts gemäß der ABC-Skala abzubilden. Diese Schlussfolgerung basiert auf den Ergebnissen der Korrelationsanalysen zwischen den Standparametern und der SARA sowie zwischen den Standparametern und den ABC-Angaben der SCA-Mutationsträger. Diese Standparameter bilden also gleichzeitig die klinische Einschätzung des Untersuchers sowie die Selbsteinschätzung der Probanden hinsichtlich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit ab. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung zeigen SCA-Mutationsträger im Rombergstand eine vergrößerte, höher beschleunigte und unregelmäßigere Schwankungsdynamik, und schätzen – krankheitsadäquat – ihre Fähigkeit zur Wahrung des Gleichgewichts geringer ein.

Eine Studie mit tragbaren Sensoren zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der SARA und der *Sway area* sowie der *Path length* des Stands mit eng aneinandergestellten Füßen von ataktischen Probanden und zudem eine inverse Korrelation der *Sway area* mit dem ABC-Wert, während für die *Path length* keine signifikante Korrelation mit dem ABC-Wert beobachtet wurde [51].

Ein größerer Schwankungsbereich in der Sagittal- und Koronarebene im Rombergstand mit offenen Augen, in Form eines höheren Werts der *Sway area*, geht für symptomatische Probanden womöglich mit einem erhöhten Sturzrisiko einher. Diese Überlegung beruht auf den Ergebnissen der Gruppenvergleichsanalysen der Standparameter zwischen symptomatischen Probanden, die keine Stürze berichten, und jenen, die Stürze angegeben haben. Es konnten keine weiteren Studien identifiziert werden, die sich mit einem Zusammenhang zwischen Standparametern und Sturzrisiken ataktischer Probanden befassen. Weitere Studien sind notwendig, um die Beziehung zwischen verschiedenen Standparametern und dem Sturzrisiko genauer zu beleuchten.

Progressionsanalysen der Standparameter zeigen in dieser Arbeit nur wenige signifikante Ergebnisse. Für die Kohorte der symptomatischen Mutationsträger zeigen Werte der *Centroidal frequency*, die keine bedeutsamen Ergebnisse in Querschnittsanalysen dieser Arbeit lieferte, im Rombergstand mit geschlossenen Augen eine signifikante longitudinale Zunahme auf. Im Vergleich zur SARA besitzt die *Jerk* im Rombergstand

mit geschlossenen Augen eine größere Effektstärke für symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3. Für symptomatische Mutationsträger einschließlich des Subtyps SCA6 konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis für die *Jerk* beobachtet werden, was möglicherweise auf die langsamere Progression der Erkrankung bei SCA6 zurückzuführen ist [22, 23]. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die spezifisch die Progression von Standparametern bei symptomatischen SCA-Mutationsträgern untersucht haben.

Zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern differenzieren in Gruppenvergleichsanalysen dieser Arbeit die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Mean velocity* in jeweils einer Standmodalität mit moderaten Effektstärken. Die *Mean velocity* unterscheidet mit einer größeren Effektstärke zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern als zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern und könnte Bestandteil zukünftiger Studien darstellen, um ihre Bedeutung für die präataktische Phase zu ergründen.

Gemessen mit APDM-Sensoren in einer Studie von Velázquez-Pérez et al. unterscheiden die *Path length* und die *Jerk* bei aneinandergestellten Füßen und offenen Augen zwischen präataktischen SCA2-Mutationsträgern und Kontrollpersonen, jedoch nicht die *Sway area* [71]. Dadurch, dass sich die Subtypen der spinocerebellären Ataxie jeweils in ihren Pathomechanismen unterscheiden, könnten sie auch charakteristische Unterschiede in Standmerkmalen aufweisen, weswegen eine Fokussierung auf einen Subtyp, wie in diesem Fall auf SCA2, von Vorteil sein könnte [20, 26].

Eine Studie von Nanetti et al. untersuchte präataktische SCA1-Mutationsträger unter Verwendung einer Kraftmessplatte und identifizierte signifikante Unterschiede in Form einer verstärkten Schwankung im Stand mit geschlossenen Augen zwischen Kontrollpersonen und Mutationsträgern, die weniger als sieben Jahre vom geschätzten Symptombeginn entfernt waren [118]. Sobanska et al. bestätigten ähnliche Ergebnisse in einer weiteren Studie, bei der ebenfalls eine Kraftmessplatte eingesetzt wurde [119]. Hierbei wurden Unterschiede im Stand mit geschlossenen Augen zwischen Kontrollpersonen und präataktischen SCA1-Mutationsträgern festgestellt, die sich weniger als sechs Jahre vor dem erwarteten Symptombeginn befanden [119]. Zudem zeigte sich ein Anstieg der Effektstärken mit zunehmender Nähe zum Zeitpunkt des

Symptombeginns [119]. Im Gegensatz dazu befanden sich die Probanden der vorliegenden Arbeit etwa zehn Jahre vor dem geschätzten Auftreten der ersten Symptome. Es ist denkbar, dass ein Gruppenvergleich zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Probanden, die sich in einem definierten Zeitraum näher am Symptombeginn befinden, zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen könnte.

Präataktische Mutationsträger weisen in Progressionsanalysen dieser Arbeit signifikante longitudinale Verringerungen der Werte von den Parametern *Path length* und *Jerk* für beide Standmodalitäten und der *Sway area* des Stands mit geschlossenen Augen auf. Diese Ergebnisse sind unerwartet, da vielmehr eine Zunahme dieser Parameter im Verlauf zu erwarten gewesen wäre. Das Wissen über die Erkrankung und über das eigene Erkrankungsrisiko kann dazu führen, dass präventive Maßnahmen ergriffen werden, um mögliche Symptome hinauszuzögern oder deren Schweregrad zu minimieren. Maßnahmen wie Koordinations- oder Aerobic-Training könnten die Standstabilität verbessern und posturale Schwankungen reduzieren [73, 74, 120, 121]. Darüber hinaus könnte das Bewusstsein über das eigene Erkrankungsrisiko die Aufmerksamkeit während der Aufgaben erhöhen und möglicherweise zu einem unbewusst gesteigerten Engagement führen, mit dem Ziel, bestmögliche Ergebnisse zu erzielen.

Die Studie von Nanetti et al. ergab signifikante Ergebnisse in Progressionsanalysen für präataktische SCA1-Mutationsträger, die auf eine verstärkte Schwankung im Stand bei geschlossenen Augen hinweisen, wobei eine Kraftmessplatte zur Messung eingesetzt wurde und die Folgeuntersuchungen in einem zweijährigen Intervall durchgeführt wurden [118]. Es ist plausibel, dass eine längere Beobachtungsdauer, wie sie in der Studie von Nanetti et al. gewählt wurde, eine stärkere Differenzierung der Koordinationsdefizite ermöglicht und zu den beobachteten signifikanten Ergebnissen führt. Eine kürzere Beobachtungsdauer könnte insbesondere für Therapiestudien von Interesse sein, um die Wirksamkeit von Interventionen effizienter zu bewerten. Ob signifikante Unterschiede bereits innerhalb eines Jahres nachweisbar sind, bleibt jedoch zu untersuchen. Es konnten keine weiteren Studien zu Progressionsanalysen im Stand für präataktische Probanden identifiziert werden. Um verlässliche Aussagen über die Progression von Standstabilitätsstörungen von präataktischen Mutationsträgern treffen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

Es gestaltet sich schwierig zu bestimmen, ob der Rombergstand mit offenen oder geschlossenen Augen bessere Ergebnisse liefert, da dies in dieser Arbeit nicht eindeutig festzustellen ist. Für präataktische Mutationsträger könnte der Rombergstand mit geschlossenen Augen bessere Ergebnisse liefern [118, 119]. Jedoch scheiden bei der Durchführung des Rombergstands mit geschlossenen Augen stärker symptomatische Probanden aus, da sie diese Aufgabe nicht ausführen können, wodurch eine lange Phase der Erkrankung für diese Analysen ausgeschlossen wird. So wurden in dieser Arbeit von insgesamt 15 präataktischen Mutationsträgern beide Varianten des Rombergstands durchgeführt, während von 28 symptomatischen Mutationsträgern 27 den Rombergstand mit offenen Augen und nur 17 davon zusätzlich den Rombergstand mit geschlossenen Augen durchgeführt haben. Nach eingehender Überprüfung der Stabilogramme dieser 17 Standmessungen wurden vier ausgeschlossen, sodass schließlich nur 13 Messungen in die Analyse einfließen. Die Kohorte an symptomatischen Mutationsträgern, die den Rombergstand mit offenen Augen durchgeführt hat, hatte einen durchschnittlichen SARA-Score von  $10,04 \pm 3,59$  (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung), während die Kohorte symptomatischer Probanden, die den Stand mit geschlossenen Augen durchführte, einen SARA-Score von durchschnittlich  $7,77 \pm 3,31$  (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) aufweist.

Dies könnte erklären, warum Datensätze des Rombergstands mit geschlossenen Augen in Gruppenvergleichsanalysen zwischen Kontrollpersonen und Mutationsträgern größere Effektstärken aufweisen als diese des Stands mit offenen Augen, während die Korrelationsanalyse der Standparameter mit der SARA tendenziell Gegenteiliges abbildet. Zudem führt die Exklusion präataktischer Probanden dazu, dass signifikante Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen Parametern im Stand mit geschlossenen Augen und der SARA ausbleiben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* des Rombergstands geeignete Marker darstellen, um mit großen Effektstärken den Schweregrad der spinocerebellären Ataxie widerzuspiegeln, zwischen Kontrollpersonen und Mutationsträgern zu differenzieren und die selbst eingeschätzte Fähigkeit zur Wahrung des Gleichgewichts gemäß der ABC-Skala abzubilden (Abbildung 26).

Kein einzelner Standparameter hat sich in den meisten Analysen als durchweg überlegen erwiesen. Die Parameter mit den größten Effektstärken sind meist die *Jerk* und die *Path length*. Die *Sway area* galt bereits in früheren Studien als aussagekräftig. Darüber hinaus könnte ein höherer Wert der *Sway area* im Rombergstand mit offenen Augen mit einem gesteigerten Sturzrisiko assoziiert sein. Weitere Studien, die sich mit der Analyse von Standparametern befassen, sind erforderlich, um präzisere Einschätzungen vornehmen zu können. Dabei sollten präataktische Mutationsträger in einem spezifischen Intervall nahe dem Symptombeginn untersucht werden sowie Aktivitätsfelder, die die Koordination trainieren, erfasst werden.

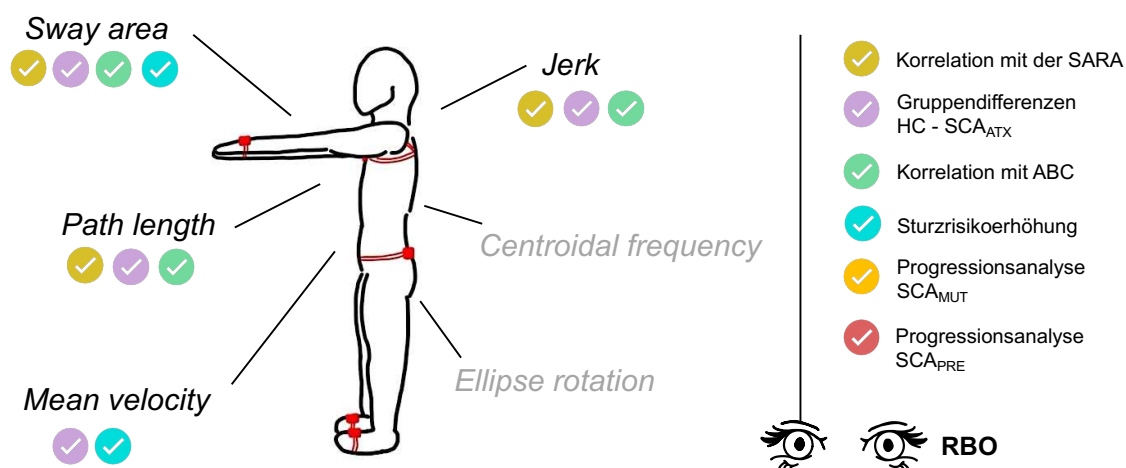


Abbildung 26: Zusammenfassende Darstellung der erfüllten Anforderungen getesteter Standparameter im Rombergstand mit offenen Augen. Eigene Darstellung.

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>MUT</sub> = Gesamtheit der SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, SARA = Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, ABC = Activities-specific Balance Confidence

#### 4.1.2 Gangparameter als geeignete Verlaufsmarker

Das tatsächliche primäre, nicht durch Kompensationsverhalten überlagerte, Gehverhalten ataktischer Probanden darzustellen, ist aufgrund der Kompensation des Gleichgewichtsdefizits und der damit einhergehenden veränderten Praktik des Gehens wahrscheinlich nicht möglich [56].

Die Gangparameter *Lateral step deviation*, *Lateral step deviation normalized* und *Stride length CV* bei präferierter und langsamerer Geschwindigkeit sowie die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit sind geeignete Indikatoren zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen SCA-Mutationsträgern. Letztere zeichnen sich demnach durch eine erhöhte Variabilität der Doppelschrittlänge, ein größeres Ausmaß der Schrittabweichungen zur Seite und eine verlängerte Gangzyklusdauer aus. Diese Erkenntnisse basieren auf den Ergebnissen der Gruppenvergleichsanalysen der Gangparameter zwischen Kontrollpersonen und der Gesamtheit der Mutationsträger sowie zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern.

Wird die Gesamtheit der Mutationsträger betrachtet, stellen sich genannte Gangparameter, aufgrund der Inklusion präataktischer Mutationsträger, mit geringeren Effektstärken als unterscheidend heraus. Zu beachten ist hierbei, dass Daten von 26 symptomatischen und 15 präataktischen Mutationsträgern für den Gang mit präferierter Geschwindigkeit und Daten von 25 symptomatischen und 15 präataktischen Mutationsträgern für den Gang mit langsamerer Geschwindigkeit vorliegen, wodurch die Daten von symptomatischen Mutationsträgern deutlich überwiegen.

Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen frühere Feststellungen, wonach die *Lateral step deviation* bei präferierter Geschwindigkeit unter Verwendung tragbarer Sensoren als differenzierend zwischen Kontrollpersonen und SCA-Mutationsträgern identifiziert wurde [66, 84]. Ebenso decken sich Ergebnisse dieser Arbeit mit signifikanten Gruppenunterschieden der *Stride length CV* zwischen ataktischen Probanden und Kontrollpersonen, die in mehreren Studien mit tragbaren Sensoren oder mit kamerabasierten Messsystemen festgestellt wurden [66, 67, 84, 122].

Die Tatsache, dass in dieser Arbeit die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Mutationsträgern aufzeigt,

steht im Widerspruch zu anfänglichen Erwartungen und zu den Ergebnissen vorheriger Studien. Bereits im Jahr 2017 konnte mit tragbaren Sensoren festgestellt werden, dass die Geschwindigkeit im ataktischen Gang, im Vergleich zu dieser im Gang von Kontrollpersonen, niedriger ist [70]. Auch Studien, die andere Messsysteme verwendeten, berichteten über eine reduzierte Gehgeschwindigkeit ataktischer Probanden [56, 67, 69]. Darüber hinaus dokumentierte die Studie von Shah et al., unter Verwendung von APDM-Sensoren, signifikante Unterschiede in der Gehgeschwindigkeit zwischen Kontrollpersonen und SCA-Mutationsträgern [68]. Dabei war der durchschnittliche SARA-Score von 10,42 der SCA-Mutationsträger in der Studie von Shah et al. mit dem durchschnittlichen SARA-Score von 10,3 (arithmetischer Mittelwert) der symptomatischen Probanden dieser Arbeit vergleichbar [68]. In angegebenen Studien lag die Geschwindigkeit von Kontrollpersonen zwischen 1,16 und 1,47 m/s, während die durchschnittliche Geschwindigkeit ataktischer Probanden zwischen 0,74 und 1,07 m/s variierte [56, 67-70]. Im Gegensatz dazu wiesen die symptomatischen Mutationsträger dieser Arbeit eine durchschnittliche *Gait speed* von 1,26 m/s auf (arithmetischer Mittelwert), was für ataktische Probanden ungewöhnlich hohe Werte darstellt. Die Kontrollpersonen erreichten in dieser Arbeit eine Geschwindigkeit von etwa 1,32 m/s (arithmetischer Mittelwert). Ebenso hohe Werte für symptomatische SCA2-Mutationsträger mit etwa 1,34 m/s und keine signifikanten Ergebnisse in der Gruppenvergleichsanalyse für die *Gait speed*, gemessen mit APDM-Sensoren, lassen sich in der Studie von Seemann et al. finden [66]. Diese ungewöhnlich hohen Gehgeschwindigkeiten der symptomatischen Probanden in dieser Arbeit könnten darauf hindeuten, dass psychologische Faktoren, wie der Wunsch, gut abzuschneiden oder der Einfluss der beobachteten Studiensituation, das Verhalten der Probanden möglicherweise beeinflusst haben. Um Verzerrungen durch solche Faktoren zu minimieren, könnten Messungen im Alltag, die unter natürlichen Bedingungen erfolgen, eine präzisere Einschätzung der tatsächlichen bevorzugten Gehgeschwindigkeit ermöglichen [82-84].

Die Gangparameter *Lateral step deviation* und *Lateral step deviation normalized* bei präferierter und langsamerer Geschwindigkeit sowie die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit stellen geeignete Parameter sowohl für die Aussage über den Schweregrad der spinocerebellären Ataxie als auch für die selbsteingeschätzte Wahrung des Gleichgewichts gemäß ABC-Skala für Mutationsträger dar. Es erfolgt eine

Abbildung der klinischen Einschätzung und der Selbsteinschätzung bezüglich der Gleichgewichtsfähigkeit der Probanden. Diese Schlussfolgerungen basieren auf den Ergebnissen der Korrelationsanalysen zwischen den Gangparametern und der SARA sowie zwischen den Gangparametern und den ABC-Angaben der SCA-Mutationsträger. Mit zunehmendem SARA-Score verlängert sich für SCA-Mutationsträger der Gangzyklus, das Ausmaß der Schrittabweichungen zur Seite vergrößert sich und die selbsteingeschätzte Fähigkeit zur Wahrung des Gleichgewichts sinkt. Die signifikante Korrelation der *Lateral step deviation* mit dem SARA-Score bestätigt Ergebnisse der Studie von Seemann et al., die an SCA2-Mutationsträgern durchgeführt wurde [66]. Es konnten keine Studien identifiziert werden, die eine Korrelation zwischen ABC-Werten und den in dieser Arbeit untersuchten Gangparametern analysierten.

Entgegen den Erwartungen aufgrund von Ergebnissen vorheriger Studien, korreliert die *Stride length CV* in dieser Arbeit signifikant bei der Betrachtung der Gesamtheit der Mutationsträger, jedoch nicht bei Betrachtung von ausschließlich symptomatischen Mutationsträgern mit der SARA. Die Korrelation zwischen der SARA und der *Stride length CV* von Mutationsträgern wurde bereits in vorherigen Studien festgestellt [66, 67, 116]. Dennoch wurden, im Gegensatz zu Ergebnissen dieser Arbeit, mit einer vergleichbaren Probandenanzahl signifikante Korrelationen für ausschließlich symptomatische Mutationsträger mit tragbaren Sensoren bzw. dem VICON-Motion-Capture-System erkannt [66, 67]. Diese Unterschiede in den Ergebnissen sind unerwartet, da symptomatische Probanden dieser Arbeit mit einem SARA-Score von durchschnittlich 10 stärker symptomatisch sind als diese in der Studie von Seemann et al., die einen SARA-Score von durchschnittlich 7,4 aufwiesen, sowie diese in der Studie von Ilg et al., die einen SARA-Score von durchschnittlich 8,3 erreichten [66, 67]. Diese Diskrepanzen lassen sich ebenfalls nicht durch die vergleichsweise höhere Gehgeschwindigkeit symptomatischer Probanden in dieser Arbeit erklären, wenn angenommen wird, dass diese schneller gelaufen sind, als sie es tatsächlich bevorzugen würden, da Gangvariabilitäten typischerweise sowohl bei langsameren als auch bei schnelleren Geschwindigkeiten als der präferierten Geschwindigkeit zunehmen [98, 99]. Die Gründe für diese unerwarteten Ergebnisse bleiben daher unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen.

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Korrelationen der *Gait speed* mit der SARA festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten sowohl die Studie von Schniepp et al. mit der GAITRite-Matte als auch die Studie von Ilg et al. mit dem VICON-Motion-Capture-System eine inverse Korrelation der *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit mit der SARA für ataktische Probanden auf [67, 116]. Diese Diskrepanzen könnten womöglich durch die bereits erwähnte untypisch höhere Gehgeschwindigkeit der ataktischen Probanden in dieser Arbeit erklärt werden.

Höhere Werte der *Gait cycle duration* und der *Lateral step deviation* bei präferierter Geschwindigkeit, sowie der *Lateral step deviation normalized* bei bevorzugter und langsamerer Geschwindigkeit könnten mit einer erhöhten Sturzrate symptomatischer Probanden assoziiert sein. Diese Feststellung beruht auf den Ergebnissen der Gruppenvergleichsanalysen der Gangparameter zwischen symptomatischen Probanden, die keine Stürze berichten, und jenen, die Stürze angegeben haben. Ein erhöhtes Sturzrisiko scheint also mit einer längeren Gangzyklusdauer sowie mit größeren Schrittabweichungen zur Seite assoziiert zu sein.

Während signifikante Ergebnisse für die *Stride length CV* in dieser Arbeit in Bezug auf das Sturzrisiko ausbleiben, hat eine Studie von Schniepp et al. mit der GAITRite-Matte festgestellt, dass die *Stride length CV* nicht bei präferierter, allerdings bei langsamerer Geschwindigkeit mit einem erhöhten Sturzrisiko in Verbindung gebracht wird [115]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die *Stride length CV* der GAITRite-Matte bei langsamerer Geschwindigkeit weniger gut mit dieser der APDM-Sensoren vergleichbar ist [123].

Zwischen symptomatischen Probanden, die angeben, ihr Gang sei im letzten Jahr schlechter geworden und denjenigen, die angeben, ihr Gang hätte sich nicht verändert, unterscheiden in Gruppenvergleichsanalysen weder Differenzwerte der SARA, noch solche der Standparameter. Hier unterscheiden die Differenzwerte der Gangparameter *Gait cycle duration*, *Lateral step deviation* und *Lateral step deviation normalized* bei präferierter Geschwindigkeit. Symptomatische Mutationsträger, die eingeschätzt haben, dass sich ihr Gang seit der Basisuntersuchung verschlechtert habe, weisen ein größeres Ausmaß seitlicher Schrittabweichungen sowie einen längeren Gangzyklus im Vergleich zum Vorjahr auf, im Gegensatz zu denjenigen, die einschätzten, dass sich ihr Gang nicht

verändert habe. Es wurden keine Studien gefunden, die Gangparameter in Bezug auf die Angaben des PGI-C untersucht haben.

Für symptomatische Mutationsträger und die Gesamtheit der Mutationsträger weisen drei Gangparameter sowie die SARA konsequent longitudinal signifikante Änderungen in Progressionsanalysen auf.

Die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit zeigt die größte Effektstärke für diese longitudinalen Analysen und weist durchweg eine größere Effektstärke als die SARA auf. Mutationsträger weisen demnach eine langsamere bevorzugte Geschwindigkeit im Vergleich zur Basisuntersuchung auf, womöglich mit dem Ziel, die Stabilität zu erhöhen und das Risiko von Stürzen zu minimieren. In der Studie von Ilg et al. zeigte sich, unter Verwendung des VICON-Motion-Capture-Systems, longitudinal eine signifikante Abnahme der bevorzugten Ganggeschwindigkeit von SCA3-Mutationsträgern, während die SARA keine signifikanten Änderungen aufwies [67].

Die beiden folgenden Gangparameter, die longitudinal signifikante Ergebnisse aufweisen, zeigen lediglich für symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 und SCA3, womöglich aufgrund der Exklusion von SCA6 wegen langsamerer Progression der Erkrankung, sowie für diejenigen, die eine subjektive Verschlechterung der Gangdysfunktion nach der PGI-C-Abfrage angegeben haben, größere Effektstärken als diese der SARA auf [22, 23].

In beiden Gangmodalitäten verringert sich die *Coronal range of motion* von Mutationsträgern longitudinal signifikant. Die seitliche Auslenkung der lumbalen Wirbelsäule nimmt im Vergleich zur Basisuntersuchung ab. Grund dafür könnte die abnehmende Geschwindigkeit und die damit einhergehende veränderte Gangstrategie zur Wahrung des Gleichgewichts sein, was sich durch eine verminderte seitliche Auslenkung der lumbalen Wirbelsäule widerspiegelt. Die Dynamik der Bewegungen im Bereich der Lendenwirbelsäule könnte durch die langsamere Geschwindigkeit reduziert sein. Weitere Studien sind nötig, um den Zusammenhang zwischen der *Coronal range of motion* und der Ganggeschwindigkeit ataktischer Probanden im Langzeitverlauf zu beurteilen.

Werte der *Lateral step deviation normalized* von SCA-Mutationsträgern bei langsamerer Geschwindigkeit erhöhen sich longitudinal signifikant. SCA-Mutationsträger weisen im

Vergleich zur Basisuntersuchung also ein größeres Ausmaß seitlicher Schrittabweichungen auf, wenn sie mit langsamerer Geschwindigkeit gehen.

In einer Studie von Seemann et al. mit SCA2-Mutationsträgern ergibt sich mittels APDM-Sensoren für die Gesamtheit der Mutationsträger sowie für symptomatische Mutationsträger longitudinal eine signifikante Zunahme der *Lateral step deviation*, welche stark mit der *Lateral step deviation normalized* korreliert, bei präferierter Geschwindigkeit [66]. Die Gesamtheit der SCA2-Mutationsträger wies einen SARA-Score von durchschnittlich  $4,8 \pm 4,3$  auf, was auf eine frühe Phase des Krankheitsverlaufs hindeutet [66]. In dieser Studie von Seemann et al. bleiben signifikante Ergebnisse der Progressionsanalyse von der SARA, der *Gait speed* sowie der *Stride length CV* aus [66].

Im Gegensatz zu Ergebnissen dieser Arbeit weist in der Studie von Ilg et al. die *Stride length CV*, gemessen mit dem VICON-Motion-Capture-System bei langsamerer Geschwindigkeit, longitudinal eine Zunahme auf [67]. Diese Diskrepanz könnte methodisch und technisch bedingt sein. Die mit dem VICON-Motion-Capture-System erhobenen Werte der *Stride length CV* lagen im Bereich von 0,1 bis 0,13 [67]. Im Vergleich dazu lagen die Werte, die mit APDM-Sensoren gemessen wurden, für diesen Parameter in der vorliegenden Studie bei etwa 0,05 bis 0,06 und betragen in der Studie von Seemann et al. durchschnittlich 0,02 [66]. Es ist möglich, dass zufällige Schwankungen einzelner Schritte bei der Messung mit dem VICON-Motion-Capture-System aufgrund der begrenzten Gehstrecke einen größeren Einfluss auf die Variabilität nehmen [65, 79]. In der Studie von Ilg et al. absolvierten die Probanden lediglich eine Gehstrecke von 10 Metern, während in der Untersuchung von Seemann et al. ein zweiminütiger Gehversuch durchgeführt wurde und in der vorliegenden Arbeit eine Gesamtstrecke von etwa 80 Metern analysiert wurde [66, 67]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass für eine zuverlässige Beurteilung von Gangvariabilitäten eine Mindestanzahl von 400 Schritten erforderlich ist [124]. Eine höhere Anzahl an Schritten, gemessen durch tragbare Sensoren, könnte zu einer zuverlässigeren Berechnung der *Stride length CV* führen.

Weder die Bewegungsparameter noch die SARA zeigen für symptomatische Mutationsträger, die angegeben haben, dass sich ihre Gangdysfunktion im Vergleich zur Basisuntersuchung nicht verändert habe, signifikante, longitudinale Veränderungen in

Progressionsanalysen auf. In Kombination mit den Ergebnissen der Progressionsanalysen derer, die von einer Verschlechterung ihrer Gangfähigkeit berichten, könnte dies darauf hindeuten, dass Gangparameter tatsächlich die selbsteingeschätzten Änderungen der Gangdysfunktion der Betroffenen widerspiegeln. Um jedoch fundierte Schlussfolgerungen ziehen zu können, sind weiterführende Analysen mit einer größeren Stichprobe von symptomatischen Mutationsträgern, die von keiner Änderung ihrer Gangdysfunktion berichten, erforderlich.

Für Gangparameter ergeben sich in dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse für die Progressionsanalysen von präataktischen Mutationsträgern sowie für den Gruppenvergleich zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern.

Eine signifikante Gruppendifferenz für die *Coronal range of motion* bei bevorzugter Geschwindigkeit konnte hingegen in der Studie von Velázquez-Pérez et al. festgestellt werden, wobei präataktische SCA2-Mutationsträger höhere Werte aufwiesen als die Kontrollgruppe [71]. Im Gegensatz dazu konnte die Untersuchung von Shah et al. ebenfalls keinen Gruppenunterschied der *Coronal range of motion* zwischen präataktischen Probanden und Kontrollpersonen nachweisen [68]. Die Ursache für diese Diskrepanzen in den Ergebnissen, trotz gemeinsamer Nutzung von APDM-Sensoren und hinsichtlich vergleichbarer SARA-Gesamtwerte der präataktischen Probanden, bleibt unklar.

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, in der der Gang bei bevorzugter und langsamerer Geschwindigkeit untersucht wurde, beinhaltete eine Studie von Ilg et al. neben dem Gang bei präferierter Geschwindigkeit auch Aufgaben wie den Tandemgang auf dem Boden und auf der Matte [72]. In den Gruppenvergleichsanalysen zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern ergeben sich in der vorliegenden Arbeit weder für den Gang bei präferierter noch für den Gang bei langsamerer Geschwindigkeit signifikante Ergebnisse. Signifikante Differenzen zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern finden sich auch nicht in der Studie von Ilg et al. für den normalen Gang, dafür jedoch im Tandemgang auf dem Boden und auf der Matte für die Variabilität der Schrittlänge und der Schrittzkluszeit [72]. Es lässt sich daher vermuten, dass koordinativ anspruchsvollere Aufgaben für präataktische Mutationsträger eher zu signifikanten Ergebnissen führen könnten. Ein weiterer Grund für ausbleibende

signifikante Ergebnisse in Gruppenvergleichs- und Progressionsanalysen für den Gang präataktischer Mutationsträger könnte die unzureichende Dauer der Aufnahmen sein. Messungen im Alltag der Probanden, etwa während Spaziergängen von 30 bis 60 Minuten, könnten möglicherweise tiefere Einblicke in die Unterschiede zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern ermöglichen [82-84]. Subtile Veränderungen und Variationen, die in kürzeren Testphasen möglicherweise übersehen werden, könnten in einem natürlichen Umfeld, außerhalb der klinischen Testsituation, realitätsnaher erfasst werden.

Tendenziell scheinen Parameter des Gangs mit präferierter Geschwindigkeit in Querschnittsanalysen dieser Arbeit größere Effektstärken aufzuweisen als diese des Gangs mit langsamerer Geschwindigkeit. Der Gang mit langsamerer Geschwindigkeit scheint allerdings relevant für Progressionsanalysen zu sein.

Ergebnisse des Gangs mit bevorzugter Geschwindigkeit zeigen bei Gruppenvergleichsanalysen überraschenderweise größere Effektstärken an als diese des Gangs mit langsamerer Geschwindigkeit, obwohl der ataktische Gang bei reduzierter Geschwindigkeit in vorherigen Studien eine Zunahme der Variabilität zeigte [98, 99]. Werte der *Stride length CV* sollen bei präferierter Geschwindigkeit am niedrigsten sein [98]. Tatsächlich sind die arithmetischen Mittelwerte der *Stride length CV* in dieser Arbeit bei präferierter Geschwindigkeit geringer als bei langsamerer Geschwindigkeit. Außerdem zeigen sich in der Korrelationsanalyse mit der SARA für Mutationsträger größere Effektstärken bei langsamerer Geschwindigkeit als bei präferierter Geschwindigkeit. Eine mögliche Erklärung dafür, dass der Gang bei langsamerer Geschwindigkeit in Gruppenvergleichsanalysen nicht die erwarteten größeren Effektstärken aufweist, könnte darin liegen, dass Gangvariabilitäten von Kontrollpersonen bei langsamerer Geschwindigkeit möglicherweise ungefähr im gleichen Maße zunehmen wie diese von Mutationsträgern.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die *Lateral step deviation*, die *Lateral step deviation normalized* und die *Stride length CV* beider Gangmodalitäten sowie die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit die Schwere der ataktischen Symptomatik widerspiegeln und zwischen Kontrollpersonen und Mutationsträgern unterscheiden (Abbildung 27). Die *Lateral step deviation* und die *Lateral step deviation*

*normalized* weisen die größten Effektstärken für diese Analysen auf. Die *Lateral step deviation*, die *Lateral step deviation normalized* sowie die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit spiegeln die Selbsteinschätzung bezüglich der Gleichgewichtsfähigkeit gemäß der ABC-Skala wider, stehen in Assoziation mit einem erhöhten Sturzrisiko und zeigen Veränderungen in Progressionsanalysen von symptomatischen Probanden, die angeben, dass sich ihre Gangdysfunktion verschlechtert hat (Abbildung 27). Für Progressionsanalysen von Mutationsträgern relevant ist die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit. Zudem zeigen die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit und die *Coronal range of motion* die größten Effektstärken, wobei diese Parameter in Querschnittsanalysen dieser Arbeit keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen (Abbildung 27). Die *Lateral step deviation normalized* zeigt in dieser Arbeit sowohl in Querschnittsanalysen als auch in der Progressionsanalyse signifikante Ergebnisse auf, unterscheidet jedoch nicht zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Probanden und stellt keine longitudinalen Veränderungen für präataktische Mutationsträger dar (Abbildung 27). Dies sollte in zukünftigen Studien, die sich auf einen spezifischen Subtyp konzentrieren, koordinativ anspruchsvollere Gangaufgaben einbeziehen und Gangaufnahmen im Alltag einfließen lassen, weiter untersucht werden.

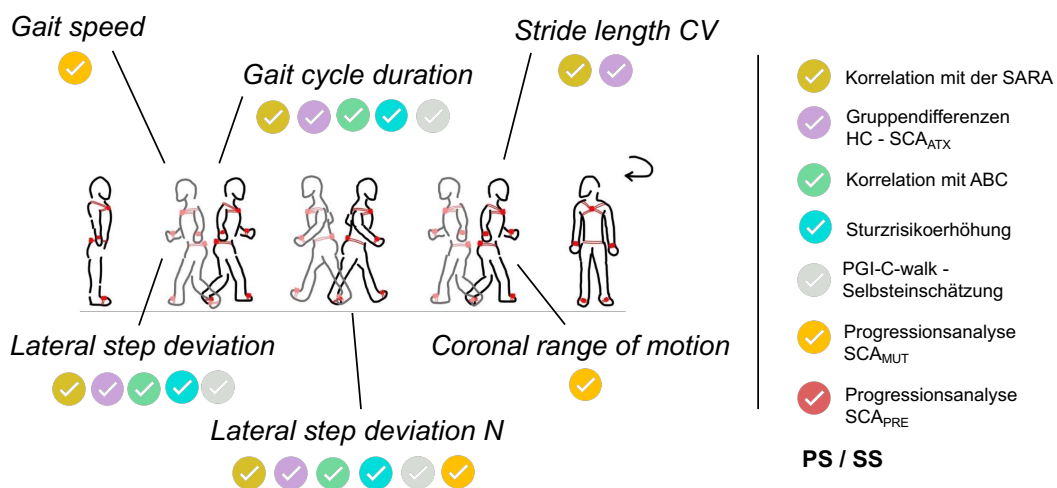


Abbildung 27: Zusammenfassende Darstellung der erfüllten Anforderungen getesteter Gangparameter. Eigene Darstellung.

Abkürzungen: HC = Kontrollpersonen, SCA<sub>PRE</sub> = präataktische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>ATX</sub> = symptomatische SCA-Mutationsträger, SCA<sub>MUT</sub> = Gesamtheit der SCA-Mutationsträger, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, N = normalized, CV = Variationskoeffizient, SARA = Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, ABC = Activities-specific Balance Confidence, PGI-C-walk = Patient's Global Impression of Change-walk

### 4.1.3 Gang und Stand im Vergleich

In der Durchführung der Bewegungsmessungen bei Personen mit spinocerebellärer Ataxie zeigen sich Unterschiede zwischen Stand- und Ganganalysen, die sowohl die benötigten Utensilien als auch die Umgebungsbedingungen betreffen.

Standmessungen dauerten in der Regel jeweils etwa 30 Sekunden, erfordern nur einen tragbaren Sensor und können in einer vergleichsweise kleineren und leichter zu kontrollierenden Umgebung durchgeführt werden. Der Bedarf an lediglich einer kleinen stabilen, festen Fläche minimiert die Wahrscheinlichkeit von Umgebungsstörungen und könnte dadurch konsistentere Ergebnisse liefern. Ein weiterer Vorteil ist, dass während der Durchführung von Standmessungen einfacher Hilfestellungen geleistet werden können. Die schnellere Durchführung und der geringere Zeit- und Raumaufwand könnten Vorteile für medizinische Einrichtungen bieten, die über begrenzten Raum und begrenzte Zeit verfügen. Außerdem bieten Standanalysen den Vorteil, eine konsistente Basis für den Vergleich von Standparametern zu gewährleisten, wenn diese in unterschiedlichen Umweltbedingungen bewertet werden.

Im Gegensatz dazu bedingt die Durchführung einer Ganganalyse das Vorhandensein von drei Sensoren sowie die Gewährleistung eines störungsfreien und größeren Umfelds für den freien Gangvorgang. Die Messungen erstrecken sich über einen etwas längeren Zeitraum von mehreren Minuten. Verschiedene Umgebungsfaktoren, wie unregelmäßige Oberflächen oder Hindernisse, könnten die Reliabilität der Ergebnisse beeinträchtigen, was einer präziseren Kontrolle der Testumgebung bedarf. Andererseits ermöglichen Gangmessungen eine realistischere Erfassung des Gangverhaltens in alltäglichen Situationen, jenseits der klinischen, oft begrenzten Umgebung.

Die Vergleichbarkeit zwischen den Standparametern des Rombergstands mit geschlossenen Augen und den Gangparametern symptomatischer Probanden könnte durch den höheren Schwierigkeitsgrad der Standaufgabe eingeschränkt sein. Für die jeweiligen Modalitäten liegen unterschiedlich stark symptomatische Probandengruppen vor, wodurch die Aussagekraft des Vergleichs potenziell beeinträchtigt wird. Während 25 bzw. 26 symptomatische Probanden mit einem SARA-Score von durchschnittlich 10 (arithmetischer Mittelwert) die Gangaufgaben absolvierten, führten 27 symptomatische Betroffene mit ähnlichem arithmetischem Mittelwert des SARA-Scores den

Rombergstand mit offenen Augen durch. Demgegenüber konnten lediglich 17 Betroffene im symptomatischen Stadium den Rombergstand mit geschlossenen Augen ausführen, wobei ihr durchschnittlicher SARA-Score mit 7,8 (arithmetischer Mittelwert) geringer ausfiel. Daher werden im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der Analysen im Rombergstand mit offenen Augen betrachtet, um einen adäquaten Vergleich zu den Ergebnissen der Analysen in den Gangaufgaben zu ermöglichen.

In Gruppenvergleichsanalysen zeigen lediglich Standparameter signifikante Unterschiede für präataktische Mutationsträger im Vergleich zu Kontrollprobanden, während signifikante Ergebnisse für Gangparameter ausbleiben. Bei Betrachtung der Gesamtheit der Mutationsträger zeigt der Großteil der Standparameter numerisch größere Effektstärken als die Gangparameter auf. Werden lediglich die Standparameter des Rombergstands mit offenen Augen betrachtet, zeigen diese in der Gruppenanalyse zwischen Kontrollpersonen und symptomatischen Mutationsträgern numerisch vergleichbar große Effektstärken wie die Gangparameter bei präferierter Geschwindigkeit.

Korrelationsanalysen dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die Schwere der Symptomatik sich durch die Gangparameter tendenziell besser widerspiegeln als durch die Standparameter für die Gesamtheit der Mutationsträger sowie für ausschließlich symptomatische Mutationsträger. Dies wird durch den Vergleich der numerischen Differenzen der Effektstärken deutlich. So weist die *Lateral step deviation normalized* bei bevorzugter Geschwindigkeit ( $\rho = 0,81$ ) eine numerisch größere Effektstärke in der Korrelationsanalyse mit der SARA als die *Path length* ( $\rho = 0,71$ ) oder die *Jerk* ( $\rho = 0,71$ ) im Stand mit offenen Augen für die Gesamtheit der Mutationsträger auf. Für ausschließlich symptomatische Mutationsträger weist die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit ( $\rho = 0,84$ ) eine numerisch größere Effektstärke als die *Sway area* im Stand mit offenen Augen ( $\rho = 0,69$ ) auf.

Der Vergleich zwischen Stand und Gang hinsichtlich der Selbsteinschätzung bezüglich der Gleichgewichtsfähigkeit könnte in seiner Aussagekraft eingeschränkt sein, da die ABC-Skala das Gleichgewicht in 16 alltäglichen Situationen bewertet, wobei die Gangfähigkeit hierbei stärker gewichtet wird. Von diesen Situationen entfallen acht auf den Gang und drei auf den Stand, während fünf keiner spezifischen Modalität eindeutig

zugeordnet werden können. Die Korrelationsanalysen zwischen den Bewegungsparametern und der ABC-Skala sowie der Vergleich der numerischen Differenzen der Effektstärken weisen darauf hin, dass Gangparameter die Selbsteinschätzung der Gleichgewichtsfähigkeit der Mutationsträger tendenziell besser widerspiegeln als Standparameter. Die *Lateral step deviation* und die *Lateral step deviation normalized* weisen in der Korrelationsanalyse mit der ABC-Skala numerisch größere Effektstärken auf als die signifikanten Standparameter. Grund hierfür könnte sein, dass die meisten Betroffenen ihre Symptomatik zuerst im Gang bemerken und dass der ataktische Gang die Lebensqualität am stärksten beeinflusst, sodass sich dies stärker in der Selbsteinschätzung bezüglich der Krankheitsschwere und -veränderung widerspiegeln könnte [2, 33-35, 101]. In der Studie von Lowit et al. wurden Probleme mit dem Gang als größerer negativer Einfluss auf die Lebensqualität beschrieben als Probleme mit dem Stand, obwohl die meisten Probanden Beeinträchtigungen in beiden Modalitäten erlebten (Abbildung 28) [2].

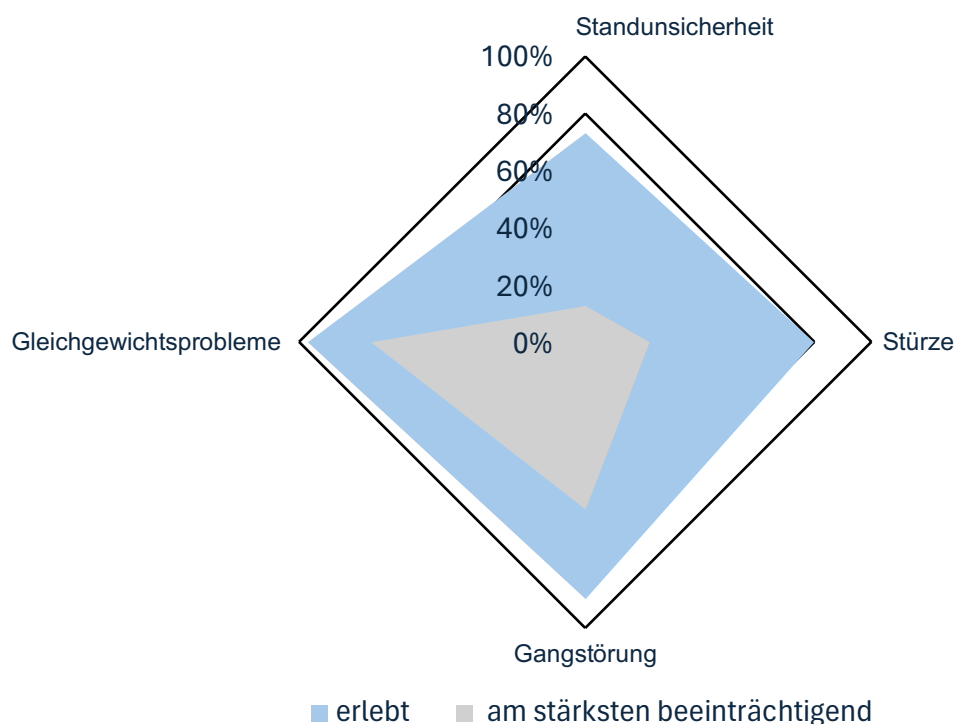


Abbildung 28: Einfluss von Gesundheitsproblemen auf die Lebensqualität. Daten der Arbeit von Lowit et al. [2]: Auszug von vier Beeinträchtigungen mit Angaben von Erfahrung dieser (blau) sowie den drei am stärksten beeinträchtigenden Symptomen (grau), Angaben von 366 ataktischen Personen. Eigene Darstellung.

In Bezug auf das Sturzrisiko erscheinen Gangparameter in der Gesamtschau in der Gruppenvergleichsanalyse zwischen symptomatischen Mutationsträgern mit und ohne Stürzen hinsichtlich der numerischen Differenzen der Effektstärken tendenziell relevanter als Standparameter. So ist die Effektstärke der *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit ( $r = 0,68$ ) im Gruppenvergleich numerisch größer als diese der *Sway area* im Stand mit offenen Augen ( $r = 0,59$ ).

In Progressionsanalysen dieser Arbeit zeigen Gangparameter im Vergleich zu Standparametern konsequent signifikante Ergebnisse für die Gesamtheit der Mutationsträger und für ausschließlich symptomatische Mutationsträger auf. Für präataktische Mutationsträger ergeben sich keine aussagekräftigen Ergebnisse in dieser Arbeit, während eine Studie mit Hilfe einer Kraftmessplatte für diese Kohorte bereits longitudinal Änderungen im Stand mit geschlossenen Augen nach zwei Jahren nachweisen konnte [118]. Es ist denkbar, dass der Unterschied in den Messintervallen einen entscheidenden Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse hat. Während in dieser Arbeit ein Messintervall von einem Jahr gewählt wurde, könnte die längere Beobachtungsdauer von zwei Jahren in der Studie von Nanetti et al. kumulative Veränderungen der Standstabilität aufgedeckt haben, die in einem kürzeren Zeitraum möglicherweise nicht erkennbar wären. Es finden sich keine Studien, die signifikante longitudinale Änderungen präataktischer Probanden im Gang nachweisen konnten, lediglich für eine Gruppe in der frühen Phase des Krankheitsverlaufs [66].

Eine sensitive Erfassung der Krankheitsprogression und eine Widerspiegelung der Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich der Krankheitsschwere und -veränderung sind für zukünftige Therapiestudien relevant, was Gangparameter im Vergleich zu Standparametern in dieser Arbeit als bessere Verlaufsmarker erscheinen lässt. Standparameter im Rombergstand könnten in der präataktischen Phase womöglich empfindlicher auf Veränderungen reagieren als Gangparameter. Im Gegensatz dazu zeigen Gangparameter möglicherweise erst ab Symptombeginn signifikante Änderungen, die dafür besser die Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit sowie die Progression der Symptomatik widerspiegeln könnten.

#### 4.1.4 Die Beziehung zwischen Gang- und Standparametern

Die motorische Kontrolle von Bewegung und Haltung ist ein komplexes Zusammenspiel von neuronalen Schaltkreisen und muskulären Aktivitäten [125]. Die statische Balance betrifft die posturale Kontrolle in Ruhestellung, insbesondere während des Stehens, während die dynamische Balance den Körperschwerpunkt bei Lageveränderungen während des Gehens kontinuierlich stabilisiert, da dieser sich dabei wiederholt außerhalb der Unterstützungsfläche befindet [126, 127]. Die Korrelation verschiedener Gang- und Standparameter kann Einblicke in die spezifischeren Charakteristika der Balance bei spinozerebellärer Ataxie liefern.

Für die Gesamtheit der Mutationsträger liegt ein starker Zusammenhang zwischen der *Lateral step deviation* bzw. der *Lateral step deviation normalized* und den Standparametern *Sway area*, *Path length* und *Jerk* im Rombergstand mit offenen Augen vor. Im Gegensatz dazu zeigt die *Stride length CV* lediglich eine mittelstarke Korrelation mit diesen Standparametern auf. Daraus folgt, dass das Schwanken im Rombergstand mit offenen Augen für die Gesamtheit der Mutationsträger weitaus stärker mit dem Ausmaß der seitlichen Schrittabweichung als mit der Variabilität der Doppelschrittlänge zusammenhängt.

Bei Betrachtung von ausschließlich symptomatischen Mutationsträgern zeichnen sich Korrelationen der *Lateral step deviation* sowie der *Lateral step deviation normalized* mit genannten Standparametern im Rombergstand mit offenen Augen mit großen Effektstärken ab, während signifikante Ergebnisse für die Korrelation dieser Standparameter mit der *Stride length CV* ausbleiben. Somit hängt das Schwanken im Rombergstand mit offenen Augen für symptomatische Mutationsträger stark mit dem Ausmaß der seitlichen Schrittabweichung, jedoch nicht mit der Variabilität der Doppelschrittlänge zusammen.

Die weitaus größeren Effektstärken zeichnen sich für die *Sway area* im Vergleich zu der *Path length* und der *Jerk* in der Korrelation mit der *Lateral step deviation* und *Lateral step deviation normalized* ab. Das Ausmaß der seitlichen Schrittabweichung hängt demnach stärker mit dem Schwankungsbereich in der Koronar- und Sagittalebene als mit der Unregelmäßigkeit und Beschleunigung der Schwankungen im Rombergstand zusammen.

In der Studie von Ilg et al. wurde vermutet, dass die *Lateral step deviation* wohl im Vergleich zur *Stride length CV* eine andere, eher bedingungsunabhängige Ataxiekomponente der räumlich-zeitlichen Variabilität erfassen würde [84]. Möglicherweise spiegelt die *Lateral step deviation* eher die Balance während der Standphase wider. Im Gegensatz dazu könnte die *Stride length CV* die dynamischere Komponente der Bewegungsinstabilität abbilden, weswegen sie bei langsamerer Geschwindigkeit zunimmt und abhängig von Umgebungsfaktoren sein könnte.

Eine Studie mit Probanden mit zerebellärer Schädigung identifizierte solche, die ausschließlich vermehrt Probleme im Gleichgewicht aufwiesen, andere, die vermehrt Schwierigkeiten in der zielgerichteten, visuell gesteuerten Bein Koordination zeigten sowie solche, die beide Problematiken aufwiesen [59]. Es wurde festgestellt, dass Probanden mit Gleichgewichtsproblemen im Vergleich zu den beiden weiteren Gruppen eine größere Variabilität der Doppelschrittlänge zeigten [59]. So könnte es ebenfalls individuelle Unterschiede in der Ausprägung von Gangcharakteristika oder Kompensationsmechanismen hinsichtlich der *Stride length CV* und der *Lateral step deviation* bzw. *Lateral step deviation normalized* geben.

Zukünftige Studien sollten die Schwankungen in Form der *Sway area* in der Koronar- und Sagittalebene separat analysieren, um zu überprüfen, ob es Probanden gibt, die vermehrt zur Seite schwanken und zusätzlich eine höhere *Lateral step deviation* aufweisen, sowie solche, die verstärkt nach vorne und hinten schwanken und zudem eine höhere *Stride length CV* zeigen. Die Klärung dieser Fragen könnte zur Optimierung von Rehabilitationsprogrammen beitragen und ermöglichen, die Übungsstrategien gezielt auf die jeweilige Achse der Instabilität auszurichten, die den größeren Verbesserungsbedarf aufweist.

Erkannt wurde in dieser Arbeit außerdem ein mittelstarker Zusammenhang zwischen den Differenzen der Basis- und Folgeuntersuchung der *Sway area* im Rombergstand mit offenen Augen und den Differenzen der *Lateral step deviation* bei präferierter Geschwindigkeit für Mutationsträger. Dies deutet darauf hin, dass Veränderungen des Ausmaßes der seitlichen Schrittabweichung innerhalb eines Jahres mit entsprechenden Veränderungen des Schwankungsbereichs im Rombergstand mit offenen Augen einhergehen könnten.

Die Abbildung 23 liefert Hinweise darauf, dass die Differenzwerte der objektiv erhobenen Bewegungsparameter der Basis- und Folgeuntersuchung, gemessen mittels tragbarer Sensoren, stärker mit der subjektiven Selbsteinschätzung der Betroffenen hinsichtlich der Progression ihrer Gangdysfunktion zusammenhängen als mit den an den jeweiligen Untersuchungstagen zugewiesenen SARAPG-Werten. Dies deutet darauf hin, dass objektiv gemessene Bewegungsparameter die wahrgenommene Veränderung der Gangdysfunktion von Betroffenen widerspiegeln sowie empfindlicher Veränderungen der Gang- und Ständdysfunktionen über einen Zeitraum von einem Jahr aufzeigen können als die klinisch ermittelten SARAPG-Werte.

Es sind weitere Studien zur vertiefenden Untersuchung des Zusammenhangs der Gang- und Standcharakteristika mittels tragbarer Sensoren von Probanden mit spinocerebellärer Ataxie erforderlich.

## 4.2 Limitationen

Trotz der neuen Erkenntnisse dieser Arbeit sind mehrere Einschränkungen zu berücksichtigen, welche die Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse potenziell einschränken könnten.

Im Gegensatz zu subjektiven klinischen Skalen, die oft von der Erfahrung des Bewertenden abhängen, agieren Bewegungssensoren als objektive Messinstrumente [78]. Sie sind weniger anfällig für Variabilitäten, die durch unterschiedliche Untersuchende entstehen. Dennoch könnte die jährliche Bewegungsmessung der Probanden durch unterschiedliche Studierende zu Variabilitäten in der Durchführung und Bewertung führen, was im Vergleich zu einer potenziell stabileren und konsistenteren Messung eine Limitation darstellt. Unterschiede in Beschreibungen und Erklärungen der Gang- und Standaufgaben, der Genauigkeit der Messdurchführung sowie der Beurteilung und Entscheidung über die Wiederholung oder Verwerfung von Messdaten sind mögliche Quellen solcher Variabilitäten.

Eine Teilmenge der Analysen dieser Arbeit könnte aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs eingeschränkt aussagekräftig sein, da eine kleine Stichprobe die statistische Power reduziert. Im Rahmen der PGI-C-walk-Abfrage haben lediglich vier symptomatische Probanden angegeben, dass sich ihr Gang seit der Basisuntersuchung nicht verschlechtert habe. Die Sturzanamnese wurde von nur vierzehn symptomatischen

Mutationsträgern erhoben. Zudem konnten lediglich dreizehn symptomatische Probanden den Rombergstand mit geschlossenen Augen durchführen, wodurch es zu Subanalysen mit nur drei bis zwölf Probanden kam. Dies könnte die Erkennung signifikanter Effekte erschweren oder die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Zudem besteht die Möglichkeit, dass zufällige Schwankungen die Resultate verzerren, was zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit führen könnte. Größere Stichproben könnten womöglich aussagekräftigere Ergebnisse mit größeren Effektstärken liefern. Zukünftige Studien sollten für genannte Untersuchungen mehr symptomatische Probanden einbeziehen, um aussagekräftigere Ergebnisse der Querschnitts- und Längsschnittanalysen zu erhalten.

Es gibt Hinweise darauf, dass für eine zuverlässige Einschätzung von Variabilitäten eine Mindestanzahl von 400 Schritten erforderlich ist, während der Durchschnitt der Schritte in dieser Arbeit bei etwa 100 Schritten im Gang mit präferierter Geschwindigkeit und etwa 120 Schritten im Gang mit langsamerer Geschwindigkeit liegt [124]. Auch weitere Studien deuten darauf hin, dass für eine präzise Einschätzung von Gangvariabilitäten eine größere Schrittzahl erforderlich ist, als üblicherweise in der wissenschaftlichen Forschung verwendet wird [128, 129]. Eine Verlängerung der Strecke könnte demnach potenziell aussagekräftigere Ergebnisse für die *Stride length CV* liefern.

In Zukunft könnte eine Erhöhung des koordinativen Schweregrads der Testaufgaben im Hinblick auf Analysen der Parameter von ausschließlich präataktischen Mutationsträgern eine sinnvolle Herangehensweise sein. So zeigte die Studie von Ilg et al., dass Mutationsträger mit einem  $SARA_{PG}$  von 0 im Vergleich zu Kontrollpersonen Unterschiede in Parametern des Rombergstands mit geschlossenen Augen auf einer Matte sowie im Tandemgang sowohl auf dem Boden als auch auf der Matte aufwiesen [72].

In Studien, die longitudinale Änderungen von Standparametern oder Gruppenunterschiede im Vergleich zu Kontrollpersonen feststellten, lag der Fokus auf präataktischen Mutationsträgern innerhalb eines definierten Zeitraums vor dem voraussichtlichen Beginn der Symptome [118, 119]. Betroffene wurden untersucht, die weniger als sieben bzw. weniger als sechs Jahre vor dem erwarteten Symptombeginn standen [118, 119]. Des Weiteren war ein Anstieg der Effektstärken mit zunehmender zeitlicher Annäherung an den Symptombeginn zu beobachten [119]. Die in dieser Arbeit

betrachteten präataktischen Mutationsträger befanden sich im Durchschnitt zehn Jahre vor dem geschätzten Beginn ihrer Symptomatik. In zukünftigen Analysen könnte es zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen, wenn Werte präataktischer Mutationsträger analysiert werden, die sich in unmittelbarer Nähe zum erwarteten Auftreten der Symptomatik befinden.

Außerdem sollten sich zukünftige Studien, wenn möglich, auf einen genetischen Subtyp konzentrieren. Die Betrachtung verschiedener genetischer Subtypen der spinocerebellären Ataxie in dieser Arbeit könnte zu einer höheren Variabilität der Ergebnisse führen, da unterschiedliche Subtypen, aufgrund der unterschiedlichen Pathomechanismen, möglicherweise verschiedene Stand- und Gangcharakteristika aufweisen könnten [20, 26].

Darüber hinaus wird der Vergleich der beiden Modalitäten hinsichtlich der Selbsteinschätzung durch die PGI-C-walk- und ABC-Skalen eingeschränkt. Die ABC-Skala umfasst die Bewertung des Gleichgewichts in 16 alltäglichen Situationen, wobei der Schwerpunkt mit acht Gang-bezogenen Items, drei Stand-bezogenen Items und fünf unspezifischen Items auf dem Gang liegt (siehe Anhang 9.3) [105]. Die PGI-C-walk-Abfrage bezieht sich ausschließlich auf den Gang (siehe Anhang 9.4). Für einen aussagekräftigeren Vergleich zwischen Gang und Standparametern in Bezug auf die Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit wäre eine ausgewogene Erfassung beider Modalitäten wünschenswert. Eine zusätzliche PGI-C-stance-Abfrage oder der Ausgleich des Verhältnisses der Gang- und Standabfragen innerhalb der ABC-Skala könnten einen faireren Vergleich zwischen Gang- und Standparametern ermöglichen.

Eine weitere Limitation stellt die fehlende Darstellung des Zustands von Probanden im Sinne einer möglichen Beeinflussung der ataktischen Symptomatik durch Stress, Müdigkeit oder Aufregung dar. Manche Probanden wohnten in der Nähe oder übernachteten in einem Hotel, während andere Probanden eine längere Reise hinter sich hatten, unter Zeitdruck standen oder an mehreren Studien an einem Tag teilnahmen. Besonders präataktische Mutationsträger im symptomfreien Intervall, die nicht um ihre Mutation wissen, erleben die Beeinträchtigungen ihres betroffenen Elternteils jahrelang mit und kennen ihre Wahrscheinlichkeit, ebenfalls erkranken zu können. Die Teilnahme

an der Studie könnte Ängste und Sorgen hervorbringen. Genannte Zustände könnten sich in der Symptomatik widerspiegeln und eine schlüssige Progressionsanalyse erschweren. Um dieser Einschränkung entgegenzuwirken, könnten Messungen im Alltag mit tragbaren Sensoren hilfreich sein, da sie eine Messung unter realen, alltäglichen Bedingungen ermöglichen und somit die Aussagekraft der klinischen Momentaufnahme in einer kontrollierten Umgebung erweitern [82-84]. Ergänzend dazu könnten Fragebögen zur aktuellen mentalen und körperlichen Verfassung wertvolle Informationen über ihren aktuellen Zustand liefern.

Hinsichtlich der Progressionsanalysen wäre es von Vorteil zu untersuchen, ob während der Studie Physiotherapie in Anspruch genommen wurde oder ob das Gleichgewicht anderweitig trainiert wurde. Diese Überlegung basiert auf der Erkenntnis, dass das Training von koordinativen Fähigkeiten sowie physiotherapeutische Strategien zu einer Verbesserung ataktischer Symptome führt und somit die Progressionsanalyse beeinflussen könnte [73, 74, 130]. In einer Studie von Gorcenco et al. erhielten immerhin über die Hälfte aller teilnehmenden Ataxie-Betroffenen Physiotherapie [33]. Zukünftig könnte eine Subanalyse für diejenigen durchgeführt werden, die weder Physiotherapie in Anspruch nehmen, noch ihr Gleichgewicht anderweitig trainieren, um aussagekräftigere Ergebnisse im Langzeitverlauf zu erzielen.

### 4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Gangparameter *Lateral step deviation*, *Lateral step deviation normalized* sowie die *Gait cycle duration* bei bevorzugter Geschwindigkeit erweisen sich als sensitive Marker für SCA-assoziierte Dysfunktionen, korrelieren mit dem Schweregrad der Symptomatik und sind sowohl für Mutationsträger als auch für symptomatische Mutationsträger bedeutsam. Die *Lateral step deviation* und die *Lateral step deviation normalized* zeigen in diesen Analysen die größten Effektstärken. Darüber hinaus könnten diese Parameter mit einem erhöhten Sturzrisiko bei symptomatischen Individuen assoziiert sein und deren subjektiv wahrgenommene Progression der Gangdysfunktion reflektieren. Für diese Kohorten zeigen zudem die *Gait speed*, die *Coronal range of motion* sowie die *Lateral step deviation normalized* bei reduzierter Gehgeschwindigkeit signifikante longitudinale Ergebnisse. Die *Gait speed* bei präferierter Geschwindigkeit besitzt in longitudinalen Analysen für Mutationsträger konsequent größere Effektstärken als die SARA.

Die *Lateral step deviation normalized*, gemessen mittels tragbarer Sensoren im Gang mit präferierter und langsamerer Geschwindigkeit, weist als einziger Parameter in der vorliegenden Arbeit sowohl in den Querschnittsanalysen als auch in den Progressionsanalysen signifikante Ergebnisse für SCA-Mutationsträger auf und sollte Verwendung in bevorstehenden Therapiestudien mit Möglichkeit zur Ganganalyse finden [11, 131, 132]. Seemann et al. stellten bereits mittels APDM-Sensoren eine Verringerung der *Lateral step deviation*, die stark mit der *Lateral step deviation normalized* korreliert, bei einem SCA27B-Mutationsträger unter Einnahme eines Medikaments fest, was mit einer Verbesserung der selbsteingeschätzten Krankheitsschwere gemäß der *Patient's Global Impression of Disease Severity* (PGI-S)-Angaben einherging [76].

Hingegen konnten für präataktische Mutationsträger, entgegen der ursprünglichen Erwartungen, weder in Querschnittsanalysen noch in Progressionsanalysen Veränderungen der untersuchten Gangparameter nachgewiesen werden.

Die Hypothese, dass Gangparameter bei langsamerer Geschwindigkeit aufgrund der erhöhten Variabilität eine größere Effektstärke besitzen als bei präferierter Geschwindigkeit, lässt sich nicht bestätigen.

Die Standparameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* erweisen sich als sensitive Indikatoren für SCA-assoziierte Dysfunktionen, korrelieren mit dem Schweregrad der Symptomatik und sind sowohl für SCA-Mutationsträger als auch für symptomatische Mutationsträger von Bedeutung. Die *Sway area* im Stand mit offenen Augen könnte mit einem erhöhten Sturzrisiko symptomatischer Probanden assoziiert sein.

In der vorliegenden Arbeit differenzieren die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Mean velocity* zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern in jeweils einer spezifischen Standmodalität. Basierend auf Ergebnissen dieser Arbeit ist die Analyse der *Sway area* im Rombergstand als empfehlenswert für Standmessungen anzusehen.

Entgegen den Erwartungen zeigen Ergebnisse der Analysen im Rombergstand mit offenen Augen größere Effektstärken als im Rombergstand mit geschlossenen Augen, vermutlich weil stärker betroffene Probanden den Test mit geschlossenen Augen nicht ausführen können und daher von der Analyse ausgeschlossen werden. Dennoch sollte der Stand mit geschlossenen Augen in den Bewegungsmessungen von präataktischen Mutationsträgern Verwendung finden.

Gangparameter scheinen bedeutsamer für Mutationsträger zu sein und ermöglichen eine präzisere Darstellung der Schwere der Symptomatik sowie der Progression der Dysfunktionen ab Symptombeginn im Vergleich zu Standparametern. Standparameter im Stand mit geschlossenen Augen könnten hingegen sensitivere Ergebnisse für präataktische Mutationsträger liefern. Zudem ist die Entscheidung hinsichtlich der Studienplanung ressourcenabhängig. Die Standanalyse benötigt weniger Platz, weniger Utensilien, weniger Zeit und könnte womöglich in einer breiteren Palette von Studien Anwendung finden im Vergleich zur Ganganalyse. Die Ganganalyse hingegen ermöglicht jedoch Messungen im Alltag und erfasst das Gangverhalten außerhalb der klinisch begrenzten Umgebung.

Hohe Werte der *Lateral step deviation* sowie der *Lateral step deviation normalized* im Gang sind mit hohen Werten der *Sway area* im Rombergstand assoziiert. Veränderungen der *Lateral step deviation* und der *Lateral step deviation normalized* innerhalb eines Jahres lassen womöglich auf Veränderungen der *Sway area* im Rombergstand für Mutationsträger schließen. Die Differenzwerte dieser objektiv gemessenen Parameter im Vergleich zum Vorjahr hängen möglicherweise stärker mit der subjektiven Selbsteinschätzung der Betroffenen bezüglich der Progression ihrer Gangdysfunktion zusammen als mit den Differenzwerten der  $SARA_{PG}$ .

Weitere Studien sind erforderlich, um fundierte Schlussfolgerungen ziehen zu können, wobei die Erhebung von Bewegungsparametern im Alltag die Aussagen der klinischen Momentaufnahme ergänzen könnten und Analysen unter alltäglichen Bedingungen mit längerer Dauer und Strecke ermöglichen. Zudem sollte, wenn möglich, der Fokus auf einen spezifischen genetischen Subtyp gelegt werden. Anspruchsvollere Aufgaben, wie beispielsweise der Tandemstand und Tandemgang auf Matten, sollten für präataktische Probanden integriert werden. Ebenso sollte berücksichtigt werden, ob die Probanden Physiotherapie in Anspruch genommen oder ihre Koordination anderweitig trainiert haben, da solche Faktoren die Progressionsanalysen beeinflussen könnten.

## 5. Zusammenfassung

Klinische Skalen wie die *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA), die bisher vorwiegend zur Bewertung der hereditären spinocerebellären Ataxie (SCA) eingesetzt wurden, zeigen insbesondere in den frühen Krankheitsstadien eine begrenzte Sensitivität. Für Therapiestudien besteht ein zunehmendes Interesse an Verlaufsmarkern, die eine präzisere Einschätzung der Krankheitsprogression ermöglichen. Der Einsatz tragbarer Sensoren eröffnet die Möglichkeit einer detaillierteren Erhebung motorischer Funktionen. Es fehlt an Forschung zur Abstimmung der aus diesen Analysen resultierenden Bewegungsparameter mit der subjektiven Einschätzung der Betroffenen hinsichtlich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit und Krankheitsprogression sowie zur Überlegenheit spezifischer Bewegungsmodalitäten.

Diese Arbeit untersucht, ob Bewegungsparameter tragbarer Sensoren die Symptomschwere und Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich ihrer Krankheitsschwere und -veränderung abbilden und die Krankheitsprogression präziser als die SARA erfassen. Zudem erfolgt ein Vergleich zwischen Stand- und Gangparametern.

An den Bewegungsmessungen nahmen 43 SCA-Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2, SCA3 oder SCA6, davon 15 im präataktischen und 28 im symptomatischen Stadium, sowie 44 Kontrollprobanden teil. Die Bewegungsparameter basieren auf Daten tragbarer Sensoren, die während Gangmessungen bei präferierter und langsamerer Geschwindigkeit sowie während Messungen des Rombergstands mit offenen und geschlossenen Augen erfasst wurden.

Die Gangparameter *Lateral step deviation*, *Lateral step deviation normalized* sowie die *Gait cycle duration* bei präferierter Geschwindigkeit sind sensitiv für die SCA-Dysfunktionen, korrelieren mit der Schwere der Symptomatik und sind relevant für Mutationsträger. Zudem könnten diese Parameter mit einem höheren Sturzrisiko für symptomatische Probanden einhergehen und spiegeln ihre selbsteingeschätzte Progression der Gangdysfunktion wider. Für Mutationsträger weisen außerdem die *Gait speed*, die *Coronal range of motion* sowie die *Lateral step deviation normalized* bei langsamerer Geschwindigkeit im Vergleich zur Basisuntersuchung signifikante Veränderungen auf. Die *Lateral step deviation normalized* zeigt als einziger Parameter

sowohl in Querschnitts- als auch in Progressionsanalysen für Mutationsträger signifikante Ergebnisse.

Für präataktische Mutationsträger wurden keine signifikanten Ergebnisse in Querschnitts- und Progressionsanalysen bezüglich der Gangparameter festgestellt.

Messungen im Alltag und die Integration von koordinativ anspruchsvolleren Aufgaben, wie dem Tandemgang auf verschiedenen Untergründen, könnten zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen.

Die Standparameter *Sway area*, *Path length* und *Jerk* sind sensitiv gegenüber SCA-Dysfunktionen, korrelieren mit dem Schweregrad der Symptomatik und sind bedeutsam für die SCA-Mutationsträger. Die *Sway area* im Stand mit offenen Augen könnte mit einem erhöhten Sturzrisiko symptomatischer Probanden zusammenhängen.

Zwischen Kontrollpersonen und präataktischen Mutationsträgern differenzieren in dieser Arbeit die Parameter *Sway area*, *Path length* und *Mean velocity* in jeweils einer Standmodalität. Im Rahmen der Progressionsanalysen für präataktische Mutationsträger im Stand wurden hingegen keine signifikanten Veränderungen festgestellt, die auf eine Zunahme der posturalen Schwankung im Vergleich zum Vorjahr hinweisen.

Zukünftige Studien sollten präataktische Probanden in einem spezifischen Zeitraum untersuchen, der näher am erwarteten Beginn der Symptomatik liegt, und zudem für alle Mutationsträger Informationen zu koordinationsfördernden Sportarten und Physiotherapie in den Progressionsanalysen berücksichtigen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. APDM. *Mobility Lab - Whitepaper*. retrieved September 25, 2023; Available from: <https://www.apdm.com/wp-content/uploads/2015/05/02-Mobility-Lab-Whitepaper.pdf>.
2. Lowit, A., et al., *Symptom burden of people with progressive ataxia, and its wider impact on their friends and relatives: a cross-sectional study [version 2; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]*. Health Open Research, 2023. **3**(28). doi: 10.12688/amrcopenres.13036.1
3. APDM, Inc., *Mobility Lab*. Copyright 2017. Version 2.
4. Klucken, J., et al., *"Wearables" in der Behandlung neurologischer Erkrankungen - wo stehen wir heute?* Nervenarzt, 2019. **90**(8): p. 787-795. doi: 10.1007/s00115-019-0753-z
5. Mancini, M. and Horak, F.B., *The relevance of clinical balance assessment tools to differentiate balance deficits*. Eur J Phys Rehabil Med, 2010. **46**(2): p. 239-48.
6. Mermelstein, S., Barbosa, P., and Kaski, D., *Neurological gait assessment*. Pract Neurol, 2024. **24**(1): p. 11-21. doi: 10.1136/pn-2023-003917
7. Sander, K., et al., *Instrumentelle Gang- und Bewegungsanalyse bei muskuloskelettalen Erkrankungen*. Orthopade, 2012. **41**(10): p. 802-19. doi: 10.1007/s00132-012-1947-2
8. Picerno, P., et al., *Wearable inertial sensors for human movement analysis: a five-year update*. Expert Rev Med Devices, 2021. **18**(sup1): p. 79-94. doi: 10.1080/17434440.2021.1988849
9. Schöls, L. and Synofzik, M., *Genetische Diagnostik zerebellärer Ataxien*. Nervenheilkunde, 2023. **42**: p. 66-72.
10. Klockgether, T., et al., *Paving the Way Toward Meaningful Trials in Ataxias: An Ataxia Global Initiative Perspective*. Mov Disord, 2022. **37**(6): p. 1125-1130. doi: 10.1002/mds.29032
11. Klockgether, T., *Gentherapie für Ataxien*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2023. **91**(4): p. 147-152. doi: 10.1055/a-2015-3305
12. Schöls, L., et al., *Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis*. Lancet Neurol, 2004. **3**(5): p. 291-304. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
13. Ruano, L., et al., *The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies*. Neuroepidemiology, 2014. **42**(3): p. 174-83. doi: 10.1159/000358801
14. Klockgether, T., Mariotti, C., and Paulson, H.L., *Spinocerebellar ataxia*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 24. doi: 10.1038/s41572-019-0074-3
15. De Mattei, F., et al., *Epidemiology of Spinocerebellar Ataxias in Europe*. Cerebellum, 2023. doi: 10.1007/s12311-023-01600-x

16. Hengel, H., et al., *As Frequent as Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: SCA27B in a Large German Autosomal Dominant Ataxia Cohort*. *Mov Disord*, 2023. **38**(8): p. 1557-1558. doi: 10.1002/mds.29559
17. Tezenas du Montcel, S., et al., *Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes*. *Brain*, 2014. **137**(Pt 9): p. 2444-55. doi: 10.1093/brain/awu174
18. Diallo, A., et al., *Prediction of Survival With Long-Term Disease Progression in Most Common Spinocerebellar Ataxia*. *Mov Disord*, 2019. **34**(8): p. 1220-1227. doi: 10.1002/mds.27739
19. Abou Chaar, W., et al., *Clinical, Radiological and Pathological Features of a Large American Cohort of Spinocerebellar Ataxia (SCA27B)*. *Ann Neurol*, 2024. **96**(6): p. 1092-1103. doi: 10.1002/ana.27060
20. Seidel, K., et al., *Brain pathology of spinocerebellar ataxias*. *Acta Neuropathol*, 2012. **124**(1): p. 1-21. doi: 10.1007/s00401-012-1000-x
21. Ashizawa, T., et al., *Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study*. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. **8**: p. 177. doi: 10.1186/1750-1172-8-177
22. Diallo, A., et al., *Natural history of most common spinocerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis*. *J Neurol*, 2021. **268**(8): p. 2749-2756. doi: 10.1007/s00415-020-09815-2
23. Jacobi, H., et al., *Disease progression of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6 before and after ataxia onset*. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023. **10**(10): p. 1833-1843. doi: 10.1002/acn3.51875
24. Monin, M.L., et al., *Survival and severity in dominant cerebellar ataxias*. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015. **2**(2): p. 202-7. doi: 10.1002/acn3.156
25. Schöls, L., Synofzik, M., and Riess, O., *Hereditäre Ataxien*. *Medizinische Genetik*, 2013. **25**: p. 235-248.
26. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms*. *Neurology*, 2008. **71**(13): p. 982-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72
27. Maas, R.P., et al., *The preclinical stage of spinocerebellar ataxias*. *Neurology*, 2015. **85**(1): p. 96-103. doi: 10.1212/WNL.0000000000001711
28. Lo, R.Y., et al., *Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **22**: p. 87-92. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.021
29. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia*. *Mov Disord*, 2011. **26**(5): p. 870-6. doi: 10.1002/mds.23698
30. Weber, N., et al., *Factors Influencing Health-Related Quality of Life of Patients with Spinocerebellar Ataxia*. *The Cerebellum*, 2024. doi: 10.1007/s12311-024-01657-2

31. Bolzan, G., et al., *Quality of Life since Pre-Ataxic Phases of Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado–Joseph Disease*. *The Cerebellum*, 2022. **21**(2): p. 297-305. doi: 10.1007/s12311-021-01299-8
32. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Self-rated health status in spinocerebellar ataxia--results from a European multicenter study*. *Mov Disord*, 2010. **25**(5): p. 587-95. doi: 10.1002/mds.22740
33. Gorcenco, S., Karremo, C., and Puschmann, A., *Patients' Perspective in Hereditary Ataxia*. *Cerebellum*, 2024. **23**(1): p. 82-91. doi: 10.1007/s12311-022-01505-1
34. D'Ambrosio, R., et al., *Disability and quality of life in hereditary ataxias: a self-administered postal questionnaire*. *Int Disabil Stud*, 1987. **9**(1): p. 10-4. doi: 10.3109/02599148709166219
35. Rosen, A., et al. *The Voice of the Patient: Living with Polglutamine Spinocerebellar Ataxias (SCA) and Dentatorubal-Pallidoluysion Atrophy (DRPLA)*. Minneapolis, MN: National Ataxia Foundation 2021.
36. Santos, L.R., et al., *Quality of life in individuals with spinocerebellar ataxia type 10: a preliminary study*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018. **76**(8): p. 527-533. doi: 10.1590/0004-282X20180077
37. Fonteyn, E.M., et al., *Falls in spinocerebellar ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study*. *Cerebellum*, 2010. **9**(2): p. 232-9. doi: 10.1007/s12311-010-0155-z
38. van de Warrenburg, B.P.C., et al., *Falls in degenerative cerebellar ataxias*. *Mov Disord*, 2005. **20**(4): p. 497-500. doi: 10.1002/mds.20375
39. Pozzo, T., Ouamer, M., and Gentil, C., *Simulating mechanical consequences of voluntary movement upon whole-body equilibrium: the arm-raising paradigm revisited*. *Biol Cybern*, 2001. **85**(1): p. 39-49. doi: 10.1007/PL00007995
40. Sainburg, R.L., Ghez, C., and Kalakanis, D., *Intersegmental dynamics are controlled by sequential anticipatory, error correction, and postural mechanisms*. *J Neurophysiol*, 1999. **81**(3): p. 1045-56. doi: 10.1152/jn.1999.81.3.1045
41. Bhushan, N. and Shadmehr, R., *Computational nature of human adaptive control during learning of reaching movements in force fields*. *Biol Cybern*, 1999. **81**(1): p. 39-60. doi: 10.1007/s004220050543
42. Ito, M., *The modifiable neuronal network of the cerebellum*. *Jpn J Physiol*, 1984. **34**(5): p. 781-92. doi: 10.2170/jjphysiol.34.781
43. Kawato, M. and Gomi, H., *A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning*. *Biol Cybern*, 1992. **68**(2): p. 95-103. doi: 10.1007/BF00201431
44. Morton, S.M. and Bastian, A.J., *Mechanisms of cerebellar gait ataxia*. *Cerebellum*, 2007. **6**(1): p. 79-86. doi: 10.1080/14734220601187741

45. Asaka, T. and Wang, Y., *Feedforward postural muscle modes and multi-mode coordination in mild cerebellar ataxia*. Exp Brain Res, 2011. **210**(1): p. 153-63. doi: 10.1007/s00221-011-2613-3
46. Sanguineti, V., et al., *Cerebellar ataxia: quantitative assessment and cybernetic interpretation*. Hum Mov Sci, 2003. **22**(2): p. 189-205. doi: 10.1016/s0167-9457(02)00159-8
47. Horak, F.B. and Diener, H.C., *Cerebellar control of postural scaling and central set in stance*. J Neurophysiol, 1994. **72**(2): p. 479-93. doi: 10.1152/jn.1994.72.2.479
48. Morton, S.M. and Bastian, A.J., *Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking*. J Neurosci, 2006. **26**(36): p. 9107-16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2622-06.2006
49. Timmann, D. and Horak, F.B., *Perturbed step initiation in cerebellar subjects: 2. Modification of anticipatory postural adjustments*. Exp Brain Res, 2001. **141**(1): p. 110-20. doi: 10.1007/s002210100858
50. Zhou, H., et al., *Assessment of gait and balance impairment in people with spinocerebellar ataxia using wearable sensors*. Neurol Sci, 2022. **43**(4): p. 2589-2599. doi: 10.1007/s10072-021-05657-6
51. Shah, V.V., et al., *Digital Measures of Postural Sway Quantify Balance Deficits in Spinocerebellar Ataxia*. Mov Disord, 2024. doi: 10.1002/mds.29742
52. Smith Fine, A., et al., *Wearable sensors detect impaired gait and coordination in LBSL during remote assessments*. Ann Clin Transl Neurol, 2022. **9**(4): p. 468-477. doi: 10.1002/acn3.51509
53. Küng, U.M., et al., *Postural instability in cerebellar ataxia: correlations of knee, arm and trunk movements to center of mass velocity*. Neuroscience, 2009. **159**(1): p. 390-404. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.11.050
54. Van de Warrenburg, B.P., et al., *Trunk sway in patients with spinocerebellar ataxia*. Mov Disord, 2005. **20**(8): p. 1006-13. doi: 10.1002/mds.20486
55. Winter, D.A., *The Biomechanics and Motor Control of Human Gait: Normal, Elderly and Pathological*. 1991: University of Waterloo Press.
56. Serrao, M., et al., *Gait pattern in inherited cerebellar ataxias*. Cerebellum, 2012. **11**(1): p. 194-211. doi: 10.1007/s12311-011-0296-8
57. Palliyath, S., et al., *Gait in patients with cerebellar ataxia*. Mov Disord, 1998. **13**(6): p. 958-64. doi: 10.1002/mds.870130616
58. Stolze, H., et al., *Typical features of cerebellar ataxic gait*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(3): p. 310-2. doi: 10.1136/jnnp.73.3.310
59. Morton, S.M. and Bastian, A.J., *Relative contributions of balance and voluntary leg-coordination deficits to cerebellar gait ataxia*. J Neurophysiol, 2003. **89**(4): p. 1844-56. doi: 10.1152/jn.00787.2002

60. Matsuo, Y., et al., *Intralimb and Interlimb Incoordination: Comparative Study between Patients with Parkinsonism and with Cerebellar Ataxia*. J Jpn Phys Ther Assoc, 2005. **8**(1): p. 47-52. doi: 10.1298/jjpta.8.47
61. Ilg, W., et al., *Specific influences of cerebellar dysfunctions on gait*. Brain, 2007. **130**(Pt 3): p. 786-98. doi: 10.1093/brain/awl376
62. Caliandro, P., et al., *Trunk-lower limb coordination pattern during gait in patients with ataxia*. Gait Posture, 2017. **57**: p. 252-257. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.06.267
63. Chini, G., et al., *Local Stability of the Trunk in Patients with Degenerative Cerebellar Ataxia During Walking*. Cerebellum, 2017. **16**(1): p. 26-33. doi: 10.1007/s12311-016-0760-6
64. Buckley, E., Mazzà, C., and McNeill, A., *A systematic review of the gait characteristics associated with Cerebellar Ataxia*. Gait Posture, 2018. **60**: p. 154-163. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.11.024
65. Ilg, W., et al., *Quantitative Gait and Balance Outcomes for Ataxia Trials: Consensus Recommendations by the Ataxia Global Initiative Working Group on Digital-Motor Biomarkers*. Cerebellum, 2023. doi: 10.1007/s12311-023-01625-2
66. Seemann, J., et al., *Digital Gait Measures Capture 1-Year Progression in Early-Stage Spinocerebellar Ataxia Type 2*. Mov Disord, 2024. doi: 10.1002/mds.29757
67. Ilg, W., et al., *Digital Gait Biomarkers Allow to Capture 1-Year Longitudinal Change in Spinocerebellar Ataxia Type 3*. Mov Disord, 2022. **37**(11): p. 2295-2301. doi: 10.1002/mds.29206
68. Shah, V.V., et al., *Gait Variability in Spinocerebellar Ataxia Assessed Using Wearable Inertial Sensors*. Mov Disord, 2021. **36**(12): p. 2922-2931. doi: 10.1002/mds.28740
69. Rochester, L., et al., *Gait impairment precedes clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 6*. Mov Disord, 2014. **29**(2): p. 252-5. doi: 10.1002/mds.25706
70. Matsushima, A., et al., *Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer*. J Neuroeng Rehabil, 2017. **14**(1): p. 37. doi: 10.1186/s12984-017-0249-7
71. Velázquez-Pérez, L., et al., *Prodromal Spinocerebellar Ataxia Type 2 Subjects Have Quantifiable Gait and Postural Sway Deficits*. Mov Disord, 2021. **36**(2): p. 471-480. doi: 10.1002/mds.28343
72. Ilg, W., et al., *Individual changes in preclinical spinocerebellar ataxia identified via increased motor complexity*. Mov Disord, 2016. **31**(12): p. 1891-1900. doi: 10.1002/mds.26835
73. Ilg, W., et al., *Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia*. Neurology, 2012. **79**(20): p. 2056-60. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749e67

74. Ilg, W., et al., *Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease*. *Neurology*, 2009. **73**(22): p. 1823-30. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c33adf
75. Schniepp, R., et al., *4-Aminopyridine improves gait variability in cerebellar ataxia due to CACNA 1A mutation*. *J Neurol*, 2011. **258**(9): p. 1708-11. doi: 10.1007/s00415-011-5987-z
76. Seemann, J., et al., *4-Aminopyridine improves real-life gait performance in SCA27B on a single-subject level: a prospective n-of-1 treatment experience*. *J Neurol*, 2023. **270**(11): p. 5629-5634. doi: 10.1007/s00415-023-11868-y
77. Thierfelder, A., et al., *Real-Life Turning Movements Capture Subtle Longitudinal and Preataxic Changes in Cerebellar Ataxia*. *Mov Disord*, 2022. **37**(5): p. 1047-1058. doi: 10.1002/mds.28930
78. Muro-de-la-Herran, A., Garcia-Zapirain, B., and Mendez-Zorrilla, A., *Gait analysis methods: an overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications*. *Sensors (Basel)*, 2014. **14**(2): p. 3362-94. doi: 10.3390/s140203362
79. Buckley, C., et al., *The Role of Movement Analysis in Diagnosing and Monitoring Neurodegenerative Conditions: Insights from Gait and Postural Control*. *Brain Sci*, 2019. **9**(2). doi: 10.3390/brainsci9020034
80. Lee, K.D. and Park, H.S., *Real-Time Motion Analysis System Using Low-Cost Web Cameras and Wearable Skin Markers*. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021. **9**: p. 790764. doi: 10.3389/fbioe.2021.790764
81. Furlong, L.M., et al., *Changes in inertial parameters of the lower limb during the impact phase of dynamic tasks*. *J Biomech*, 2020. **99**: p. 109488. doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.109488
82. Shah, V.V., et al., *Quantity and quality of gait and turning in people with multiple sclerosis, Parkinson's disease and matched controls during daily living*. *J Neurol*, 2020. **267**(4): p. 1188-1196. doi: 10.1007/s00415-020-09696-5
83. Shah, V.V., et al., *Digital Biomarkers of Mobility in Parkinson's Disease During Daily Living*. *J Parkinsons Dis*, 2020. **10**(3): p. 1099-1111. doi: 10.3233/JPD-201914
84. Ilg, W., et al., *Real-life gait assessment in degenerative cerebellar ataxia: Toward ecologically valid biomarkers*. *Neurology*, 2020. **95**(9): p. e1199-e1210. doi: 10.1212/WNL.0000000000010176
85. Mancini, M. and Horak, F.B., *Potential of APDM mobility lab for the monitoring of the progression of Parkinson's disease*. *Expert Rev Med Devices*, 2016. **13**(5): p. 455-62. doi: 10.1586/17434440.2016.1153421
86. Morris, R., et al., *Validity of Mobility Lab (version 2) for gait assessment in young adults, older adults and Parkinson's disease*. *Physiol Meas*, 2019. **40**(9): p. 095003. doi: 10.1088/1361-6579/ab4023

87. Mancini, M., et al., *Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors*. J Bioeng Biomed Sci, 2011. Suppl 1: p. 007. doi: 10.4172/2155-9538.S1-007
88. Washabaugh, E.P., et al., *Validity and repeatability of inertial measurement units for measuring gait parameters*. Gait Posture, 2017. **55**: p. 87-93. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.04.013
89. Moe-Nilssen, R., *Test-retest reliability of trunk accelerometry during standing and walking*. Arch Phys Med Rehabil, 1998. **79**(11): p. 1377-85. doi: 10.1016/s0003-9993(98)90231-3
90. Kobsar, D., et al., *Validity and reliability of wearable inertial sensors in healthy adult walking: a systematic review and meta-analysis*. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2020. **17**(1): p. 62. doi: 10.1186/s12984-020-00685-3
91. Donath, L., et al., *Mobile inertial sensor based gait analysis: Validity and reliability of spatiotemporal gait characteristics in healthy seniors*. Gait Posture, 2016. **49**: p. 371-374. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.07.269
92. D'Abreu, A., et al., *Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients*. Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(1): p. 2-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.012
93. Rodríguez-Díaz, J.C., et al., *Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial*. Mov Disord, 2018. **33**(9): p. 1481-1487. doi: 10.1002/mds.27437
94. Ristori, G., et al., *Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial*. Neurology, 2010. **74**(10): p. 839-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31e23
95. Romano, S., et al., *Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 2015. **14**(10): p. 985-91. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00201-X
96. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
97. Träschütz, A., et al., *Responsiveness of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia and Natural History in 884 Recessive and Early Onset Ataxia Patients*. Ann Neurol, 2023. **94**(3): p. 470-485. doi: 10.1002/ana.26712
98. Wuehr, M., et al., *Speed-dependent temporospatial gait variability and long-range correlations in cerebellar ataxia*. Gait Posture, 2013. **37**(2): p. 214-8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.07.003
99. Schniepp, R., et al., *Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure*. Mov Disord, 2012. **27**(1): p. 125-31. doi: 10.1002/mds.23978

100. Zhang, Q., et al., *Clinical Recognition of Sensory Ataxia and Cerebellar Ataxia*. Front Hum Neurosci, 2021. **15**: p. 639871. doi: 10.3389/fnhum.2021.639871
101. Globas, C., et al., *Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2232-8. doi: 10.1002/mds.22288
102. Tezenas du Montcel, S., et al., *Prediction of the age at onset in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6*. J Med Genet, 2014. **51**(7): p. 479-86. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102200
103. Weyer, A., et al., *Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients*. Mov Disord, 2007. **22**(11): p. 1633-7. doi: 10.1002/mds.21544
104. Yabe, I., et al., *Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA)*. J Neurol Sci, 2008. **266**(1-2): p. 164-6. doi: 10.1016/j.jns.2007.09.021
105. Powell, L.E. and Myers, A.M., *The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1995. **50a**(1): p. M28-34. doi: 10.1093/gerona/50a.1.m28
106. Subramony, S.H., et al., *Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale*. Neurology, 2005. **64**(7): p. 1261-2. doi: 10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79
107. Reetz, K., et al., *Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study*. Lancet Neurol, 2016. **15**(13): p. 1346-1354. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30287-3
108. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients*. Neurology, 2010. **74**(8): p. 678-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d1a6c9
109. Lanska, D.J., *The Romberg sign and early instruments for measuring postural sway*. Semin Neurol, 2002. **22**(4): p. 409-18. doi: 10.1055/s-2002-36763
110. Rogers, J.H., *Romberg and his test*. J Laryngol Otol, 1980. **94**(12): p. 1401-4. doi: 10.1017/s002221510009023x
111. Galvão, A.F., et al., *Body sway and movement strategies for control of postural stability in people with spinocerebellar ataxia type 3: A cross-sectional study*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2022. **97**: p. 105711. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2022.105711
112. Voss, S., et al., *Normative database of spatiotemporal gait parameters using inertial sensors in typically developing children and young adults*. Gait Posture, 2020. **80**: p. 206-213. doi: 10.1016/j.gaitpost.2020.05.010
113. Osoba, M.Y., et al., *Balance and gait in the elderly: A contemporary review*. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2019. **4**(1): p. 143-153. doi: 10.1002/lio2.252

114. Fonteyn, E.M., et al., *Prospective analysis of falls in dominant ataxias*. Eur Neurol, 2013. **69**(1): p. 53-7. doi: 10.1159/000342907
115. Schniepp, R., et al., *Increased gait variability is associated with the history of falls in patients with cerebellar ataxia*. J Neurol, 2014. **261**(1): p. 213-23. doi: 10.1007/s00415-013-7189-3
116. Schniepp, R., et al., *The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia*. J Neurol, 2016. **263**(7): p. 1409-17. doi: 10.1007/s00415-016-8142-z
117. Mitoma, H., et al., *Consensus Paper. Cerebellar Reserve: From Cerebellar Physiology to Cerebellar Disorders*. Cerebellum, 2020. **19**(1): p. 131-153. doi: 10.1007/s12311-019-01091-9
118. Nanetti, L., et al., *Stance instability in preclinical SCA1 mutation carriers: A 4-year prospective posturography study*. Gait Posture, 2017. **57**: p. 11-14. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.05.007
119. Sobanska, A., et al., *Quantitative Evaluation of Stance as a Sensitive Biomarker of Postural Ataxia Development in Preclinical SCA1 Mutation Carriers*. Cerebellum, 2024. doi: 10.1007/s12311-024-01679-w
120. Barbuto, S., et al., *Phase I randomized single-blinded controlled study investigating the potential benefit of aerobic exercise in degenerative cerebellar disease*. Clin Rehabil, 2020. **34**(5): p. 584-594. doi: 10.1177/0269215520905073
121. Barbuto, S., et al., *Home Aerobic Training for Cerebellar Degenerative Diseases: a Randomized Controlled Trial*. Cerebellum, 2023. **22**(2): p. 272-281. doi: 10.1007/s12311-022-01394-4
122. Fiori, L., et al., *Impairment of Global Lower Limb Muscle Coactivation During Walking in Cerebellar Ataxias*. Cerebellum, 2020. **19**(4): p. 583-596. doi: 10.1007/s12311-020-01142-6
123. Schmitz-Hübsch, T., et al., *Accuracy and repeatability of two methods of gait analysis - GaitRite™ und Mobility Lab™ - in subjects with cerebellar ataxia*. Gait Posture, 2016. **48**: p. 194-201. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.05.014
124. Owings, T.M. and Grabiner, M.D., *Measuring step kinematic variability on an instrumented treadmill: how many steps are enough?* J Biomech, 2003. **36**(8): p. 1215-8. doi: 10.1016/s0021-9290(03)00108-8
125. Ivanenko, Y. and Gurfinkel, V.S., *Human Postural Control*. Front Neurosci, 2018. **12**: p. 171. doi: 10.3389/fnins.2018.00171
126. Horak, F.B., *Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?* Age Ageing, 2006. **35 Suppl 2**: p. ii7-ii11. doi: 10.1093/ageing/afl077
127. Winter, D.A., Patla, A.E., and Frank, J.S., *Assessment of balance control in humans*. Med Prog Technol, 1990. **16**(1-2): p. 31-51.

128. Riva, F., Bisi, M.C. and Stagni, R., *Gait variability and stability measures: minimum number of strides and within-session reliability*. *Comput Biol Med*, 2014. **50**: p. 9-13. doi: 10.1016/j.combiomed.2014.04.001
129. Hollman, J.H., et al., *Number of strides required for reliable measurements of pace, rhythm and variability parameters of gait during normal and dual task walking in older individuals*. *Gait Posture*, 2010. **32**(1): p. 23-8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2010.02.017
130. Matsugi, A., et al., *Effects of physiotherapy on degenerative cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis*. *Front Neurol*, 2024. **15**: p. 1491142. doi: 10.3389/fneur.2024.1491142
131. Vázquez-Mojena, Y., et al., *Gene Therapy for Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias: Advances, Challenges, and Perspectives*. *Mov Disord*, 2021. **36**(12): p. 2731-2744. doi: 10.1002/mds.28819
132. Ashizawa, T., Öz, G., and Paulson, H.L., *Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development*. *Nat Rev Neurol*, 2018. **14**(10): p. 590-605. doi: 10.1038/s41582-018-0051-6

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Sensorbasierte Gang- und Standparameter bei spinocerebellärer Ataxie: Verlaufsmarker für Interventionsstudien“ selbstständig und ohne unzulässige Unterstützung Dritter angefertigt habe. Jegliche in dieser Arbeit verwendeten Quellen und Hilfsmittel wurden ordnungsgemäß angegeben. Die zitierte Literatur ist vollständig dokumentiert.

Es wird versichert, dass keinerlei Verbindungen zu Unternehmen bestehen, deren Produkte in dieser Studie erwähnt werden, noch zu Unternehmen, die konkurrierende Produkte vertreiben.

Die Rekrutierung der Patienten wurde durch Zusammenarbeit mit der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Tübingen ermöglicht, welche durch Herrn Dr. Dr. Andreas Traschütz und Frau Dr. Zofia Fleszar betreut und von Herrn Professor Dr. Matthis Synofzik und Herrn Professor Dr. Ludger Schöls geleitet wird.

Die Studienplanung erfolgte in enger Kooperation zwischen den Ambulanzärzten und Studienassistenten des Universitätsklinikums in Tübingen sowie den Forschenden der Forschungsgruppe Giese des Center for Integrative Neuroscience (CIN), unter maßgeblicher Beteiligung des Leiters des Bewegungslabors, Herrn Dr. Winfried Ilg.

Mein Promotionsprojekt ist in eine längerfristige Längsschnittstudie eingebettet und inkludiert frühere Bewegungsmessungen, die von weiteren Doktorandinnen durchgeführt wurden. Unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. Matthis Synofzik, Herrn Dr. Winfried Ilg und Herrn Jens Seemann, führte ich die Bewegungsmessungen im Jahre 2023 durch. Mein Beitrag umfasste zudem die statistische Auswertung der Daten dieser Arbeit sowie die Interpretation ihrer Ergebnisse unter Anleitung von Herrn Dr. Winfried Ilg und Herrn Jens Seemann.

Tübingen, den 29.01.2025

## 8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei allen teilnehmenden Probanden und Probandinnen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben. Das Vertrauen, das sie mir entgegengebracht haben, schätze ich sehr. Ihre Zuverlässigkeit und Freundlichkeit haben mir die Durchführung der Untersuchungen erleichtert.

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Matthis Synofzik, dafür bedanken, dass ich meine Doktorarbeit in diesem unterstützenden Rahmen durchführen konnte. Die Umsetzung wäre nicht möglich gewesen ohne die Hilfe meiner beiden Betreuer, Dr. Winfried Ilg und Jens Seemann. Winfried war stets erreichbar, unabhängig von der Uhrzeit oder Zeitzone. Jens danke ich für sein umfassendes Engagement und seine hilfreichen Erklärungen. Ein besonderer Dank gilt der gesamten Forschungsgruppe Giese für das angenehme Arbeitsumfeld. Ich möchte zudem Doreen Müller meinen Dank für ihre organisatorischen Fähigkeiten und ihren Beitrag zu einem positiven Arbeitsumfeld aussprechen.

Schließlich möchte ich meinem Onkel, Professor Dr. Basil el Jundi, für seine wertvollen Ratschläge danken. Ebenso gebührt Dank meiner Freundin, Inés de la Fortuna Müller Garcia, für die Vermittlung von Zuversicht und für die emotionale Unterstützung.

# 9. Anhang

## 9.1 Erhebungsbogen: *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

**Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)**

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

Rater: \_\_\_\_\_ date: \_\_\_\_\_ patient: \_\_\_\_\_

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

## 9.2 Erhebungsbogen: *Activities of Daily Living*

SCA Registry pseudonym: \_\_\_\_\_ Date of visit: \_\_\_\_\_




### Walking

- normal
- mild difficulties, experiences unsteadiness
- moderate difficulties, needs little or no help
- severe gait disturbances, needs help or devices (cane, walker, Zimmer frame)
- incapable of walking even with support

### Sitting

- normal
- mild trunkal imbalance, backrest not required
- cannot sit without backrest
- capable of sitting only with considerable support (special chair, fixation)
- incapable of sitting

### Bladder function

- normal
- mild urinary retention or mild urge incontinence (< once a month)
- moderate urinary retention or moderate urge incontinence (>= once a month) or infrequent urinary incontinence (< once a week)
- frequent urinary incontinence (>= once a week)
- complete loss of bladder function, needs intermittent catheterization or permanent catheter

SCA Registry pseudonym: \_\_\_\_\_ Date of visit: \_\_\_\_\_




### ADL - Activities of Daily Living 5

### Speech

- normal
- mildly impaired, no communication problems
- moderately impaired, is asked to repeat from time to time
- heavily impaired, is frequently asked to repeat
- mostly incomprehensible

### Swallowing

- normal
- rare choking
- frequent choking
- soft food required
- feeding tube/gastrostomy

### Cutting food / Use of Cutlery

- normal
- mildly slowed and clumsy, but no assistance required
- can cut most dishes, but slowed and clumsy, some assistance required
- dishes have to be cut by caregiver, can eat slowly
- has to be fed

### Dressing

- normal
- mildly slowed and clumsy, but no assistance required
- intermittent assistance in buttoning etc.
- Alterations of the procedures: sits down for getting dressed, does not wear ties anymore, ...
- considerable assistance required, can still do some things by himself/herself
- helpless

### Personal hygiene

- normal
- mildly slowed and clumsy, but no assistance required
- assistance in showering and bathing required Or: considerably slowed, uses special auxiliary devices
- assistance in washing, brushing teeth, combing and using WC facilities required
- completely depending on help

### Falls

- none
- infrequent falls (< once a month)
- intermittent falls (> once a month)
- falls several times per week or requires devices
- not capable to walk or stand

### 9.3 Erhebungsbogen: *Activities-specific Balance Confidence*

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

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

0%	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100%	
Überhaupt nicht zuversichtlich											Absolut zuversichtlich
„Wie zuversichtlich sind Sie, dass Sie Ihr Gleichgewicht halten können bzw. nicht ins Wanken geraten, wenn Sie...“											
1. „... in der Nähe Ihrer Wohnung/Ihres Hauses draußen umher gehen?“										_____ %	
2. „... eine Treppe hinauf- und hinunter gehen?“										_____ %	
3. „... sich bücken müssen, um einen Schuh vom Boden auf zu heben?“										_____ %	
4. „... nach einer Konservendose greifen wollen, die sich auf einem Regal in Augenhöhe befindet?“										_____ %	
5. „... auf den Zehenspitzen stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen, der sich über Kopfhöhe befindet?“										_____ %	
6. „... auf einem Stuhl stehen, um nach einem Gegenstand zu greifen?“										_____ %	
7. „... den Boden wischen?“										_____ %	
8. „... nach draußen zu einem Auto gehen, dass in der Auffahrt geparkt ist?“										_____ %	
9. „... in ein Auto ein- bzw. aussteigen?“										_____ %	
10. „... vom Parkplatz/Parkhaus zu einem Kaufhaus gehen?“										_____ %	
11. „... eine Steigung hinauf oder hinunter gehen?“										_____ %	
12. „... Sie sich in einem vollen Kaufhaus fortbewegen, wo viele Menschen schnell an ihnen vorübergehen?“										_____ %	
13. „... von Personen angestoßen werden, während Sie im Kaufhaus herumgehen?“										_____ %	
14. „... auf eine Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen, während sie sich am Geländer festhalten?“										_____ %	
15. „... mit zahlreichen Einkaufstüten/Paketen auf eine Rolltreppe bzw. von einer Rolltreppe steigen ohne sich dabei am Geländer festhalten zu können?“										_____ %	
16. „... auf vereisten Gehwegen gehen?“										_____ %	

### 9.4 Erhebungsbogen: *Patient's Global Impression of Change*

#### Patient's global impression (of disease progression within the last year)

Ask patient how she/he feels the status of disease has changed throughout the last year. Then ask to specify whether walking ability, hand function and speech have changed.

- |                        |                             |                                    |                                       |
|------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Disease status:</b> | <input type="radio"/> worse | <input type="radio"/> stable/same  | <input type="radio"/> improved/better |
| <b>Walking:</b>        | <input type="radio"/> worse | <input type="radio"/> stable/same  | <input type="radio"/> improved/better |
| <b>Hand function:</b>  | <input type="radio"/> worse | <input type="radio"/> stable /same | <input type="radio"/> improved/better |
| <b>Speech:</b>         | <input type="radio"/> worse | <input type="radio"/> stable/same  | <input type="radio"/> improved/better |

## 9.5 Bewegungsprotokoll

Kennzeichnung	Aufgabe	Wiederholungen/ Dauer	Kurze Beschreibung
wa_ps	Gang, präferierte Geschwindigkeit	1x	40 m Gang mit präferiertem Gangtempo gehen, 180° Drehung ausführen, mit demselben Tempo zurückgehen
wa_ss	Gang, langsame Geschwindigkeit	1x	40 m Gang mit langsamerer Ganggeschwindigkeit gehen, 180° Drehung ausführen, mit derselben Geschwindigkeit zurückgehen
wa_tdw	Seiltänzerengang	3x	10 m Seiltänzerengang
wa_tdm	Seiltänzerengang auf Matten	3x	6 m Seiltänzerengang auf 5 cm hohen Matten
wa_tcr	Rechtsdrehungen	1x	2x T-Läufe hintereinander mit insgesamt 6 Rechtsdrehungen
wa_tcl	Linksdrehungen	1x	2x T-Läufe hintereinander mit insgesamt 6 Linksdrehungen
st_nst	natürlicher Stand	1x 30 s	hüftbreiter Stand
st_rbo	Rombergstand, offene Augen	1x 30 s	Stand mit eng und parallel aneinandergestellten Füßen und Armen nach vorne gestreckt, Handflächen nach unten, offene Augen
st_rbc	Rombergstand, geschlossene Augen	1x 30 s	Stand mit eng und parallel aneinandergestellten Füßen und Armen nach vorne gestreckt, Handflächen nach unten, geschlossene Augen
st_tdr	Tandemstand	1x 30 s	Tandemstand, rechter Fuß vor dem linken Fuß
st_tdl	Tandemstand	1x 30 s	Tandemstand, linker Fuß vor dem rechten Fuß
wa_stw	“Sit-To-Walk“	1x 5 Wiederholungen hintereinander	vom Stuhl aufstehen ohne sich abzustützen, 2-3 Schritte laufen, 180° Drehung, 2-3 Schritte laufen, auf den Stuhl setzen
ul_9hr	9-Hole-Peg-Test	2x	Nine-Hole-Peg-Test mit der rechten Hand
ul_9hl	9-Hole-Peg-Test	2x	Nine-Hole-Peg-Test mit der linken Hand
ul_fnr	Finger-Nase-Versuch	2x 30 s	Finger der rechten Hand abwechselnd zur eigenen Nase führen und zum Finger des Untersuchers, der sich in 90% Reichweite des Armes des Probanden befindet
ul_fnl	Finger-Nase-Versuch	2x 30 s	Finger der linken Hand abwechselnd zur eigenen Nase führen und zum Finger des Untersuchers, der sich in 90% Reichweite des Armes des Probanden befindet
wa_os	“Outside-Walk“	8-10 min	begleiteter Spaziergang innerhalb und außerhalb des Klinikgeländes inkl. Treppensteigen, Erhöhungen laufen, eigenständiges Tür öffnen

## 9.6 Gruppenvergleichsanalyse: Kontrollpersonen und präataktische Mutationsträger

Tabelle 21: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U zwischen Kontrollpersonen (HC) und präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>) für Gangparameter.

	Mann-Whitney-U		HC	SCA <sub>PRE</sub>
	p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
<i>Gait speed [m/s]</i>	0,57	0,07	1,32 ± 0,12	1,35 ± 0,09
<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,26	0,15	0,019 ± 0,01	0,017 ± 0,01
P <i>Stride length CV</i>	0,26	0,15	0,027 ± 0,01	0,03 ± 0,02
S <i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,79	0,03	2,81 ± 0,82	2,85 ± 0,89
<i>Lateral step deviation N</i>	0,94	0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,21	0,16	9,69 ± 2,89	10,77 ± 2,99
<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,19	0,17	0,039 ± 0,02	0,03 ± 0,01
S <i>Stride length CV</i>	0,45	0,10	0,043 ± 0,02	0,039 ± 0,01
S <i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,70	0,05	2,92 ± 1,05	2,84 ± 1,16
<i>Lateral step deviation N</i>	0,59	0,07	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01
<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,57	0,07	8,12 ± 2,61	8,88 ± 3,08

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

## 9.7 Sturzereignisse symptomatischer Mutationsträger

Tabelle 22: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für Standparameter von symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>), gruppiert nach Sturzanamnese.

SCA <sub>ATX</sub>	Mann-Whitney-U		keine Stürze	Stürze
	p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	1,00	0,00	0,53 ± 0,46	0,46 ± 0,23
R <i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	1,00	0,00	45,11 ± 38,03	32,15 ± 5,51
B <i>Mean velocity [m/s]</i>	0,56	0,26	0,30 ± 0,11	0,24 ± 0,03
C <i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	1,00	0,00	60,19 ± 71,09	33,56 ± 13,93
<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	1,00	0,00	1,32 ± 0,29	1,33 ± 0,16
<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,56	0,26	1,54 ± 0,04	1,47 ± 0,12
			n = 3	n = 2

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl

## 9.8 Subjektiv wahrgenommene Progression der Gangdysfunktion symptomatischer Mutationsträger

Tabelle 23: Gruppenvergleichsanalyse nach Mann-Whitney-U für die Differenzwerte zwischen Basis- und Folgeuntersuchung der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und der Bewegungsparameter von symptomatischen Mutationsträgern ( $SCA_{ATX}$ ), gruppiert nach selbsteingeschätzter Progression der Gangdysfunktion (PGI-C-walk).

$SCA_{ATX}$	Mann-Whitney-U		PGI-C-walk		
			keine Veränderung	Verschlechterung	
			$M \pm SD$	$M \pm SD$	
	p	r			
$\Delta$ SARA	0,83	0,05	$0,87 \pm 1,89$	$1,06 \pm 1,89$	
$\Delta$ SARAp <sub>g</sub>	0,69	0,09	$0,67 \pm 1,53$	$0,75 \pm 0,50$	
RBO	$\Delta$ Sway area [ $m^2/s^4$ ]	0,12	0,36	$-0,06 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,14$
	$\Delta$ Path length [ $m/s^2$ ]	0,50	0,15	$0,35 \pm 6,04$	$6,53 \pm 19,17$
	$\Delta$ Mean velocity [ $m/s$ ]	0,18	0,31	$-0,05 \pm 0,08$	$0,01 \pm 0,13$
	$\Delta$ Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,91	0,03	$3,50 \pm 8,80$	$17,4 \pm 98,75$
	$\Delta$ Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	1,00	0,00	$0,07 \pm 0,44$	$0,09 \pm 0,37$
	$\Delta$ Ellipse rotation [ $^\circ$ ]	0,74	0,08	$-0,1 \pm 0,21$	$0,12 \pm 0,82$
RBC	$\Delta$ Sway area [ $m^2/s^4$ ]	0,12	0,52	$0,15 \pm 0,08$	$-0,04 \pm 0,23$
	$\Delta$ Path length [ $m/s^2$ ]	0,80	0,09	$6,04 \pm 12,16$	$5,38 \pm 15,28$
	$\Delta$ Mean velocity [ $m/s$ ]	0,20	0,43	$0,20 \pm 0,24$	$-0,02 \pm 0,10$
	$\Delta$ Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,80	0,09	$17,29 \pm 17,94$	$8,70 \pm 22,64$
	$\Delta$ Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	0,44	0,26	$0,09 \pm 0,28$	$0,19 \pm 0,27$
	$\Delta$ Ellipse rotation [ $^\circ$ ]	0,80	0,09	$-0,25 \pm 0,74$	$-0,29 \pm 0,38$
SS	$\Delta$ Gait cycle duration [ $s$ ]	0,62	0,13	$-0,01 \pm 0,02$	$0,003 \pm 0,01$
	$\Delta$ Stride length CV	0,69	0,10	$-0,01 \pm 0,04$	$0,01 \pm 0,02$
	$\Delta$ Lateral step deviation [ $cm$ ]	0,42	0,21	$0,66 \pm 1,40$	$0,30 \pm 0,78$
	$\Delta$ Lateral step deviation N	0,69	0,10	$0,01 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$
	$\Delta$ Coronal range of motion [ $^\circ$ ]	0,32	0,26	$-0,87 \pm 1,26$	$-2,06 \pm 1,87$

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinozerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung

## 9.9 Korrelationsanalysen zwischen Stand- und Gangparametern

Tabelle 24: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der Differenzwerte von Gang- und Standparametern der Gesamtheit der Mutationsträger ( $SCA_{MUT}$ ) und symptomatischer Mutationsträger ( $SCA_{ATX}$ ).

Spearman-Rho		$SCA_{MUT}$					
		$\Delta$ Stride length CV		$\Delta$ Lateral step deviation		$\Delta$ Lateral step deviation N	
		p	q	p	q	p	q
RBO	$\Delta$ Sway area	0,98	-0,003	<b>0,01*</b>	<b>0,40</b>	0,11	0,26
	$\Delta$ Path length	0,40	0,14	0,13	0,24	0,49	0,11
	$\Delta$ Jerk	0,29	0,17	0,34	0,16	0,93	0,01
RBC	$\Delta$ Sway area	0,37	-0,18	0,35	-0,19	0,43	-0,16
	$\Delta$ Path length	0,52	-0,13	0,82	-0,04	0,91	-0,02
	$\Delta$ Jerk	0,43	-0,16	0,66	-0,09	0,76	-0,06
Spearman-Rho		SS					
		$\Delta$ Stride length CV		$\Delta$ Lateral step deviation		$\Delta$ Lateral step deviation N	
		p	q	p	q	p	q
RBO	$\Delta$ Sway area	0,45	-0,13	0,28	0,18	0,84	0,03
	$\Delta$ Path length	0,53	0,11	0,55	0,10	0,86	-0,03
	$\Delta$ Jerk	0,31	0,17	0,97	0,01	0,42	-0,14
RBC	$\Delta$ Sway area	0,26	-0,23	0,06	0,37	0,18	0,27
	$\Delta$ Path length	0,53	-0,13	0,33	0,20	0,47	0,15
	$\Delta$ Jerk	0,73	-0,07	0,43	0,16	0,62	0,10
Spearman-Rho		$SCA_{ATX}$					
		$\Delta$ Stride length CV		$\Delta$ Lateral step deviation		$\Delta$ Lateral step deviation N	
		p	q	p	q	p	q
RBO	$\Delta$ Sway area	0,94	-0,02	<b>0,03*</b>	<b>0,44</b>	0,21	0,26
	$\Delta$ Path length	0,48	0,15	0,24	0,25	0,73	0,07
	$\Delta$ Jerk	0,44	0,16	0,52	0,14	0,82	-0,05
RBC	$\Delta$ Sway area	0,57	-0,18	0,06	-0,57	0,05	-0,57
	$\Delta$ Path length	0,24	-0,36	0,75	-0,10	0,71	-0,12
	$\Delta$ Jerk	0,53	-0,2	0,30	-0,33	0,28	-0,34
Spearman-Rho		SS					
		$\Delta$ Stride length CV		$\Delta$ Lateral step deviation		$\Delta$ Lateral step deviation N	
		p	q	p	q	p	q
RBO	$\Delta$ Sway area	0,97	-0,01	0,53	0,14	0,92	0,02
	$\Delta$ Path length	0,43	0,17	0,69	-0,09	0,35	-0,21
	$\Delta$ Jerk	0,33	0,21	0,47	-0,16	0,15	-0,31
RBC	$\Delta$ Sway area	0,90	-0,04	0,43	-0,25	0,14	-0,45
	$\Delta$ Path length	0,66	0,14	0,93	-0,03	0,51	-0,21
	$\Delta$ Jerk	0,38	0,28	0,81	-0,08	0,44	-0,24

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, q = Spearman's Rho, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized

## 9.10 Progressionsanalysen für präataktische Mutationsträger

Tabelle 25: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von präataktischen Mutationsträgern (SCA<sub>PRE</sub>).

SCA <sub>PRE</sub>	Wilcoxon		BL	FU	
	p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
SARA	0,76	0,08	0,83 ± 0,84	0,83 ± 1,05	
R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,12	0,40	0,09 ± 0,07	0,06 ± 0,04
	Path length [m/s <sup>2</sup> ]	<b>0,006*</b>	<b>0,70</b>	10,94 ± 4,27	8,32 ± 2,72
	Mean velocity [m/s]	0,23	0,31	0,22 ± 0,08	0,18 ± 0,09
	Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	<b>0,02*</b>	<b>0,60</b>	3,51 ± 3,81	1,99 ± 1,21
	Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	0,39	0,22	1,13 ± 0,25	1,04 ± 0,25
	Ellipse rotation [°]	0,86	0,04	1,69 ± 0,66	1,69 ± 0,60
R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	<b>0,03*</b>	<b>0,56</b>	0,17 ± 0,16	0,09 ± 0,05
	Path length [m/s <sup>2</sup> ]	<b>0,02*</b>	<b>0,61</b>	17,3 ± 15,27	11,05 ± 4,05
	Mean velocity [m/s]	0,51	0,18	0,19 ± 0,11	0,20 ± 0,10
	Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	<b>0,04*</b>	<b>0,55</b>	13,17 ± 27,8	3,62 ± 2,34
	Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	0,22	0,33	1,20 ± 0,30	1,09 ± 0,19
	Ellipse rotation [°]	0,33	0,26	1,50 ± 0,77	1,62 ± 0,30
P S	Gait speed [m/s]	0,50	0,18	1,35 ± 0,09	1,35 ± 0,12
	Gait cycle duration [s]	0,50	0,18	0,017 ± 0,01	0,019 ± 0,01
	Stride length CV	0,43	0,20	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02
	Lateral step deviation [cm]	0,86	0,04	2,85 ± 0,89	2,92 ± 0,86
	Lateral step deviation N	0,65	0,12	0,02 ± 0,01	0,021 ± 0,01
	Coronal range of motion [°]	0,50	0,18	10,77 ± 2,99	10,45 ± 2,50
S S	Gait cycle duration [s]	0,25	0,29	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,02
	Stride length CV	0,73	0,09	0,039 ± 0,01	0,041 ± 0,02
	Lateral step deviation [cm]	0,78	0,07	2,84 ± 1,16	2,84 ± 1,14
	Lateral step deviation N	0,65	0,12	0,02 ± 0,01	0,021 ± 0,01
	Coronal range of motion [°]	0,53	0,16	8,88 ± 3,08	8,42 ± 2,16

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

## 9.11 Progressionsanalysen für die Gesamtheit der Mutationsträger

Tabelle 26: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von der Gesamtheit der Mutationsträger (SCA<sub>MUT</sub>).

SCA <sub>MUT</sub>	Wilcoxon		BL	FU	
	p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
SARA	<b>0,007*</b>	<b>0,41</b>	7,00 ± 5,51	7,87 ± 6,23	
R B O	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	0,92	0,01	0,18 ± 0,14	0,22 ± 0,4
	Path length [ $m/s^2$ ]	0,68	0,07	19,22 ± 13,94	21,73 ± 20,32
	Mean velocity [ $m/s$ ]	0,70	0,06	0,22 ± 0,10	0,22 ± 0,15
	Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,74	0,05	14,8 ± 32,73	24,38 ± 63,25
	Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	0,63	0,08	1,24 ± 0,29	1,26 ± 0,38
	Ellipse rotation [ $^\circ$ ]	0,95	0,01	1,70 ± 0,66	1,70 ± 0,67
R B C	Sway area [ $m^2/s^4$ ]	0,89	0,03	0,29 ± 0,27	0,26 ± 0,25
	Path length [ $m/s^2$ ]	0,95	0,01	26,49 ± 22,16	25,87 ± 23,07
	Mean velocity [ $m/s$ ]	0,44	0,15	0,24 ± 0,12	0,28 ± 0,24
	Jerk [ $m^2/s^5$ ]	0,66	0,09	25,85 ± 38,3	27,00 ± 40,71
	Centroidal frequency [ $m/s^2$ ]	0,69	0,08	1,24 ± 0,29	1,27 ± 0,33
	Ellipse rotation [ $^\circ$ ]	0,87	0,03	1,51 ± 0,62	1,46 ± 0,44
P S	Gait speed [ $m/s$ ]	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,54</b>	1,29 ± 0,16	1,23 ± 0,20
	Gait cycle duration [ $s$ ]	0,23	0,19	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
	Stride length CV	0,20	0,20	0,042 ± 0,02	0,045 ± 0,02
	Lateral step deviation [ $cm$ ]	0,95	0,01	4,13 ± 1,58	4,15 ± 1,65
	Lateral step deviation N	0,14	0,23	0,032 ± 0,01	0,033 ± 0,01
	Coronal range of motion [ $^\circ$ ]	<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	9,92 ± 3,05	8,98 ± 3,00
S S	Gait cycle duration [ $s$ ]	0,18	0,21	0,041 ± 0,02	0,044 ± 0,02
	Stride length CV	0,23	0,19	0,051 ± 0,02	0,055 ± 0,03
	Lateral step deviation [ $cm$ ]	0,29	0,17	3,96 ± 1,56	4,10 ± 1,72
	Lateral step deviation N	<b>0,04*</b>	<b>0,32</b>	0,036 ± 0,02	0,039 ± 0,02
	Coronal range of motion [ $^\circ$ ]	<b>0,01*</b>	<b>0,39</b>	8,57 ± 3,00	7,63 ± 2,67

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

## 9.12 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger

Tabelle 27: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von symptomatischen Mutationsträgern (SCA<sub>ATX</sub>).

SCA <sub>ATX</sub>	Wilcoxon		BL	FU	
	p	r	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
SARA	<b>0,003*</b>	<b>0,57</b>	10,30 ± 3,79	11,64 ± 4,18	
R B O	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,31	0,20	0,22 ± 0,15	0,32 ± 0,48
	Path length [m/s <sup>2</sup> ]	0,06	0,38	23,82 ± 15,33	29,77 ± 22,07
	Mean velocity [m/s]	0,43	0,16	0,21 ± 0,12	0,24 ± 0,17
	Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	0,15	0,29	21,07 ± 39,59	37,81 ± 77,46
	Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	0,20	0,26	1,30 ± 0,30	1,39 ± 0,39
	Ellipse rotation [°]	0,86	0,03	1,70 ± 0,67	1,70 ± 0,73
R B C	Sway area [m <sup>2</sup> /s <sup>4</sup> ]	0,16	0,41	0,44 ± 0,29	0,47 ± 0,24
	Path length [m/s <sup>2</sup> ]	0,10	0,48	37,1 ± 24,61	43,16 ± 24,18
	Mean velocity [m/s]	0,58	0,16	0,30 ± 0,12	0,37 ± 0,32
	Jerk [m <sup>2</sup> /s <sup>5</sup> ]	0,05	0,57	40,48 ± 44,34	54,28 ± 47,47
	Centroidal frequency [m/s <sup>2</sup> ]	<b>0,04*</b>	<b>0,59</b>	1,28 ± 0,29	1,47 ± 0,35
	Ellipse rotation [°]	0,39	0,25	1,52 ± 0,40	1,27 ± 0,51
P S	Gait speed [m/s]	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,72</b>	1,26 ± 0,18	1,16 ± 0,21
	Gait cycle duration [s]	0,38	0,17	0,029 ± 0,01	0,032 ± 0,01
	Stride length CV	0,30	0,20	0,047 ± 0,02	0,05 ± 0,02
	Lateral step deviation [cm]	0,91	0,02	4,87 ± 1,41	4,85 ± 1,60
	Lateral step deviation N	0,16	0,28	0,038 ± 0,01	0,041 ± 0,01
	Coronal range of motion [°]	<b>0,009*</b>	<b>0,51</b>	9,44 ± 3,03	8,13 ± 2,98
S S	Gait cycle duration [s]	0,46	0,15	0,045 ± 0,02	0,046 ± 0,02
	Stride length CV	0,24	0,23	0,058 ± 0,03	0,063 ± 0,03
	Lateral step deviation [cm]	0,15	0,29	4,63 ± 1,38	4,86 ± 1,57
	Lateral step deviation N	<b>0,02*</b>	<b>0,48</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,02
	Coronal range of motion [°]	<b>0,008*</b>	<b>0,53</b>	8,38 ± 3,00	7,15 ± 2,87

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

### 9.13 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3

Tabelle 28: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von symptomatischen Mutationsträgern der Subtypen SCA1, SCA2 oder SCA3 ( $SCA_{ATX}^{1,2,3}$ ).

$SCA_{ATX}^{1,2,3}$	Wilcoxon		BL	FU	
	p	r	M ± SD	M ± SD	
SARA	<b>0,01*</b>	<b>0,52</b>	10,60 ± 3,34	11,81 ± 4,03 n = 24	
R B O	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,54	0,13	0,25 ± 0,15	0,34 ± 0,52
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,12	0,34	24,97 ± 15,51	29,95 ± 21,84
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,79	0,06	0,23 ± 0,12	0,24 ± 0,18
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,29	0,23	23,11 ± 42,37	39,18 ± 83,24
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,19	0,28	1,30 ± 0,31	1,36 ± 0,34
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,96	0,01	1,69 ± 0,68	1,72 ± 0,77 n = 21
R B C	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,28	0,34	0,50 ± 0,28	0,52 ± 0,22
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,07	0,56	40,56 ± 25,19	48,22 ± 23,31
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,88	0,05	0,32 ± 0,12	0,38 ± 0,35
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	<b>0,04*</b>	<b>0,66</b>	46,27 ± 45,97	63,55 ± 46,68
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	<b>0,03*</b>	<b>0,69</b>	1,29 ± 0,31	1,51 ± 0,38
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,17	0,44	1,62 ± 0,31	1,25 ± 0,56 n = 10
P S	<i>Gait speed [m/s]</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,77</b>	1,28 ± 0,17	1,18 ± 0,18
	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,17	0,29	0,028 ± 0,01	0,032 ± 0,01
	<i>Stride length CV</i>	0,18	0,29	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,02
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,71	0,08	5,08 ± 1,36	5,17 ± 1,48
	<i>Lateral step deviation N</i>	0,07	0,39	0,039 ± 0,01	0,043 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	<b>0,006*</b>	<b>0,58</b>	9,80 ± 3,07	8,28 ± 3,00 n = 22
S S	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,25	0,25	0,043 ± 0,02	0,045 ± 0,01
	<i>Stride length CV</i>	0,12	0,33	0,056 ± 0,02	0,063 ± 0,03
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,09	0,36	4,84 ± 1,27	5,13 ± 1,43
	<i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,006*</b>	<b>0,59</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	<b>0,002*</b>	<b>0,65</b>	8,69 ± 3,02	7,16 ± 2,94 n = 22

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

## 9.14 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion

Tabelle 29: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von symptomatischen Mutationsträgern mit selbsteingeschätzter Verschlechterung der Gangdysfunktion ( $SCA_{ATX}^{PGI-C-walk2}$ ).

$SCA_{ATX}^{PGI-C-walk2}$		Wilcoxon		BL	FU
		p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$
SARA		<b>0,046*</b>	<b>0,47</b>	10,14 ± 4,00	11,19 ± 3,94 n = 18
R B O	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,28	0,27	0,21 ± 0,15	0,24 ± 0,17
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,15	0,36	24,72 ± 18,09	29,95 ± 23,18
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,44	0,19	0,19 ± 0,11	0,20 ± 0,07
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,44	0,19	25,68 ± 49,3	42,07 ± 93,64
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,44	0,19	1,30 ± 0,35	1,38 ± 0,39
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,57	0,14	1,68 ± 0,68	1,80 ± 0,82 n = 16
R B C	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,92	0,04	0,51 ± 0,31	0,38 ± 0,13
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,34	0,38	41,00 ± 30,48	39,75 ± 19,78
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,60	0,21	0,29 ± 0,07	0,26 ± 0,06
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,46	0,30	50,98 ± 55,62	44,7 ± 35,55
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,12	0,64	1,31 ± 0,34	1,45 ± 0,26
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,25	0,47	1,70 ± 0,36	1,42 ± 0,41 n = 6
P S	<i>Gait speed [m/s]</i>	<b>0,002**</b>	<b>0,79</b>	1,27 ± 0,15	1,17 ± 0,20
	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,13	0,37	0,028 ± 0,01	0,032 ± 0,01
	<i>Stride length CV</i>	0,33	0,24	0,046 ± 0,02	0,051 ± 0,02
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,08	0,44	4,49 ± 1,21	4,96 ± 1,61
	<i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,01*</b>	<b>0,65</b>	0,036 ± 0,01	0,042 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	<b>&lt;0,001***</b>	<b>0,85</b>	10,22 ± 3,15	8,26 ± 3,41 n = 16
S S	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,16	0,37	0,039 ± 0,02	0,042 ± 0,01
	<i>Stride length CV</i>	0,17	0,35	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,02
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,17	0,35	4,55 ± 1,19	4,84 ± 1,36
	<i>Lateral step deviation N</i>	<b>0,02*</b>	<b>0,59</b>	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	<b>0,001**</b>	<b>0,82</b>	9,30 ± 3,08	7,23 ± 3,37 n = 15

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinocerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, PGI-C = Patient's Global Impression of Change, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung

## 9.15 Progressionsanalysen für symptomatische Mutationsträger mit selbsteingeschätzter unveränderter Gangdysfunktion

Tabelle 30: Progressionsanalysen nach Wilcoxon der Bewegungsparameter und der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) von symptomatischen Mutationsträgern mit selbsteingeschätzter unveränderter Gangdysfunktion ( $SCA_{ATX}^{PGI-C-walk1}$ ).

$SCA_{ATX}^{PGI-C-walk1}$	Wilcoxon		BL	FU	
	p	r	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
SARA	0,46	0,37	$10,37 \pm 2,84$	$11,25 \pm 2,9$ n = 4	
R B O	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,28	0,62	$0,24 \pm 0,13$	$0,17 \pm 0,11$
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	1,00	0,00	$22,67 \pm 8,90$	$23,24 \pm 16,91$
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,28	0,62	$0,26 \pm 0,08$	$0,2 \pm 0,10$
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	1,00	0,00	$12,94 \pm 9,28$	$16,51 \pm 20,1$
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,59	0,31	$1,31 \pm 0,20$	$1,39 \pm 0,52$
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	0,28	0,62	$1,38 \pm 0,31$	$1,41 \pm 0,32$ n = 3
R B C	<i>Sway area [m<sup>2</sup>/s<sup>4</sup>]</i>	0,11	0,06	$0,42 \pm 0,24$	$0,57 \pm 0,26$
	<i>Path length [m/s<sup>2</sup>]</i>	0,59	0,34	$40,1 \pm 18,92$	$46,14 \pm 23,43$
	<i>Mean velocity [m/s]</i>	0,28	0,16	$0,24 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,22$
	<i>Jerk [m<sup>2</sup>/s<sup>5</sup>]</i>	0,28	0,16	$43,72 \pm 29,82$	$61,01 \pm 46,12$
	<i>Centroidal frequency [m/s<sup>2</sup>]</i>	1,00	0,58	$1,42 \pm 0,22$	$1,51 \pm 0,21$
	<i>Ellipse rotation [°]</i>	1,00	0,58	$1,37 \pm 0,17$	$1,12 \pm 0,58$ n = 3
P S	<i>Gait speed [m/s]</i>	1,00	0,50	$1,19 \pm 0,28$	$1,17 \pm 0,21$
	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,07	0,03	$0,04 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
	<i>Stride length CV</i>	0,71	0,36	$0,06 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,01$
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,14	0,07	$5,98 \pm 0,80$	$4,92 \pm 0,79$
	<i>Lateral step deviation N</i>	0,14	0,07	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,14	0,07	$9,74 \pm 2,28$	$8,16 \pm 0,81$ n = 4
S S	<i>Gait cycle duration [s]</i>	0,46	0,23	$0,07 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$
	<i>Stride length CV</i>	1,00	0,50	$0,09 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,04$
	<i>Lateral step deviation [cm]</i>	0,46	0,23	$4,78 \pm 1,90$	$5,44 \pm 1,61$
	<i>Lateral step deviation N</i>	0,14	0,07	$0,047 \pm 0,02$	$0,054 \pm 0,02$
	<i>Coronal range of motion [°]</i>	0,27	0,14	$8,48 \pm 2,40$	$7,61 \pm 1,37$ n = 4

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* = Bonferroni-korrigiert  $p < 0,002$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$

Abkürzungen: p = Signifikanzwert, r = Effektstärke, SCA = spinozerebelläre Ataxie, RBO = Rombergstand mit offenen Augen, RBC = Rombergstand mit geschlossenen Augen, PS = Gang mit präferierter Geschwindigkeit, SS = Gang mit langsamerer Geschwindigkeit, CV = Variationskoeffizient, N = normalized, PGI-C = Patient's Global Impression of Change, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, BL = Basisuntersuchung, FU = Folgeuntersuchung