

Aus dem Institut für Systemische Motorikforschung

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Münchau

***Predictive Coding* bei Patienten mit hereditärer
spinozerebellärer Ataxie
- eine EEG-Studie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

--- Aus der Sektion Medizin ---



vorgelegt von

Nastasja Tess Baginski

aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Alexander Münchau

2. Berichtstatterin/Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Nitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.5.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Genderhinweis	VI

1. Einleitung	1
1.1 Kognitive Kontrolle und <i>Predictive Coding</i>	1
1.2 Ataxie - Definition und Klassifikation	3
1.2.1 Hereditäre Ataxien	5
1.2.2 Autosomal-rezessive Ataxien	6
1.2.3 Autosomal-dominante Ataxien	7
1.3 Elektroenzephalogramm	10
1.4 Ereigniskorrelierte Potentiale	11
1.4.1 Distractionsparadigma und <i>Distraction Potential</i>	11
1.4.2 MMN	12
A) Patientenstudien bei kognitiver Dysfunktion	14
B) Patientenstudien bei psychiatrischen Erkrankungen	14
C) Studien an Patienten mit Hirnläsionen	15
D) Patientenstudien bei neurodegenerativen Erkrankungen	15
1.4.3 P3	17
1.4.4 RON	18
1.5 Ziele der Arbeit	19
2. Material und Methoden	21
2.1 Einführung	21
2.2 Beschreibung der untersuchten Gruppe	21
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der <i>RARE</i> -Studie	22
2.4 Untersucherkreis	23
2.5 Studiendesign und Ablauf der <i>RARE</i> -Studie	24
2.5.1 Klinische Untersuchungen	25

A) SARA.....	26
B) INAS	27
C) BFMRDS	27
D) PATA-Wiederholungsrate	27
E) NHPT.....	27
F) MoCA.....	28
2.5.2 EEG-Messungen	29
2.6 Distractionsparadigma.....	30
2.7 EEG-Aufzeichnung.....	31
2.7.1 EEG-Datenverarbeitung	33
2.8 Behaviorale Daten.....	34
2.9 Organisation der Daten	35
2.10 Statistik	35
3. Ergebnisse	36
3.1 Die Studienteilnehmer	36
3.1.1 Ausschluss	36
3.1.2 Analyisierte Studienpopulation	37
3.2 Ergebnisse der klinischen Scores	39
3.3 Behaviorale Daten.....	42
3.3.1 Trefferquoten	42
3.3.2 Reaktionszeiten	43
3.3.3 Unterschiede zwischen den Ataxie-Subgruppen	44
3.3.4 Korrelationen	45
3.4 EEG-Daten.....	46
3.4.1 MMN	46
3.4.2 RON.....	48
3.4.3 P3a	48
4. Diskussion.....	50
4.1 MMN.....	50
4.2 P3a und RON.....	52
4.3 Objektivierbare kognitive Einbußen.....	53
4.4 Limitierungen der Studie und Ausblick	54
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58

7. Anhang	66
8. Danksagung	99
9. Lebenslauf.....	100
10. Publikationen	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Distraktionsparadigmas	31
Abbildung 2: Elektrodenverteilung der verwendeten EEG-Hauben	32
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Trefferquoten der Patienten und der gesunden Kontrollen bei Standardton und Distraktor	43
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Reaktionszeiten der Patienten und der gesunden Kontrollen bei Standardton und bei Distraktor in Millisekunden	44
Abbildung 5: Differenzwellen für MMN und RON je bei Patienten und gesunden Kontrollen	47
Abbildung 6: P3a bei Standardton und Distraktor je bei Patienten und gesunden Kontrollen	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der untersuchten SCA-Subtypen	9
Tabelle 2: Schematischer Ablauf der RARE-Studie	24
Tabelle 3: Demographische Charakterisierung der Studienteilnehmer	38
Tabelle 4: Mittelwerte von SARA, INAS, BFMDRS, NHPT, PATA und MoCA bei je Patienten und Kontrollprobanden	39
Tabelle 5: Welch-Test bei unabhängigen Stichproben für den SARA, INAS, BFMDRS, NHPT, PATA ¹ und MoCA	40
Tabelle 6: Mittelwerte der einzelnen SARA Items für jede Ataxie-Subgruppe	41
Tabelle 7: Häufigkeit der Symptome Spastik, Rigor und Ruhetremor in der Patientengruppe	41
Tabelle 8: Mittelwerte der Reaktionszeiten sowie der Trefferquoten der Ataxie- Subgruppen bei Standardton und Distraktor	45
Tabelle 9: t-Test bei unabhängigen Stichproben für MMN, P3a und RON bei Standardton und Distraktor	47

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Argentum, Silber
AOA	Ataxie mit okulomotorischer Apraxie
AT	Ataxia teleangiectasia
BFMDRS	<i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>
CCAS	<i>cerebellar cognitive affective syndrom</i>
Cl	Chlorid
dB/Okt	Dezibel pro Oktave
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EA	Episodische Ataxie
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrookulogramm
FRDA	Friedreich-Ataxie
Hz	Hertz
INAS	<i>Inventory of Non-Ataxia Symptoms</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMN	<i>Mismatch Negativity</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NHPT	<i>Nine-Hole-Peg Test</i>
ms	Millisekunden
RON	<i>Reorienting Negativity</i>
SARA	<i>Scale for the assessment and rating of ataxia</i>

SCA	spinozerebelläre Ataxie
SCAR	rezessive spinozerebelläre Ataxie
TWSTRS	<i>Torticollis Severity Scale of the Toronto Western Spasmodic rating</i>
XDP	<i>X-linked-dystonia-parkinsonism</i>
µV	Mikrovolt

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Kognitive Kontrolle und *Predictive Coding*

Die Rolle des Kleinhirns bei der Kontrolle und Koordination motorischer Funktionen wird bereits lange Zeit als bekannt vorausgesetzt. Über viele Jahrzehnte hinweg galt das Kleinhirn sogar als eine neuronale Struktur, die *einzig* für die Koordination der Motorik zuständig ist. Diese Ansicht wurde in den vergangenen Jahren verworfen. Stattdessen wird ihm zusätzlich zunehmend eine Rolle bei nicht-motorischen und kognitiven Prozessen zugesprochen (Koziol et al., 2014). Schmahmann beschrieb 1997 erstmalig die Rolle des Kleinhirns bei nicht-motorischen Funktionen wie Emotion und Kognition (Schmahmann, 1997). Schmahmann und Sherman beschrieben 1998 darauf aufbauend das *cerebellar cognitive affective syndrome* (CCAS), das durch Sprachstörungen, Persönlichkeitsveränderungen in Form eines abgeflachten Affektes sowie einer Beeinträchtigung von exekutiven Funktionen und visuospatialen Prozessen charakterisiert ist (Schmahmann und Sherman, 1998). Dieses Syndrom wurde sowohl bei angeboren zerebellären Störungen als auch nach akuten ischämischen oder hämorrhagischen Ereignissen sowie bei hereditären, neurodegenerativen Prozessen beschrieben (Teive und Arruda, 2009). Studien mittels neuer bildgebender Verfahren zeigten, dass das Kleinhirn mit vielen neuronalen Strukturen kommuniziert und von ihnen Informationen erhält. Zu diesen Strukturen gehören ebenfalls Regionen, die bei der Kognition und Emotion von Bedeutung sind, wie der Hypothalamus, der Gyrus parahippocampalis, der Gyrus cingulum, der Gyrus temporalis superior, der posteriore Parietallappen und der präfrontale Cortex (Koziol et al, 2014; Lindsay und Storey, 2017). Jene Studien belegten eine Beteiligung des Kleinhirns an einer Vielzahl anderer, nicht die Motorik betreffende, Prozesse. Hierzu zählen unter anderem Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Sprache, Arbeitsgedächtnis, Lernen sowie Schmerz und Abhängigkeit (Strick et al., 2009). Zudem zeigten klinische Studien, dass Patienten mit rein zerebellären Läsionen Einschränkungen in der Wahrnehmung und in kognitiven Aufgaben aufweisen (Mobergert et al., 2008).

Nicht nur der Fortschritt in bildgebenden Verfahren führte zu einem besseren Verständnis der Kleinhirnfunktionen. Die Entwicklung von computerbasierten Modellen konnte diese Thesen unterstützen und affirmierte, dass das Kleinhirn sowohl an motorischen als auch nicht-motorischen Funktionen beteiligt ist (Wacongne et al, 2012). All diese Erkenntnisse führten zu einem Umdenken, sodass sich die Forschung nun nicht länger mit der Frage beschäftigt ob, sondern welche Rolle das Kleinhirn bei der Kognition übernimmt und wie es diese Funktionen ausführt (Koziol et al., 2014; Peterburs et al., 2016).

Kognitive Kontrolle, die den sog. exekutiven Funktionen zugerechnet wird, umschreibt ein psychologisches Konstrukt, das uns ermöglicht flexibel auf unsere Umwelt zu reagieren und unser Verhalten anzupassen (Diamond, 2013). Dem Kleinhirn wird ein wichtiger Part bei der kognitiven Kontrolle zugesprochen. Es soll daran beteiligt sein zukünftige Ereignisse aufgrund von stattgefundenen Regularitäten vorherzusehen und eine entsprechende Verhaltensadaptation vorzunehmen (Peterburs und Desmond, 2016; Popa und Ebner, 2019). Diese Fähigkeit ermöglicht uns schnell und teils unbewusst auf unsere Umwelt zu reagieren und wird *Predictive Coding* genannt (Koziol et al., 2014). Das Kleinhirn soll hierbei insbesondere bei der Vorhersage motorischer Handlungen beteiligt sein. Analog zur Vorhersage motorischer Handlungen wird vermutet, dass dies auch auf die kognitive Domäne zutreffen muss.

Das Konzept der kognitiven Kontrolle beruht auf der Annahme der Generierung sogenannter interner Modelle, welche für das adaptive Verhalten eine wichtige Grundlage darstellen (Ito, 2008; Wolpert et al., 1998). Bestehende kognitive Modelle und Hypothesen beruhen auf Modellen der motorischen Kontrolle, welche üblicherweise drei Elemente besitzen:

1. Bestehende interne Modelle, die die Bewegung vorhersagen, die zum Erreichen eines Ziels notwendig ist,
2. ein Vergleich zwischen der Vorhersage und dem tatsächlich Eintretenen, und
3. ein Lernprozess, der die fehlerhafte Vorhersage nutzt, um die internen Modelle an neue Situationen anzupassen (Strick et al., 2019).

Nach einer falschen Vorhersage muss somit eine Verhaltensanpassung erfolgen. Man vermutet, dass höhere kognitive Zentren aufgrund von auf Regularitäten basierenden neuronalen Gedächtnisspuren jene Vorhersagen treffen und mit dem aktuellen sensorischen Input abgleichen. Deckt sich die Vorhersage mit der aktuell eingetretenen Situation, so ist keine Anpassung nötig. Somit werden nur falsche Vorhersagen weitergeleitet und führen zu einem Update des internen Modells (Näätänen et al., 2014; Smout et al., 2019).

Vorarbeiten zeigten, dass Patienten mit isolierten zerebellären Läsionen Einschränkungen bei der kognitiven Kontrolle haben (Peterburs und Desmond, 2016). Da das Konzept der kognitiven Kontrolle auf der Annahme der Generierung interner Modelle beruht, ist zu erwarten, dass letztere bei dieser Patientengruppe beeinträchtigt ist. Daraus folgen auch Einschränkungen bei der Vorhersage und Verarbeitung sensorischer Informationen (Bellebaum und Daum, 2011; Kotz et al., 2014) und der daraus resultierenden Adaptation des Verhaltens (Peterburs und Desmond, 2016).

Trotz der Vielzahl der Studien bezüglich der Rolle des Kleinhirns bei kognitiven Prozessen sind viele Aspekte nach wie vor unverstanden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die weitere Untersuchung der Rolle des Kleinhirns bei der kognitiven Kontrolle und insbesondere dem *Predictive Coding*. Hierfür wurden in diesem Zusammenhang erstmalig Patienten mit genetisch gesicherter, hereditärer Ataxie untersucht. Diese Erkrankungsgruppe wird im Folgenden als Modellerkrankung für zerebelläre Dysfunktion verwendet. Die Auswirkung dieser Erkrankung auf die Kognition sind nach wie vor nicht abschließend geklärt (Coarelli et al., 2018; Giocondo und Curcio, 2018), insbesondere die Auswirkung auf Funktionen der kognitiven Kontrolle sind bislang unklar (Diamond, 2013; Donchin und Timmann, 2019).

1.2 Ataxie - Definition und Klassifikation

Das Wort Ataxie stammt aus dem Griechischen und bedeutet „ohne Ordnung“ oder „Unregelmäßigkeit“ (ἀταξία = *ataxia*). Es beschreibt eine heterogene Gruppe

neurologischer Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit eine Koordinationsstörung der Bewegung ist. Die Ursache der Ataxie kann hierbei im Kleinhirn (zerebelläre Ataxie) oder in den sensiblen Hinterstrangbahnen des Rückenmarks (spinale Ataxie) liegen. Auch eine Störung der Gleichgewichtsorgane kann zu einer Ataxie führen (vestibuläre Ataxie) (Ashizawa und Xia, 2016; Sitzer und Steinmetz, 2018).

Zerebelläre Ataxien kennzeichnen sich durch eine ausgeprägte Gang-, Stand- und Rumpfataxie, d. h., einen breitbasigen, unsicheren und schwankenden Gang sowie ein Schwanken im Sitzen und Stehen. Aufgrund der bestehenden Koordinationsstörung zeigen sich zudem dysmetrische, also überschießende oder zu kurz dimensionierte, Zielbewegungen der Extremitäten mit begleitendem Zittern (Intentionstremor) und eine verwaschene, abgehackt klingende Sprache, die auch als skandierende Sprache bezeichnet wird. Zusätzlich kann es zu Augenbewegungsstörungen kommen, beispielsweise in Form von unwillkürlichen, rhythmischen Bewegungen (Nystagmus), sakkadierter Blickfolge und Kopf-Auge oder Hand-Auge-Koordinationsstörungen.

Spinale Ataxien zeichnen sich insbesondere durch eine Stand- und Gangataxie aus. Eine visuelle Kontrolle kann die ataktische Symptomatik hier bedingt kompensieren. Dies äußert sich dadurch, dass die Symptomatik bei Augenschluss und im Dunkeln aggraviert wird (Ashizawa und Xia, 2016; Sitzer und Steinmetz, 2018).

Ätiologisch lassen sich drei Gruppen unterscheiden:

1. Erworbene
2. Sporadische und
3. Hereditäre Ataxien.

Die Gründe für eine erworbenen Ataxie sind vielfältig. Oft hat sie eine vaskuläre Genese, z. B. als Folge eines ischämischen oder hämorrhagischen zerebellären Schlaganfalls. Sie kann auch im Rahmen eines infektiösen oder postinfektiösen Geschehens auftreten. Zerebelläre Herde bei Multipler Sklerose können ebenso wie maligne Raumforderungen oder paraneoplastische Prozesse zu einer Ataxie führen. Toxische Einflüsse, beispielsweise im Rahmen eines langjährigen Alkoholabusus, sowie Medikamente wie bestimmte Chemotherapeutika oder Antiepileptika, können auslösend wirken (Akbar und Ashizawa, 2015).

Bei der sporadischen Ataxie handelt es sich um eine progressive Ataxie des höheren Alters, für die bislang kein zu Grunde liegender Auslöser gefunden werden konnte. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose, hinter der sich zudem beispielsweise eine nicht diagnostizierte Multisystematrophie vom zerebellären Typ, eine Friedreich-Ataxie oder eine spinozerebelläre Ataxie verbergen kann (Abele et al., 2002).

Die Gruppe der hereditären Ataxien stellt eine heterogene Gruppe von seltenen genetischen Erkrankungen dar. Sie zählten lange Zeit zu den am wenigsten verstandenen neurologischen Erkrankungen (Seidel et al., 2012). Der wissenschaftliche Fortschritt der letzten Dekade zeigt sich am Beispiel der spinozerebellären Ataxien (SCA). Mittlerweile sind über 47 Subtypen bekannt (Coarelli et al., 2018), wohingegen es vor zehn Jahren nur die Hälfte waren (Zimprich, 2006). Trotz der zunehmenden Erkenntnisse bezüglich der ursächlichen Gene bleiben viele Aspekte nach wie vor unverstanden. Eine kausale Therapie existiert trotz der großen wissenschaftlichen Fortschritte derzeit nicht (Jayadev und Bird, 2013).

Um therapeutische Ansätze entwickeln zu können, ist es essenziell die neurophysiologischen Grundlagen kognitiver Veränderungen besser zu verstehen. Diese Arbeit befasst sich mit einer Gruppe von hereditären Ataxien, welche hier als Modellerkrankung für zerebelläre Funktionsstörungen dienen soll. Unter Berücksichtigung der umfassenden Datenlage zu den einzelnen Subtypen werden im Folgenden nur jene detaillierter beschrieben, die in die Studie eingeschlossen wurden.

1.2.1 Hereditäre Ataxien

Die hereditären Ataxien sind eine heterogene Gruppe meist neurodegenerativer Ataxien. Sie werden nach ihrem Vererbungsmuster in Ataxien mit autosomal-rezessivem, autosomal-dominantem, X-chromosomalem sowie mitochondrialem Erbgang eingeteilt (Bird, 1998; Jayadev und Bird, 2013). Klinisch imponiert ein meist progressiver Verlust der Kleinhirnfunktion, welcher in einer zerebellären Ataxie resultiert. Je nach Subtyp sind weitere extra-zerebelläre Symptome, wie andere

Bewegungsstörungen oder Spastik, möglich. Viele Formen sind zudem mit kognitiven Einbußen assoziiert. In den meisten Fällen liegt bislang keine kausale Therapie vor. Die Therapieoptionen begrenzen sich daher meist auf physiotherapeutisches Training und die symptomatische Behandlung (Zimprich, 2006).

1.2.2 Autosomal-rezessive Ataxien

Autosomal-rezessive Formen der hereditären Ataxie machen sich typischerweise in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter bemerkbar. Zum Ausbruch der Erkrankung kommt es nur, wenn beide Allele mutiert sind. Ein erhöhtes Vorkommen bei Blutsverwandtschaft wird beschrieben, meist bleibt die Familienanamnese jedoch leer (Akbar und Ashizawa, 2015). Mittlerweile sind über 40 Subtypen beschrieben worden (Beaudin et al., 2017).

Ataxie mit okulomotorischer Apraxie

Bei den Ataxien mit okulomotorischer Apraxie (AOA) besteht neben der Ataxie eine sogenannte okuläre Apraxie, also Auffälligkeiten der Kopf-Auge und Hand-Auge-Koordination. Ursächlich für diese Erkrankungsgruppe sind unter anderem Mutationen in DNA-Reparaturmechanismen (Akbar und Ashizawa, 2015).

Als Beispiel sei hier die AOA Typ 2 angeführt, die auch als rezessive spinocerebelläre Ataxie 1 (SCAR1) bezeichnet wird. Klinisch lässt sie sich nicht sicher von autosomal-dominanten spinocerebellären Ataxien unterscheiden, daher sind genetische Untersuchungen zur Diagnosestellung zwingend erforderlich (Klivényi et al., 2012). Ursächlich ist eine Mutation im *SETX*-Gen, einem für eine DNA-Helikase kodierenden und für DNA-Reparaturmechanismen bedeutsamen Gen. Die Erkrankung beginnt in der Regel in der Jugend und führt innerhalb von zehn Jahren zur Rollstuhlpflichtigkeit. Eine okuläre Apraxie liegt in rund der Hälfte der Fälle vor. Typisch sind eine axonale Polyneuropathie und eine Kleinhirnatrophie (Akbar und Ashizawa, 2015). Weitere mögliche extra-zerebelläre Symptome sind Dystonie, Chorea, Kopftremor und Pyramidenbahnzeichen. Zudem werden milde

kognitive Beeinträchtigungen beschrieben (Klivényi et al., 2012). Charakteristisch ist eine erhöhte Konzentration des Alpha-Fetoproteins im Blut (Jayadev und Bird, 2013), wobei der Zusammenhang zwischen diesem Befund und der Pathophysiologie der Erkrankung bislang unklar ist.

1.2.3 Autosomal-dominante Ataxien

Die autosomal-dominanten Formen werden in Ataxien mit chronisch-progredientem und episodischem Verlauf unterteilt. Dem autosomal-dominanten Erbgang folgend reicht ein mutiertes Allel aus, um die Erkrankung auszulösen. Oft liegt eine positive Familienanamnese vor (Zimprich, 2006).

Spinozerebelläre Ataxien

Die Gruppe der spinozerebellären Ataxien (SCA) beschreibt eine neurodegenerative Erkrankungsgruppe mit chronisch-progredientem Verlauf. Die Prävalenz liegt bei 3: 100.000 (Zimprich, 2006). Bislang sind über 47 Subtypen beschrieben worden (Coarelli et al., 2018), von denen die SCA3 die in Deutschland und Mitteleuropa am weitesten verbreitete Form darstellt. Die SCA6 wird als eine überwiegend zerebelläre Form betrachtet, wohingegen die SCA17 typischerweise eine zusätzliche Beteiligung der Basalganglien zeigt. Ursächlich sind oft Triplet-Expansionen, jedoch kommen auch andere Mutationstypen vor (Seidel et al., 2012). Die Anzahl der Triplet-Expansionen korreliert hierbei invers mit dem Erkrankungsalter. Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Coarelli et al., 2018).

Klinisch handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Gemeinsame Merkmale sind die Rumpf- und Extremitätenataxie, Dysarthrie und Störungen der Okulomotorik. Je nach Subtyp können zur Ataxie vielfältige extra-zerebelläre Symptome hinzukommen. Eine detailliertere Charakterisierung der häufigsten Subtypen bietet Tabelle 1 (Jayadev und Bird 2013; Seidel et al., 2012; Weiland und Wessel, 2012; Zimprich, 2006). Nahezu alle Subtypen sind mit einer variablen Einschränkung der kognitiven Fähigkeit verbunden. Meist sind exekutive

Funktionen betroffen, also höhere kognitive Prozesse, die für die Kontrolle und Selbstregulierung des Verhaltens von großer Bedeutung sind. Neurobehaviorale Studien zeigten insbesondere Einschränkungen auf dem Gebiet der verbalen und nonverbalen Intelligenz, des kognitiven Planens, der Geschwindigkeit von Informationsverarbeitung, des prozeduralen Lernens und des Gedächtnisses (Beste et al., 2017; Strick et al., 2009). Darüber hinaus zeigten sich Defizite im verbalen Gedächtnis (Coarelli et al., 2018). Teile dieser exekutiven Funktionen und der kognitiven Kontrolle werden dem Kleinhirn zugesprochen (Beste et al., 2017; Strick et al., 2009). Inwiefern diese Einschränkungen auf die zerebelläre Degeneration zurückzuführen sind oder auf die Beteiligung anderer Strukturen bleibt jedoch ungeklärt (Tachihaba et al., 2019).

Es gibt viele Möglichkeiten kognitive Prozesse zu erforschen. Die Elektrophysiologie, insbesondere das Elektroenzephalogramm, wird zunehmend genutzt, um kognitive Verarbeitungsprozesse darzustellen. Es ist nicht-invasiv und einfach verfügbar, weswegen es sich hervorragend eignet, um hirnelektrische Reaktion auf externe Reize zu untersuchen und pathologische Veränderung bei Patienten mit hereditären Ataxien genauer zu beleuchten.

Tabelle 1

Charakterisierung der untersuchten SCA-Subtypen

Subtyp	Gen	Mutation	Durchschnittlicher Erkrankungsbeginn	Durchschnittliche Lebenserwartung nach Diagnosestellung	Zusätzliche Symptome
SCA1	ATXN1	CAG-Repeat-Expansion	3.-4. Dekade	15 Jahre	Dysphagie, pyramidale und extrapyramidale Zeichen, axonale Polyneuropathie, kognitive Defizite
SCA2	ATXN2	CAG-Repeat-Expansion	3.-4. Dekade	10 Jahre	Dysphagie, Verlangsamung der Sakkaden, Hyporeflexie, (Kopf-) Tremor, Rigor, Bradykinese, axonale Polyneuropathie, kognitive Defizite
SCA3	ATXN3	CAG-Repeat-Expansion	4. Dekade	10 Jahre	Dysphagie, pyramidale und extrapyramidale Zeichen, axonale Polyneuropathie, Amyotrophie, Parkinsonismus, Restless-Legs-Syndrom, kognitive Defizite
SCA6	CACNA1A	CAG-Repeat-Expansion	5.-6. Dekade	>25 Jahre	Dysphagie, Blickrichtungs- und Downbeat-Nystagmus, abnormaler vestibulookulärer Reflex, Tremor, somatosensorische Defizite, kognitive Defizite
SCA7	ATXN7	CAG-Repeat-Expansion	3.-4. Dekade	20 Jahre	Retinopathie mit Visusverlust, Dysphagie, pyramidale und extrapyramidale Zeichen, kognitive Defizite
SCA17	TBP	CAG/CAA-Repeat-Expansion	4. Dekade	> 8 Jahre	Chorea, Dystonie, Rigor, pyramidale Zeichen, psychiatrische Symptome, Epilepsie, kognitive Defizite
SCA28	AFG3L2	Missense Mutation	Spätes Kindes-, frühes Erwachsenenalter	Dekaden	Piosis, Nystagmus, Ophthalmoparese, pyramidale Symptome mit Hyperreflexie, kognitive Defizite

Quellen: Jayadev und Bird 2013; Seidel et al., 2012; Weiland und Wessel, 2012; Zimprich, 2006.

1.3 Elektroenzephalogramm

Das Oberflächen-Elektroenzephalogramm (EEG) ist seit seiner Erfindung im Jahr 1920 durch den Psychiater Hans Berger ein wichtiger Pfeiler der zerebralen Funktionsdiagnostik. In den vergangenen Jahren hat es aufgrund der fortschreitenden Technik und den damit einhergehenden verbesserten Bearbeitungsmethoden immer mehr an Bedeutung gewonnen. Andere bildgebende Verfahren, wie beispielsweise die (funktionelle) Magnetresonanztomographie, bieten zwar eine hohe örtliche Auflösung, jedoch ermöglicht nur das Oberflächen-EEG eine hohe zeitliche Auflösung im Millisekunden-Bereich. Zudem stellt das EEG eine nicht-invasive, kostengünstige und darum weit verbreitete und etablierte Methode dar. Das Oberflächen-EEG ermöglicht mittels auf der Kopfhaut platzierter Elektroden die Ableitung elektrischer Aktivität von Populationen kortikaler Neurone (Jackson und Bolger, 2014).

Eine Nervenzelle besteht aus dem Soma, das wiederum den Zellkörper und die Dendriten beinhaltet, dem von Myelinscheiden umgebenen Axon und den Synapsen. Wird ein postsynaptisches Neuron erregt, so erzeugt der Einstrom von positiv geladenen Ionen in die Dendriten extrazellulär eine negative Spannung über der Membran des Dendriten. Zeitgleich bildet sich eine positive Spannung am Soma aus, das Neuron stellt somit einen Dipol dar. Die erzeugte Energie einer einzelnen Synapse beträgt nur wenige 100 Mikrovolt und wäre somit nicht mittels Oberflächen-EEG detektierbar. Es wird daher angenommen, dass es sich bei der ableitbaren Aktivität um ein synaptisches Summenpotenzial handeln muss, also die Summe vieler einzelner Dipole. Um die Ableitung möglichst standardisiert durchzuführen, einigte man sich in den 1970er Jahren auf das sogenannte 10-20-System (Jasper, 1958). Die Positionen der einzelnen Elektroden werden hierfür in fest vorgeschriebenen Abständen zueinander platziert. Zur Ausrichtung werden Bezugspunkte wie Nasion, Ionion und der Tragus (präaurikulärer Bezugspunkt) genutzt (Zschocke und Hansen, 2012).

1.4 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind die spezifische Reaktion des Gehirns auf bestimmte kognitive Aufgaben oder Stimuli. Sie äußern sich als eine Potentialschwankung im EEG und können durch optische, akustische oder auch somatosensorische Stimuli ausgelöst werden. Die einzelnen Komponenten werden als elektrophysiologische Korrelate sensorischer und kognitiver Verarbeitung angesehen (Sadowski und Neukäter, 1997). EKP lassen sich in zwei Kategorien einteilen, frühe und späte Wellen. Die frühen Wellen werden als sensorisch beziehungsweise exogen beschrieben, da sie hauptsächlich von den physikalischen Eigenschaften eines Stimulus abhängen. Die später (nach 100 Millisekunden) generierten, endogenen EKP reflektieren die kognitiven Verarbeitungsprozesse (Sur und Sinha, 2009). Die Benennung der Potentiale richtet sich einerseits nach ihrer Polarität (positiv oder negativ) und andererseits nach der zeitlichen Latenz zum Stimulus (im Millisekunden-Bereich).

1.4.1 Distraktionsparadigma und *Distraction Potential*

Näätänen et al. beschrieben 1978 erstmalig die elektrophysiologischen Prozesse im Rahmen eines Paradigmas, das sich mit der Ablenkbarkeit durch akustische Reize beschäftigt (Näätänen et al., 1978). Hierbei wurden den Probanden Töne in festgesetzten zeitlichen Abständen präsentiert. Die Aufgabe bestand darin, vom Standardton in Höhe oder Lautstärke differierende Töne zu detektieren und zu zählen. Parallel wurde ein EEG über drei Elektroden (Cz, T3 und T4) abgeleitet. Näätänen et al. waren in der Lage ein negatives Potential abzuleiten, das immer dann zu messen war, wenn ein abweichender Ton in einer Reihe von Standardtönen präsentiert wurde. Sie nannten dieses Potential *Mismatch Negativity* (MMN). Schröger und Wolff etablierten auf dieser Grundlage 1998 ein weiteres auditives Distraktionsparadigma (Schröger und Wolff, 1998). Hierfür wurden den Probanden ebenfalls in einer Reihe von Standardtönen in Höhe oder Intensität abweichende Stimuli präsentiert. Je nach Aufgabenstellung sollten die Probanden die devianten Stimuli ignorieren, beachten oder ein Buch lesen. In allen drei Szenarien ließ sich die bereits durch Näätänen et al. etablierte MMN ableiten.

Schröger und Wolf beschrieben zudem ein weiteres negatives Potential, das bei bewusster Wahrnehmung der devianten Stimuli auf die MMN folgte, die *Reorienting Negativity* (RON). Der Versuchsaufbau testet somit die elektrophysiologische Reaktion auf einen von der Prädiktion (Standardton) abweichenden Regelbruch (Distraktor) und gilt daher als das elektrophysiologische Korrelat des *Predictive Coding*. Escera und Corral fassten jene spezifische Abfolge bestimmter ereigniskorrelierter Potentiale nach Auftreten eines Distraktors in einem auditiven Distraktionsparadigma als *Distraction Potential* zusammen (Escera und Corral, 2003). In diesem Zusammenhang konnten sie drei elektrophysiologische Vorgänge aufzeigen, die im Rahmen der unbewussten Adjustierung der Aufmerksamkeit auf einen abweichenden Reiz auftreten (Escera et al., 2000). Dazu gehören:

1. MMN
2. P3a
3. RON

1.4.2 MMN

Als N2 wird ein negatives EKP bezeichnet, das etwa 200 Millisekunden nach einem Stimulus beginnt. Es wird durch einen repetitiven Non-Target Stimulus, also einen von der eigentlichen Aufgabe abweichenden Stimulus, ausgelöst (Luck, 2004). Sind jene devianten Stimuli für die Aufgabenstellung irrelevant, so zeigt sich eine frühe Subkomponente des N2, die N2a oder auch MMN genannt wird. Ist jener Stimulus für die Aufgabe von Relevanz, so wird das folgende Potential als N2b bezeichnet. N2a gilt hierbei als eine automatisch generierte Komponente, N2b ist an Aufmerksamkeitsprozesse gekoppelt (Näätänen et al., 2014).

Die auditive MMN ist die Reaktion des Gehirns auf einen abweichenden Stimulus in einer Reihe von Standardtönen (Wacongne et al 2012). Der deviante Stimulus kann hierbei in Tonhöhe, Tonintensität oder Tonlänge variieren. Die MMN wurde 1978 erstmalig durch Näätänen et al. beschrieben (Näätänen et al., 1978) und erscheint üblicherweise zwischen 100 und 250 Millisekunden nach dem Auftreten eines devianten Stimulus. Sie stellt ein Differenzpotential aus dem EKP bei Distraktor und dem EKP bei Standardton dar und zeigt die stärkste Ausprägung in fronto-

temporalen Ableitungen. Zwei Subkomponenten wurden beschrieben, ein bilateraler, temporaler Anteil und ein frontaler, insbesondere rechts-hemisphärischer, Anteil. Der temporale Anteil wird hierbei mit einer unbewussten Detektion des Regelbruchs assoziiert, der frontale Anteil soll hingegen die durch den Regelbruch ausgelöste unbewusste Aufmerksamkeitsverlagerung darstellen (Näätänen et al., 2007). Besonders ist, dass die MMN nicht an die aktive Mitarbeit des Patienten gekoppelt ist, sondern auch bei passivem Zuhören detektierbar ist. Somit kann sie, insbesondere bei vigilanzgeminderten Patienten, ein nützliches Tool darstellen (Garrido et al., 2009). Es wird angenommen, dass die MMN einen automatisch und unterbewusst ablaufenden Vorgang widerspiegelt, bei dem ein devianter Stimulus mit der Spur des sensorischen Gedächtnisses vorheriger Standardstimuli abgeglichen wird (Luck, 2004). Die MMN reflektiert somit Prozesse des sensorischen Gedächtnisses und des *Predictive Coding* (Näätänen et al. 2017). Analog zur auditiven MMN wurden im Rahmen von Distraktionsparadigmen auch visuell, olfaktorisch und somatosensorisch evozierte Potentiale beschrieben (Wacongne et al., 2012). Viele mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehenden neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen führen zu Veränderungen der MMN (Näätänen et al., 2014). Hierbei wird unter anderem eine Beeinträchtigung temporo-frontaler kortikaler Netzwerke vermutet, die in einer eingeschränkten auditiven Diskrimination und Orientierung resultiert. Man nimmt an, dass die MMN in enger Korrelation zum NMDA-Rezeptor-System steht (Näätänen et al., 2011), das bei vielen neurodegenerativen und neuropsychiatrischen Erkrankungen beeinträchtigt zu sein scheint.

Die genaue Bedeutung der MMN ist bis heute nicht vollständig verstanden und wird in verschiedenen Studien intensiv beforscht. In Vorarbeiten finden sich neben Studien an gesunden Kontrollprobanden auch Studien an definierten Patientengruppen (Näätänen et al., 2011; Näätänen et al., 2014; Ruzzoli et al., 2016). Durch die Untersuchung letzterer wird es möglich die MMN nicht nur im „physiologisch“ funktionierenden System, sondern auch unter Berücksichtigung umschriebener zerebraler Pathologien zu beleuchten. Im Folgenden werden ausgewählte Studien und deren Kernbefunde kurz umrissen:

A) Patientenstudien bei kognitiver Dysfunktion

Schroeder et al. zeigten eine Verzögerung der auditiven MMN-Latenz im Rahmen des physiologischen Alterns. Zudem zeigten sie eine Verringerung der Amplitude bei Patienten mit dementieller Veränderung im Vergleich zu kognitiv unauffälligen Patienten (Schroeder et al., 1995). Näätänen et al. beschrieben sowohl eine Latenzverlängerung als auch eine Amplitudenabnahme im Alter (Näätänen et al., 2011). In einem visuell-auditiven Task zeigten auch Patienten mit *Mild Cognitive Impairment* (MCI) Auffälligkeiten (Näätänen et al., 2014). Die auditive MMN scheint zudem bei Patienten mit gesichertem oder wahrscheinlichem Morbus Alzheimer abgeschwächt zu sein (Näätänen et al., 2011). Ruzzoli et al. fanden im Rahmen eines auditiven Distraktionsparadigmas mit differierenden Tonlängen von der Dauer des Intertrialintervalls (ITI) abhängige Ergebnisse. So zeigten Patienten mit MCI bei kurzem ITI nur die temporale, Patienten mit Alzheimer die frontale Komponente der MMN, im Vergleich zu gesunden Älteren, die beide Komponenten vorwies. Bei längeren ITI ließ sich nur die temporale Komponente und dies nur bei gesunden Kontrollprobanden ableiten. Sie betonten die Bedeutung der MMN als Index für das Assessment von kognitivem Abbau bei pathologischer kognitiver Dysfunktion (Ruzzoli et al., 2016).

B) Patientenstudien bei psychiatrischen Erkrankungen

Es existiert eine Vielzahl an Studien, die die auditive MMN bei Patienten mit Schizophrenie untersucht haben (Javitt et al., 1993; Shelley et al., 1991; Umbricht und Krljes 2005). Shelley et al. beschrieben als erste eine abgeschwächte MMN-Amplitude bei in Tonlänge differierenden Stimuli bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Shelley et al., 1991). Javitt et al. konnten kurze Zeit später selbiges für differierende Tonhöhen postulieren (Javitt et al., 1993). Somit scheint bei Patienten mit Schizophrenie ein Defizit in der Fähigkeit auditiver Diskriminierung vorzuliegen (Näätänen et al., 2014). Nagai et al. beschrieben zudem einen Unterschied der MMN-Amplitude bei Patientengruppen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Psychose vorwies. Hierbei zeigten Patienten, die eine erste Psychose erlebten, im Vergleich zu Patienten, bei denen es zu keiner psychotischen Phase kam, eine abgeschwächte MMN (Nagai et al. 2013). Diese Ergebnisse legen die Nutzung der MMN als prädiktiven Marker für das Auftreten einer Psychose bei

prodromalen Patienten nahe, was Therapieentscheidungen beeinflussen könnte (Näätänen et al., 2014; Nagai et al. 2013). Eine mögliche zugrunde liegende Pathophysiologie für die Entstehung der Schizophrenie ist eine Dysfunktion im NMDA-Rezeptor-System (Näätänen et al., 2014). Umbricht et al. beschrieben eine Abschwächung der MMN nach Gabe eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten, sodass die Generierung der MMN eng an dieses System gekoppelt zu sein scheint und erklärt, wieso sie bei Patienten mit Schizophrenie defizitär ist (Umbricht et al., 2000).

C) Studien an Patienten mit Hirnläsionen

Ilvonen et al. beschrieben im Rahmen eines Distraktionsparadigmas eine eingeschränkte auditive Diskriminierung von Tondauer und Frequenz in Form einer abgeschwächten MMN-Amplitude bei Patienten nach linkshemisphärischem Schlaganfall. Dies wurde insbesondere bei der Präsentation des devianten Stimulus auf dem rechten Ohr beobachtet. Nach drei Monaten war die MMN-Amplitude wieder nahezu mit jener gesunder Kontrollen vergleichbar. Nach drei bis sechs Monaten traf dies auch für Stimuluspräsentation auf dem linken Ohr zu. Zudem wurde eine Korrelation zwischen der Verbesserung der initial abgeschwächten MMN und des Sprachverständnisses, gemessen mit Hilfe des *Boston Diagnostic Aphasia Examination speech-comprehension test*, gesehen (Ilvonen et al., 2003). Somit korreliert die MMN-Amplitude mit dem Ausmaß der kognitiven Einbußen und eignet sich darüber hinaus als ein Parameter zur Beurteilung des Erholungsprozesses nach einer einseitig läsionalen, zerebralen Störung (Näätänen et al., 2011).

D) Patientenstudien bei neurodegenerativen Erkrankungen

Unsere Studie orientiert sich an Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Beste et al., die auditive Distraktionsparadigmen an von Basalganglienstörungen betroffenen Patienten durchführten (Beste et al., 2008; Beste et al., 2017; Beste et al., 2018). Eine Studie mit Patienten, die an der genetisch bedingten, neurodegenerativen Erkrankung Chorea Huntington leiden, zeigte, dass jene Patientengruppe in einem auditiven Distraktionstask überraschenderweise verkürzte Reaktionszeiten und eine höhere Trefferquote erzielten als die gesunden Kontrollen. Dies traf nur für Patienten im späten Stadium der Erkrankung zu, nicht aber für asymptotische Genträger. Die Erkrankung zählt zu den hyperkinetischen Bewegungsstörungen

und imponiert durch unkontrollierbare, tänzelnde Bewegungen begleitet durch frühen kognitiven Abbau. Sie führt innerhalb von wenigen Jahren bis Jahrzehnten nach Symptombeginn zum Tod. Die untersuchten Patienten zeigten zudem unerwarteterweise höhere MMN- und RON-Amplituden mit zeitgleich kürzeren Latenzen. Demzufolge schienen sie im Vergleich zu gesunden Kontrollen Vorteile bei dem *Predictive Coding* vorzuweisen. Dies ist ein überraschender Fund bei einer Erkrankung, die von ausgeprägter Neurodegeneration und kognitivem Abbau gekennzeichnet ist. Ein vermuteter Pathomechanismus ist eine erhöhte Aktivität des NMDA-Rezeptor-Systems, welche die wesentliche Ursache für neurodegenerative Prozesse bei diesen Patienten ist. Eine erhöhte Aktivität glutamaterger kortiko-striataler Projektionen könnte durch Überaktivierung striataler Interneurone zu einer supra-normalen behavioralen und neurophysiologischen Leistung führen (Beste et al., 2008).

Eine weitere Vergleichsstudie derselben Forschergruppe untersuchte Patienten, die an der seltenen hereditären Erkrankung *X-linked-dystonia-parkinsonism* (XDP) leiden. Diese Erkrankung gilt als Modellerkrankung für striosomale Dysfunktionen (Beste et al., 2017). Die Patienten zeigen in der ersten Krankheitsphase dystone Symptome, in späteren Phasen dominiert ein Parkinson-Syndrom. Jene Patienten wiesen in einem auditiven Distractionstask schnellere Reaktionszeiten und eine höhere Trefferquote als gesunde Kontrollen vor. Die untersuchten ereigniskorrelierten Potentiale MMN, P3a und RON wiesen jedoch geringere Amplituden auf als bei den gesunden Kontrollen. Die Autoren führten dies auf eine Beeinträchtigung der Striosomen zurück, aufgrund derer die Patienten Distraktoren nicht als jene differenzieren konnten. Somit trat weniger kognitiver Konflikt auf als bei gesunden Kontrollen, wodurch die Patienten bei der Entscheidungsfindung „profitierten“ (Beste et al., 2017).

Diese Ergebnisse zeigen, dass zwei verschiedene, jeweils die Basalganglien betreffende, Erkrankungen zu sehr unterschiedlichen Veränderungen führen können. Das Kleinhirn ist bei diesen beiden Erkrankungen nicht oder nur in untergeordnetem Ausmaß betroffen.

Zum Zeitpunkt der Dissertation existierten keine EEG-Studien zur auditiven MMN bei Patienten mit hereditärer Ataxie. Eine kürzlich publizierte magneto-

enzephalographische Studie zeigte bei Patienten mit FRDA, dass die auditive MMN im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht verändert zu sein scheint (Naeije et al., 2019).

1.4.3 P3

P3 ist eines der am meisten erforschten EKP und trotzdem noch größtenteils unverstanden (Luck, 2004; Verleger et al., 2017). Es handelt sich hierbei um eine positive Potentialschwankung, die circa 300 bis 650 Millisekunden nach einem Stimulus auftritt (Yang et al., 2013). Bislang wurden zwei Komponenten beschrieben, P3a und P3b. Beide werden durch unerwartete Töne, die in Tonhöhe oder Intensität abweichen, ausgelöst und repräsentieren eine bewusste Aufmerksamkeitsverlagerung. P3a wird hierbei über frontalen Elektroden registriert. Es tritt auf, wenn der neue Stimulus für die Aufgabestellung irrelevant ist und somit einen reinen Distraktor darstellt. Es spiegelt die Orientierung der Aufmerksamkeit zum Distraktor wider. P3a wird als bewusste Aufmerksamkeitsverlagerung aufgrund einer Diskrepanz zwischen dem abweichenden Stimulus und einer passiv gebildeten neuronalen Gedächtnisspur gedeutet (Näätänen, 1990; Wronka, 2008). Im Gegensatz zu P3a findet sich P3b in temporo-parietalen Ableitungen und tritt nur in Situationen auf, in denen der neue Stimulus für den Task von Relevanz ist. Es wird in der Elektrophysiologie als ein Indikator für die Aufmerksamkeit und insbesondere für das Arbeitsgedächtnis angesehen (Luck, 2004) und repräsentiert in diesem Rahmen eine bewusst aufrechterhaltene, neuronale Gedächtnisspur (Wronka, 2008).

Zahlreiche Studien mit Patienten mit neurologischen Erkrankungen beschäftigen sich mit der Bedeutung des P3 (Sur und Sinha, 2009; Tachihaba et al., 2009; Yang et al., 2013). Bei Patienten mit dem seltenen *Fragilem-X-assoziierten-Tremor-Ataxie-Syndrom* konnte in einem auditiven Distraktionsversuch eine verlängerte P3b-Latenz und eine verringerte Amplitude festgestellt werden. P3a fehlte im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Die Autoren führten dies auf eine pathophysiologische Beteiligung des Frontalhirns bei den Patienten zurück. P3b zeigt bei Älteren einen frontalen Shift, was als kompensatorische Aktivierung

frontaler Prozesse gewertet wird (Yang et al., 2013). Patienten mit zerebellärer Degeneration im Rahmen einer sporadischen Ataxie zeigten in einem visuellem Distraktionsversuch ebenfalls eine Latenzverlängerung des P3. Die Autoren interpretierten dies als Verlangsamung kognitiver Prozesse aufgrund einer Beeinflussung fronto-zerebellärer Netzwerke. Die Frage nach der Rolle des Kleinhirns in dieser Informationsverarbeitung blieb unbeantwortet (Tachihaba et al., 2009). Man vermutet, dass die Latenz des P3 Aufschluss über die Geschwindigkeit der Verarbeitung zweier diskrepanter Stimuli gibt. Somit suggerieren kürzere Latenzen eine bessere kognitive Leistung (Sur und Sinha, 2009). Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass Patienten mit hereditärer Ataxie, analog zu anderen Erkrankungen mit kognitiven Einschränkungen, ebenfalls Latenzverlängerungen und Amplitudenverringerungen vorweisen.

1.4.4 RON

Schröger und Wolff beschrieben 1998 erstmalig ein negatives EKP, das im Rahmen eines Distraktionsparadigmas auf P3 folgte. Diese fronto-zentrale Negativität trat 400 bis 600 Millisekunden nach Distraktor auf und dies nur in Situationen, in denen die Probanden bewusst einen für die Aufgabe irrelevanten Ton vernahmen. Die Autoren deuteten dieses Potential als eine Reorientierung zu für den Task relevanten Inhalten (Schröger und Wolff, 1998). Studien zur RON bei Patienten mit hereditärer Ataxie liegen bisher nicht vor. Die bereits zuvor beschriebene Studie der Arbeitsgruppe um Beste et al. mit Patienten, die an der genetisch determinierten, neurodegenerativen Erkrankung XDP leiden, zeigte zusätzlich zur Verminderung der MMN-Amplitude eine verminderte Amplitude der RON. Zeitgleich wiesen diese Patienten eine schnellere Reaktionszeit und eine geringere Fehlerquote vor. Die Autoren deuteten dies als eingeschränktes *Predictive Coding* bei erhaltenen Wahrnehmungsentscheidungsprozessen (Beste et al., 2017). Huntington-Patienten zeigten zudem eine stärker ausgeprägte RON und MMN, bei unverändertem P3, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Beste et al., 2008).

1.5 Ziele der Arbeit

In dieser Dissertation wird die kognitive Kontrolle, insbesondere das *Predictive Coding*, mittels der zuvor definierten EKP bei Patienten mit hereditärer Ataxie untersucht.

Systematische Studien zur MMN, P3a und RON bei Patienten mit hereditärer Ataxie lagen zum Zeitpunkt der Dissertation nicht vor. Es lassen sich somit nur Vermutungen aufgrund von Vorarbeiten bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen anstellen. Geht man davon aus, dass das *Predictive Coding*, repräsentiert durch die MMN, von der Kleinhirnfunktion beeinflusst wird (Peterburs und Desmond, 2016; Popa und Ebner, 2019), liegt die Vermutung nahe, dass die von uns untersuchte Patientengruppe auf diesem Gebiet Defizite aufweist.

Aus den zuvor beschriebenen Vorarbeiten zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Beste et al., 2008; Beste et al., 2017; Beste et al. 2018) ergeben sich folgende Fragestellungen und die dazugehörigen Hypothesen:

1. Weisen Patienten mit hereditärer Ataxie in einem auditiven Distractionstask veränderte Reaktionszeiten und Fehlerquoten im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf?

Patienten mit hereditärer Ataxie haben aufgrund der eingeschränkten motorischen Funktionen längere Reaktionszeiten und höhere Fehlerquoten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

2. Sind bei Patienten mit hereditärer spinozerebellärer Ataxie Defizite im *Predictive Coding* vorhanden?

Aufgrund der zerebellären Dysfunktion und der Bedeutung des Kleinhirns bei der kognitiven Kontrolle weisen Patienten mit hereditärer spinozerebellärer Ataxie Defizite im *Predictive Coding* auf. Die Amplitude der MMN, als elektrophysiologisches Korrelat des *Predictive Coding*, ist bei Patienten mit hereditärer spinozerebellärer Ataxie, analog zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit kognitiver Beeinträchtigung, verringert.

3. Unterscheiden sich die Amplituden von P3a und RON bei Patienten mit hereditärer spinozerebellärer Ataxie von denen gesunder Kontrollen?

Die Amplitude von P3a ist aufgrund einer anzunehmenden verlangsamten kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit verringert. Die Amplitude der RON ist verringert, da die konsekutive Reorientierung zu relevanten Inhalten eingeschränkt ist.

2. Material und Methoden

2.1 Einführung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen der *RARE*-Studie, einer umfassenden experimentell-klinischen Studie zur Untersuchung der pathophysiologischen Grundlagen der Symptomentstehung bei Patienten mit genetisch bedingter zerebellärer Ataxie. Die *RARE*-Studie ist von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt worden (Ethikvotum liegt bei; AZ 16-068). Sie wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 936; Teilprojekt C5) unterstützt. Die Untersuchungen wurden im Zeitraum vom 01.11.2015 bis zum 01.03.2016 am Institut für Neurogenetik im Multifunktionszentrum in der Maria-Goeppert-Straße 1, 23562 Lübeck und vom 01.03.2016 bis zum 08.03.2018 im Zentrum für seltene Erkrankungen, Marie-Curie-Straße, CBBM, 23562 Lübeck durchgeführt.

Im Folgenden soll diese Studie umrissen werden, um im Anschluss detailliert auf das Paradigma, das Thema der vorliegenden Dissertation ist, einzugehen.

2.2 Beschreibung der untersuchten Gruppe

Über die neurologische Poliklinik des Universitätsklinikums Lübeck und durch die Sprechstunde des Zentrums für seltene Erkrankungen Lübeck wurden Patienten im Alter von 24 bis 72 Jahren rekrutiert. Zusätzliche Patienten wurden über Kontakte zu Selbsthilfeforen (z. B. Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft) gewonnen. Insgesamt nahmen 35 Patienten mit vermutet genetisch bedingter Ataxie an der *RARE*-Studie teil. Für die weiteren Berechnungen wurden entsprechend der Einschlusskriterien nur Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie betrachtet. Zwei Patienten mit unklarer Genese wurden im Rahmen der Studie untersucht, die erhobenen Daten jedoch aufgrund der fehlenden genetischen Diagnose in der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei zwei weiteren Patienten wurden im Verlauf eine genetisch bedingte Dystonie und eine genetisch bedingte Mitochondriopathie festgestellt, sodass auch hier der Studienausschluss erfolgte.

Es verblieben 31 Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie, hiervon 26 Patienten mit autosomal-dominantem Erbgang (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA17, SCA28 und EA2) und fünf mit autosomal-rezessivem Erbgang (AT, FRDA und AOA2). Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten dieser sehr heterogenen Gruppe wurden in der vorliegenden Dissertation nur Patienten mit im Vordergrund stehender Kleinhirndegeneration betrachtet und daher Patienten mit episodischer Ataxie (2x), bei denen es nicht oder nur sehr begrenzt zu einer Kleinhirndegeneration kommt, Patienten mit Friedreich-Ataxie (3x), bei denen eine Hirnstamm- und Halsmark-Atrophie, nicht jedoch eine Kleinhirnatrophie, auftritt und ein Patient mit Ataxia teleangiectasia, bei dem neben einer Ataxie auch eine deutliche Dystonie bestand, ausgeschlossen. Somit wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation die Daten von insgesamt 25 Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie ausgewertet. Die Patienten erhielten für ihre Studienteilnahme eine Fahrtkostenerstattung in Höhe von 30 Cent pro Kilometer sowie bei weiterer Anreise eine Hotelunterkunft gestellt.

Die Kontrollprobanden wurden mittels Aushängen an den schwarzen Brettern der Universität zu Lübeck, in Sportzentren in Lübeck und mit Hilfe der Plattform *eBay Kleinanzeigen* rekrutiert. Insgesamt konnten 30 alters- (+/- 5 Jahre) und geschlechtsgematchte Kontrollen im Alter von 22 bis 78 Jahren für die Studie gewonnen werden. Die Kontrollen erhielten für ihre Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung von 8,50 € pro Stunde. Alle Studienteilnehmer waren während ihrer Teilnahme durch das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein versichert. Zusätzlich wurde für weiter anreisende Patienten eine Wegeversicherung abgeschlossen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der *RARE*-Studie

Einschlusskriterien Patienten

- Genetisch gesicherte hereditäre Ataxie
- Alter >18 Jahre
- Mündliche und schriftliche Einwilligung nach Aufklärung

Einschlusskriterien Kontrollprobanden

- Alter >18 Jahre
- Mündliche und schriftliche Einwilligung nach Aufklärung

Ausschlusskriterien

- Minderjährigkeit
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Widerruf der Einwilligung
- Einnahme zentral wirksamer Medikamente
- Neurologische Vorerkrankungen
- Kontaktlinsenträger
- Schwangerschaft

2.4 Untersucherkreis

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer sowie die Durchführung der Untersuchungen und der elektrophysiologischen Tests erfolgten durch die Autorin, eine weitere Doktorandin (Juliane Lubs) und die Studienärztin Dr. med. Sinem Tunc. Studienleiter waren Prof. Dr. med. Alexander Münchau und Prof. Dr. med. Tobias Bäumer vom Institut für Systemische Motorikforschung Lübeck, zum Studienzeitpunkt noch am Institut für Neurogenetik angesiedelt. Die Auswertung der neurologischen Untersuchung erfolgte unverblindet durch die Studienärztin. Zudem wurde ein für Diagnose- und Studiengruppe verblindetes Videoring durch einen Facharzt für Neurologie (Dr. Julien F. Bally, *Hôpitaux Universitaires de Genève*, Schweiz) durchgeführt. Die Etablierung der im Rahmen dieser Studie verwendeten EEG-Paradigmen erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. Christian Beste und seinen Mitarbeitern aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Technischen Universität Dresden.

2.5 Studiendesign und Ablauf der RARE-Studie

Der Studieneinschluss erfolgte aufgrund des Umfangs an zwei Studientagen. Tabelle 2 bietet eine schematische Übersicht des Studiendesigns der RARE-Studie.

Tabelle 2

Schematischer Ablauf der RARE-Studie

	Zeit	Untersucher	Untersuchungsteil
Untersuchungstag 1	15 Minuten	Doktorandinnen	<u>Untersuchungsvorbereitung:</u> Beschriftung der Untersuchungsbögen Organisation der Utensilien Vorbereitung der Geräte
	45-60 Minuten	Doktorandinnen, Studienärztin	Aufklärung, Anamnese, MoCA**
	30-45 Minuten	Doktorandinnen, Studienärztin	Neurologische Untersuchung** (nach standardisiertem Video-Protokoll, inkl. SARA**, INAS**, BFMDRS**, NHPT**, PATA-Rate**) Schriftprobe Archimedische Spirale
	30 Minuten	Doktorandinnen	Blinzelreflex-Messung
	15 Minuten	Doktorandinnen	Sicherung der Daten
Selbstrating	Zuhause ausgefüllt	Patient/ Proband	Lebensgewohnheiten, Lebensqualität (EQ5D, WHO-Kurzversion, STAI, BAI, PHQ Kurzform, FSS, BDI, PDSS, ESS, RBDS-Q, UPDRS II)

	Zeit	Untersucher	Untersuchungsteil
Untersuchungstag 2	15 Minuten	Doktorandinnen	Vorbereiten des EEGs
	30-60 Minuten	Doktorandinnen	Anlegen der EEG-Haube
	180-240 Minuten	Doktorandinnen	Durchführung der EEG-Paradigmen: Flanker Distraktionsparadigma** Stop-Change-Task Moving Dots
	20 Minuten	Doktorandinnen	Sicherung der Daten Wiederaufbereitung des EEGs

Anmerkung. ** kennzeichnet die für diese Dissertation verwendeten Untersuchungsskalen und Paradigmen.

2.5.1 Klinische Untersuchungen

Der erste Studientag begann mit der ausführlichen Aufklärung über das Studienvorhaben sowie Nutzen und Risiken der Studie. Mögliche Bedenken und Fragen von Seiten der Studienteilnehmer wurden im Zuge dessen diskutiert. Nach Ausräumen aller Bedenken erfolgte im Anschluss die Unterzeichnung der Einwilligung, welche die Teilnehmer in Kopie erhielten.

Die Untersuchung begann mit einem detailliertem Anamnesegespräch, dessen Fokus auf den ersten Symptomen und dem Verlauf der Erkrankung lag. Zudem wurde ein Stammbaum erstellt und neurologische Erkrankungen in der Familie eruiert. Zusätzlich wurden nicht ataxiespezifische Symptome mittels des *Inventory of Non-Ataxia Signs* (INAS, 6. Version; Jacobi et al., 2013) und eines Fragebogens

des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen erfragt (*Early-onset ataxia study*). Zur Beurteilung der Feinmotorik wurde das *Edinburgh Händigkeitinventar* und der *9-Hole-Peg-Test* (Schmitz-Hübsch et al., 2008) durchgeführt. Zur Testung der kognitiven Fähigkeiten wurde das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005) verwendet. Das Schriftbild wurde mittels Schriftprobe und Archimedes Spiralen evaluiert.

Im Anschluss fand ein standardisiertes, videobegleitetes, klinisches Assessment statt (siehe Anhang).

Zur Auswertung der Videos wurden folgende Ratingsets verwendet:

- *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA) (Schmitz-Hübsch et al., 2006; Weyer et al., 2007)
- *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (BFMDRS) (Burke et al., 1985)
- *Torticollis Severity Scale of the Toronto Western Spasmodic rating scale* (TWSTRS) (Consky et al., 1990)
- *Unified Parkinson Disease Rating Scale II* (UPDRS II) (Goetz et al., 2008)
- *Inventory of Non-Ataxia Signs* (INAS) (Jacobi et al., 2013)
- PATA-Wiederholungsrate (Schmitz-Hübsch et al., 2008)
- *9-Hole-Peg-Test* (NHPT) (Schmitz-Hübsch et al., 2008)

Die für die weitere Auswertung relevanten Skalen und Tests sollen im Folgenden kurz beschrieben werden:

A) SARA

Schmitz-Hübsch et al. (2006) entwickelten die *Scale for the assessment and rating of ataxia* zur Beurteilung zerebellärer Symptome und der Schwere einer vorliegenden Ataxie. Sie hat einen minimalen Punktwert von 0 und einen maximalen Punktwert von 40 Punkten. Je höher der erzielte Wert, desto stärker ist die motorische Funktionseinschränkung aufgrund der zerebellären Störung. Die Skala besteht aus insgesamt 8 Items und unterteilt sich in folgende Untergruppen: Gang (0-8 Punkte), Stand (0-6 Punkte), Sitzen (0-4 Punkte), Sprechstörung (0-6 Punkte), Finger-Folge-Versuch (0-4 Punkte), Finger-Nase-Versuch (0-4 Punkte),

schnelle, alternierende Handbewegungen (0-4 Punkte) und Hacke-Knie-Versuch (0-4 Punkte). Die Funktion der Extremitäten wird hierbei jeweils im Seitenvergleich getestet und der Mittelwert gebildet.

B) INAS

Viele genetisch bedingte Ataxieformen können von einer Vielzahl anderer neurologischer Symptome begleitet sein (Jacobi et al., 2013). Das *Inventory of Non-Ataxia Signs* dient als standardisiertes Assessment zur Abschätzung der Bedeutung nicht ataxiebedingter Symptome. Hierfür werden 30 Items verwendet, die eine Vielzahl von nicht ataxiespezifischen Symptomen und zerebellärer Okulomotorikstörung eruieren. Zu den getesteten Bereichen gehören unter anderem der Reflexstatus, Rigor, Spastik, Tremor, Dystonie und Chorea. Die Ergebnisse werden wiederum in einer Skala von 0 (keine) bis 16 (stark ausgeprägte, nicht ataxiespezifische Symptome) zusammengefasst.

C) BFMRDS

Die *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale* (Burke et al., 1985) dient zur standardisierten Beurteilung einer Dystonie. Der Test besteht aus einer Bewegungs- und einer Behinderungsskala. Für unsere Auswertungen wurde ausschließlich die Bewegungsskala verwendet. Sie evaluiert neun Körperbereiche (Auge, Mund, Sprache/Schlucken, Nacken, Oberkörper und jeweils die Extremitäten), die in unterschiedlicher Gewichtung in die Gesamtwertung eingehen. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 120 (stark ausgeprägte Dystonie), die kleinste 0 (keine Dystonie).

D) PATA-Wiederholungsrate

Für die PATA-Wiederholungsrate wird der Proband instruiert innerhalb von zehn Sekunden die Silben „PATA“ so oft wie möglich zu wiederholen. Hierbei müssen die Silben laut und deutlich wiederholt werden. Jeder Proband hat zwei Versuche, der bessere Versuch geht in die weitere Analyse ein.

E) NHPT

Der *9-Hole-Peg-Test* überprüft die Feinmotorik der Probanden. Hierfür werden kleine Stäbchen mit einer Hand aus einem Brett (9-Hole-Peg-Test-Kit, Rolyan) mit

vorgeformten Löchern entfernt und das Brett im Anschluss wieder bestückt. Die dafür benötigte Zeit wird für beide Hände separat bestimmt.

F) MoCA

Das *Montreal Cognitive Assessment* (Nasreddine et al., 2005) ermöglicht, im Vergleich zu anderen kognitiven Assessments, bereits die Detektion milder kognitiver Defizite. Es beinhaltet eine Vielzahl von Aufgaben, die unterschiedliche kognitive Bereiche abdecken. Hierzu zählen visuokonstruktive Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, Rechnen und Orientierung. Maximal lassen sich 30 Punkte erzielen. Ab einem Punktwert von unter 26 Punkten liegen laut Maßgabe des Tests kognitive Defizite vor.

Zum Abschluss des ersten Tages fand die elektroфизиologische Messung des Blinzelreflexes statt. Hierfür nahmen die Studienteilnehmer in einem abgedunkelten Raum in einem bequemen Sessel Platz. Der Blinzelreflex wurde mittels zweier Elektroden abgeleitet, welche sich lateral und unterhalb des rechten Auges befanden. Die Erdung wurde am rechten Handgelenk befestigt. Zur weiteren Reizabschirmung wurden den Studienteilnehmern Kopfhörer aufgesetzt, über welche ein weißes Rauschen abgespielt wurde. Während die Studienteilnehmer einen tonlosen Film schauten, wurden mittels einer am Kopfhörer befestigten Luftdüse Luftstöße auf Höhe des rechten äußeren Augenwinkels appliziert. Die Messung umfasste 30 Luftstoßpaare.

Am Ende des ersten Studientages wurden den Studienteilnehmern Selbstratings mit weiteren Fragebögen ausgehändigt, die sie entweder am Folgetag wieder mitbrachten oder nachträglich per Post einsendeten. Das Selbstrating hatte den Zweck die Lebensumstände, den allgemeinen Gesundheitszustand und weitere Aspekte des Alltags zu erfassen. Es ist an das in domo bewährte Selbstrating der epidemiologischen Studie zu nicht-motorischen Symptomen des Parkinson-Syndroms angelehnt (EPIPARK-Studie; Tunc, 2014).

2.5.2 EEG-Messungen

Der zweite Studientag begann mit dem Setzen der EEG-Haube. Zunächst wurde hierfür der Kopfumfang der Studienteilnehmer zur Ermittlung der richtigen Haubengröße ausgemessen. Der Sitz der Haube wurde überprüft, indem die Länge von Nasion zu Inion und von Tragus des rechten Ohres zu Tragus des linken Ohres bestimmt wurde. Die Elektrode Cz musste hierbei auf halber Strecke von Nasion zu Inion liegen. Für das Setzen der Haube wurden ein Reinigungsgel (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company, Aurora, USA) und zur Verbesserung der Signale ein Gel (Lectron III-10 (KCl)) der Firma *EasyCap* (EasyCap GmbH, Herrsching, Deutschland) verwendet.

Die EEG-Ableitung erfolgte in einem abgedunkelten und geräuscharmen Raum. Die Studienteilnehmer nahmen hierfür an einem Tisch auf einem bequemen Stuhl Platz. Auf dem Tisch befand sich ein Bildschirm, auf dem die ersten drei Reaktionsaufgaben mittels des Programms *Presentation* (Version 18.1, Neurobehavioral Systems Inc., Berkeley, USA) und das letzte Paradigma mittels *PsychoPy* (Version 2.0; Peirce et al., 2019) abgespielt wurden. Die Reaktionszeiten wurden mittels Tastendruckes auf dem Responsepad (Modell RB-844, Cedrus Corporation, San Pedro, USA) gemessen. Im Anschluss wurden den Studienteilnehmern Kopfhörer aufgesetzt. Zur Artefaktverringerung wurden die Studienteilnehmer angewiesen sich während der Messungen möglichst wenig zu bewegen und starke Mimik und Gestik zu vermeiden. Sie erhielten ebenfalls die Anweisung in die Aufgaben eingebaute Pausen abzuwarten und zu nutzen. Jedes Paradigma begann mit einer kurzen Probephase. Sobald die Aufgabe verstanden wurde, begann das eigentliche Paradigma.

Die Studienteilnehmer absolvierten vier verschiedene Paradigmen am Computer. Es handelte sich hierbei um ein *Flanker-Paradigma* (Beste et al., 2008), ein Distraktionsparadigma (Beste et al., 2008; Schröger und Wolff, 1998), einen *Stop-Change-Task* (Mückschel et al., 2014; Stock et al., 2014) und eine Aufgabe namens *Moving Dots* (Beste et al., 2018). Alle Paradigmen beschäftigen sich mit der Informationsverarbeitung und der Fehlerprozessierung. Im Anschluss wurden die gewonnenen Daten auf einer Festplatte und auf dem internen Server des Instituts für Motorische Systemforschung Lübeck gesichert.


In dieser Arbeit soll im Folgenden nur auf das Distraktionsparadigma eingegangen werden.

2.6 Distraktionsparadigma

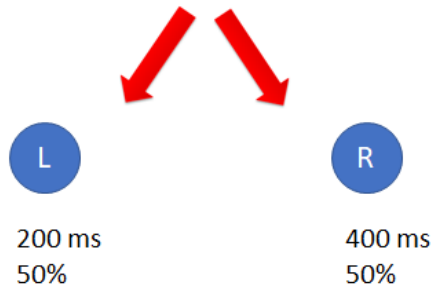
Das von uns verwendete Distraktionsparadigma ist an Vorarbeiten von Beste et al. angelehnt (Beste et al., 2008; Beste et al., 2017). Es untersucht die Ablenkbarkeit der Probanden durch unregelmäßige Abweichungen von für die Aufgabe irrelevanter Stimuluseigenschaften. In diesem Paradigma stellt dies die Modifizierung einzelner auditiver Stimuli dar. Somit prüft das Paradigma die elektrophysiologischen und behavioralen Effekte eines auditiven Distraktors in einer Reihe von Standardtönen und damit das *Predictive Coding* als Teilaspekt der kognitiven Kontrolle. Mittels des Distraktionsparadigmas wurden die *Mismatch Negativity*, P3a und die *Reorienting Negativity* untersucht. Eine schematische Übersicht über das Paradigma bietet Abbildung 1. Über Kopfhörer wurden den Studienteilnehmern Töne in unterschiedlichen Frequenzen (Standardton = 1000 Hz, Distraktoren = 1100 Hz und 900 Hz) und zwei verschiedenen Tonlängen (kurz und lang) präsentiert. Die Studienteilnehmer mussten mittels Tastendruck auf dem Responsepad angeben, ob es sich bei dem präsentierten Ton um einen kurzen (200 ms) oder einen langen (400 ms) Ton handelte. Bei kurzem Ton sollte der Tastendruck auf die linke Taste, bei langem Ton auf die rechte Taste des Responsepads erfolgen. Insgesamt wurden 600 Töne, davon 480 Standardtöne und 120 Distraktoren, präsentiert. Kurze und lange Töne kamen in gleicher Häufigkeit vor. Der Task bestand aus sechs Blöcken zu je 100 Trials und fünf in den Task eingebauten Pausen. Das Intertrialintervall betrug 1200 ms. Das Paradigma wurde mittels der Software *Presentation* abgespielt und aufgezeichnet. Vorzeitige Tastendrucke, die früher als 200 ms nach Stimulusbeginn getätigt wurden, wurden nicht gewertet.

Abbildung 1

Schematische Darstellung des Distraktionsparadigmas



1100 Hz	10%	Distraktor
1000 Hz	80%	Standardton
900 Hz	10%	Distraktor



Anmerkung. L= linke Taste, R= rechte Taste. Insgesamt wurden 600 Töne präsentiert. Eigene Darstellung

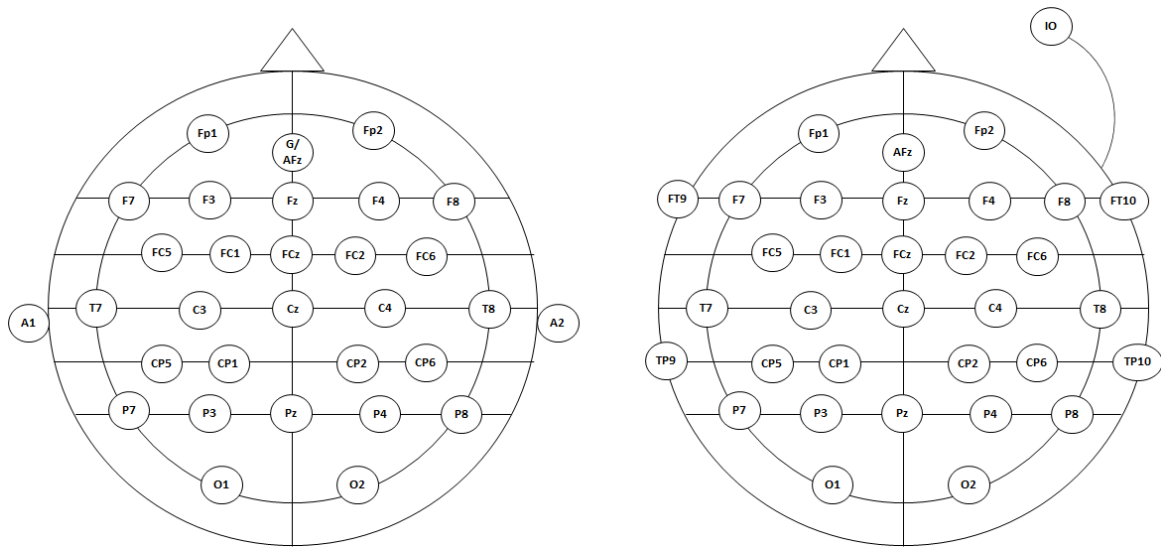
2.7 EEG-Aufzeichnung

Aufgrund eines Systemwechsels wurden für diese Studie zwei verschiedene EEG-Systeme und drei Haubentypen verwendet. Alle drei Haubentypen basierten auf dem 10/20-System und verwendeten Ag/AgCl-Sensoren. Abbildung 2 bietet eine schematische Darstellung der verwendeten Haubentypen.

Ein Patient wurden mit einem EEG-System bestehend aus einem Anschlusskasten, dem Vorverstärker, dem Verstärker und einer Haube mit 28 Elektroden (Fp1, Fp2, AFz, Fz, Cz, Pz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, P3, P4, P7, P8, O1 und O2) gemessen. Zusätzlich wurden zwei Mastoid-Elektroden (A1 und A2) geklebt, die nicht in der Haube integriert waren. Die Erdung entsprach der Elektrode A2, die Referenzelektrode der Elektrode AFz. Die Elektroden mussten alle einzeln mit dem Anschlusskasten verbunden werden. Zusätzlich wurden je zwei Elektroden (Kendall EEG-Elektroden, Covidien, Dublin, Irland) geklebt, um horizontale und vertikale Augenbewegungen zu erfassen. Die beiden horizontalen Augenelektroden befanden sich jeweils an der Schläfe, die beiden vertikalen Elektroden oberhalb und unterhalb des rechten Auges.

Abbildung 2

Elektrodenverteilung der verwendeten EEG-Hauben



Anmerkung. Links: Elektrodenverteilung der ersten beiden Hauben. Bei der ersten Haube fehlte FCz. Bei der zweiten verwendeten Haube entsprach G = AFz. Rechts: Elektrodenverteilung der 32-Kanal-Easy Cap. AFz = G, FCz = Referenzelektrode. Eigene schematische Darstellung.

Zwei weitere Patienten wurden mit demselben System und einer Haube (EasyCap GmbH, Herrsching, Deutschland) mit 31 Elektroden (Fp1, Fp2, G, Fz, FCz, Cz, Pz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, P3, P4, P7, P8, O1, O2, A1 und A2) gemessen. Als Referenzelektrode wurde FCz, als Erdung G (*ground electrode*) verwendet. Zur Aufzeichnung von Augenbewegungsartefakten wurden ein vertikales und horizontales EOG analog zum ersten Haubentyp aufgezeichnet. Zur Aufzeichnung des EEG wurde bei beiden Haubentypen das Walter-EEG mit Walter-Amplifier (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Deutschland) verwendet.

Das zweite verwendete EEG-System (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) bestand aus zwei Verstärkern (BrainVision professional BrainAmp) und der Haube (Standard 32Ch BrainCap, EasyCap GmbH, Herrsching, Deutschland) mit 32 Elektroden (Fp1, Fp2, Fz, Cz, Pz, F3, F4, F7, F8, FT9, FT10, FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, TP9, TP10, P3, P4, P7, P8, O1, O2 und IO). Zusätzlich wurden horizontale und vertikale Augenbewegungen mittels dreier EOG-Elektroden erfasst. Zwei Elektroden wurden

an den Schläfen befestigt, die dritte oberhalb der rechten Augenbraue. Als Referenzelektrode wurde die Elektrode FCz verwendet, als Erdung die Elektrode AFz. Mit diesem System wurden 28 von 31 Patienten und alle 30 Probanden gemessen. Zur Aufzeichnung des EEG wurde das Programm *Brain Vision Recorder* (Version 1.20, Brain Products GmbH) verwendet. Die Impedanz wurde während aller Messungen stets unter fünf Kiloohm gehalten.

2.7.1 EEG-Datenverarbeitung

Zur Auswertung der erhobenen EEG-Daten wurde das Programm *Brain Vision Analyzer* (Version 2.1.0, Brain Products GmbH) verwendet.

Das aufgezeichnete EEG wurde zuerst mit einem Bandpass von 0,5 bis 20 Hz (48 dB/ Okt) und einer *Sampling Rate* von 256 Hz gefiltert. Im Anschluss erfolgte eine Re-Referenzierung auf den Mittelwert aller Elektroden. Die Entfernung von Artefakten erfolgte zweischrittig, einerseits automatisch durch das Programm (Grenze +/- 80 μ V) andererseits durch eine manuelle Artefaktverwerfung. Hierbei wurden alle Bereiche entfernt, die technische Artefakte aufwiesen. Im Anschluss erfolgte eine unabhängige Komponentenanalyse (*independent component analysis*), mit deren Hilfe periodisch auftretende Artefakte (horizontale und vertikale Augenbewegungen sowie Blinzler) und Muskelartefakte korrigiert wurden. Als Nächstes erfolgte bei Bedarf eine topographische Interpolation, mit deren Hilfe durchgängig artefaktbelastete Kanäle durch die mittlere elektrische Aktivität der umliegenden vier Elektroden ersetzt wurden. Da im Zuge der Messungen drei unterschiedliche Haubensysteme verwendet wurden, wurden einzelne Elektroden im nächsten Schritt entsprechend der internationalen Bezeichnung umbenannt, um eine einheitliche Nomenklatur zu gewährleisten (TP9 = A1, TP10 = A2). Zusätzliche Elektroden der Easy Cap (FT9, FT10) wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Anschluss erfolgte eine Segmentierung auf den Bereich von -500 bis 1500 ms, jeweils auf die korrekten Standardton-Trials, die korrekten Distraktoren-Trials und auf alle Distraktoren-Trials. Nachfolgend wurde erneut eine automatische Artefaktverwerfung für folgende Elektroden durchgeführt: Fz, FCz, Cz, Pz, F3, F4, FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, P3 und P4

(Gradient 80 $\mu\text{V}/\text{ms}$; Wertdifferenzen $>100 \mu\text{V}/250 \text{ ms}$; Amplitude $<-100 \mu\text{V}$ oder $>100 \mu\text{V}/200 \text{ ms}$; Aktivität $>0,2 \mu\text{V}/100 \text{ ms}$). Zudem erfolgte eine Grundlinienkorrektur (*baseline* correction) von -200 bis 0 ms. Als nächstes wurden Mittelwerte (*averages*) und Gesamtmittelwerte (*grand averages*) der drei Konditionen, je bei Patienten und Probanden, gebildet. Nach Beste et al. wurde die MMN als der negativste Peak im Bereich von 100 bis 250 ms, die RON als der negativste Peak im Bereich von 500 bis 800 ms und P3a als der positivste Peak im Bereich von 400 bis 600 ms definiert (Beste et al., 2008). Mittels *Peak-Detection* wurde darauf aufbauend für jedes EKP nach visueller Inspektion die Elektrode gewählt, die den höchsten negativen (MMN, RON) bzw. positiven (P3a) mittleren Ausschlag in dem vorbeschriebenen Zeitintervall hatte. Anschließend wurden aus den individuellen EKP-Kurven die Mittelwerte aus den festgesetzten Intervallen extrahiert: MMN (FCz, 105-145 ms), P3a (CP1, 375-415 ms, CP2 360-400 ms), und RON (FCz, 430-530 ms). Für die weiteren Berechnungen wurden die Daten exportiert und in SPSS integriert.

2.8 Behaviorale Daten

Neben den elektrophysiologischen Daten wurden auch die behavioralen Daten des Distraktionsparadigmas analysiert. Für diese Dissertation sind die Reaktionszeit und die Trefferquote relevant. Die Reaktionszeiten wurden von Beginn des auditiven Stimulus an bis zur Tätigung einer Antwort mittels Tastendruckes gemessen. Dies wurde je für Standardton und Distraktor bestimmt. Die Trefferquote stellt den prozentualen Anteil der richtigen Antworten im Verhältnis zu allen getätigten Antworten dar. Auch hier erfolgte die Bestimmung sowohl für Standardton als auch Distraktor getrennt.

2.9 Organisation der Daten

Alle erhobenen Daten wurden mittels des Statistikprogramms SPSS (SPSS Inc., Version 22, Chicago, USA) pseudonymisiert erfasst und ausgewertet. Alle im Rahmen dieser Studie erfassten Daten wurden durch die beiden Doktorandinnen in das Statistikprogramm SPSS eingepflegt. Die Pseudonymisierung der Studienteilnehmer erfolgte mittels Codenummern. Die aktuellste SPSS-Version sowie die EEG- und Verhaltensdaten wurden sowohl auf den jeweiligen Rechnern, auf denen sie erhoben wurden, als auch auf einer externen Festplatte gespeichert. Zudem wurden die pseudonymisierten Daten auf dem internen Server des Instituts für Systemische Motorikforschung Lübeck gespeichert.

2.10 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistiksoftware SPSS. Um die Normalverteilung der erhobenen Daten beurteilen zu können kam der Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz. Der Datensatz wurde graphisch mit Hilfe eines Box-Plots auf extreme Ausreißer getestet. Hierbei waren extreme Ausreißer als mehr als das 3-Fache des Interquartilsabstands definiert. Zur Überprüfung auf Varianzgleichheit wurde der Levene-Test verwendet. Bei vorliegender Varianzgleichheit wurde zur Testung signifikanter Unterschiede zwischen den Patienten und gesunden Kontrollen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei fehlender Varianzgleichheit wurde der Welch-Test genutzt. Als Maß der Effektstärke wurde Cohen's d verwendet. Zur Überprüfung des Effektes des Szenarios (Standardton vs. Distraktor) auf die Gruppen (Patienten vs. Kontrollen) erfolgte die Berechnung einer mixed ANOVA. Post-hoc-Tests wurden Bonferroni-korrigiert. Zur Überprüfung von Korrelationen zwischen metrischen Variablen wurde die Korrelation nach Pearson errechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p = 0,05$) festgelegt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden soll eine Charakterisierung der Studienteilnehmer und die Präsentation der klinischen sowie behavioralen und elektrophysiologischen Daten in Bezug auf das zuvor beschriebene Distraktionsparadigma erfolgen. Auf die Ergebnisse der Selbstratings und der ebenfalls im Rahmen dieser Studie durchgeführten elektrophysiologischen Aufgaben (Stop-Change-Task und Moving-Dots) wird nicht eingegangen. Für die Ergebnisse des Flanker-Paradigmas wird an dieser Stelle an die Dissertation von Juliane Lubs verwiesen. Für die Ergebnisse des Blinzelreflex-Tests wird auf die Publikation von Dr. Sinem Tunc et al. (Tunc et al., 2017) verwiesen.

3.1 Die Studienteilnehmer

Im Rahmen dieser Dissertation wurden insgesamt 25 Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie mit spinocerebellärem Erkrankungsmuster und 30 gesunde alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen untersucht und in die Datenbank eingepflegt.

3.1.1 Ausschluss

Zwei Patienten (SCA1 und SCA6) mussten von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden, da sie gesundheitlich nicht in der Lage waren die Studie zu beenden. Nach Auswertung der Verhaltensdaten mussten zusätzlich drei Patienten (SCA3, SCA6 und SCA17) exkludiert werden, da ihre Trefferquote unterhalb der Zufallsquote lag. Ein Kontrollproband zeigte milde dystone Symptome, sodass er aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden musste. Ein weiterer Kontrollproband wurde aufgrund von ungenügender Datenqualität der EEG-Aufzeichnung bei den weiteren EEG-Berechnungen nicht berücksichtigt, jedoch in die Betrachtung der behavioralen Daten einbezogen.

3.1.2 Analyisierte Studienpopulation

Insgesamt wurden somit die Verhaltensdaten von 20 Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie und 29 alters- und geschlechtsgematchte Probanden sowie die EEG-Daten von 20 Patienten mit genetisch gesicherter Ataxie und 28 alters- und geschlechtsgematchte Probanden im Rahmen der vorliegenden Dissertation ausgewertet. Die Patientengruppe unterteilte sich weiter in 19 Patienten mit autosomal-dominanter spinocerebellärer Ataxie (7x SCA1, 2x SCA2, 3x SCA3, 1x SCA7, 1x SCA28) und einen Patienten mit autosomal-rezessiver Ataxie (AOA2). In der Patientengruppe betrug der Frauenanteil 55 % (11 Frauen), in der Kontrollgruppe 59 % (17 Frauen). Weitere demographische Daten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3

Demographische Charakterisierung der Studienteilnehmer

	Diagnosegruppe									
	SCA1 n=7	SCA2 n=2	SCA3 n=3	SCA7 n=1	SCA6 n=5	SCA28 n=1	AOA2 n=1	Gesund n=29		
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Geschlecht	männlich	2	2	1	0	2	1	1	1	12
	weiblich	5	0	2	1	3	0	0	0	17
Alter bei Studieneinschluss in Jahren	20-30	0	0	0	0	0	0	1	0	6
	31-40	1	0	0	0	0	1	0	0	4
	41-50	4	1	2	0	0	0	0	0	9
	51-60	2	1	1	0	3	0	0	0	8
	61-70	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	71-80	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Krankheitsdauer in Jahren	<1	1	0	0	0	0	0	0	0	29
	1-5	3	1	2	0	1	0	0	0	0
	6-10	1	1	1	0	2	0	1	0	0
	11-15	2	0	0	1	1	0	0	0	0
	16-20	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	21-25	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	26-36	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Deutsch	5	2	3	1	5	1	0	0	26
	Türkisch	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Polnisch	1	0	0	0	0	0	0	0	2
andere	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Höchste Berufsausbildung	Lehre	4	1	2	1	2	1	1	1	14
	Fachschule	3	1	0	0	0	0	0	0	2
	Fachhochschule	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Universität	0	0	0	0	2	0	0	0	3
	andere Berufsausbildung	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	keine Berufsausbildung	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	n.a.	0	0	1	0	0	0	0	0	5

3.2 Ergebnisse der klinischen Scores

Um den Einfluss motorischer Faktoren auf die behaviorale Performance zu eruieren, kamen die im zweiten Kapitel genannten klinischen Scores zum Einsatz. Das Rating der Scores erfolgte durch einen verblindeten und einen nicht verblindeten Untersucher. Die Interraterreliabilität war für den SARA- (Cronbach's alpha = 0,984) und den BFMDRS-Score (Cronbach's alpha = 0,966) hoch. Für weitergehende Analysen wurde daher der Mittelwert aus den Ratings beider Untersucher verwendet. Der Levene-Test der Varianzgleichheit zeigte in den betrachteten Scores nur bei der PATA-Rate Varianzhomogenität ($p > 0,05$). Bei den übrigen Scores wurde aufgrund der fehlenden Varianzhomogenität der Welch-Test anstelle des t-Testes verwendet. In unserem Datensatz befanden sich nur leichte, echte Ausreißer (1,5-Fache des Interquartilsabstands), sodass wir von einem Ausschluss weiterer Fälle absehen konnten. Tabelle 4 präsentiert die Mittelwerte der Patienten und Probanden für die genannten Scores.

Tabelle 4

Mittelwerte von SARA, INAS, BFMDRS, NHPT, PATA und MoCA bei je Patienten und Kontrollprobanden

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SARA-Score	Patient	12,04	4,57	1,02
	Kontrolle	0,57	0,48	0,09
BFMDRS-Score	Patient	4,44	4,69	1,05
	Kontrolle	0,88	0,81	0,15
INAS-Score	Patient	5,10	2,13	0,48
	Kontrolle	0,03	0,19	0,03
PATA-Rate	Patient	22,20	4,60	1,03
	Kontrolle	28,21	4,57	0,85
NHPT	Patient	28,11	7,50	1,68
	Kontrolle	16,21	1,45	0,27
MoCA-Score	Patient	27,10	3,48	0,78
	Kontrolle	27,24	2,03	0,38

Anmerkung. Patienten n = 20, Kontrollen n = 29. SARA-Score: max. 40 Punkte; BFMDRS-Score: max. 120 Punkte; INAS-Score: max. 16 Punkte; MoCA-Score: max. 30 Punkte; PATA-Rate: Anzahl der Silbenwiederholung in 10 Sekunden; NHPT: Zeit in Sekunden, die für die Vollendung der Aufgabe benötigt wrd.

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, schnitten die Patienten in allen motorischen Tests signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollen ($p < 0,003$). Der MoCA, als kognitiver Test, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,871$). Sowohl Patienten als auch Probanden erreichten in diesem Kognitionstest im Schnitt 27 Punkte, wiesen somit per definitionem normale kognitive Fähigkeiten vor.

Tabelle 5

Welch-Test bei unabhängigen Stichproben für den SARA, INAS, BFMDRS, NHPT, PATA¹ und MoCA

	T	df	Sig. (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz			Cohen's d
				Mittel- wert	Untere	Obere	
SARA-Score	11,18	19,29	0,001*	11,47	9,32	13,61	3,917
BFMDRS- Score	3,36	19,79	0,003*	3,56	1,35	5,77	1,167
INAS-Score	10,63	19,20	0,001*	5,07	4,07	6,06	3,728
NHPT	7,00	19,99	0,001*	11,89	8,35	15,43	2,418
PATA ¹ -Rate	-4,51	47,00	0,001*	-6,01	-8,69	-3,33	-1,312
MoCA-Score	-0,16	27,93	0,871	-0,14	-1,91	1,63	-0,052

Anmerkung. ¹Bei der PATA-Rate wurde bei Varianzgleichheit gemäß Levene-Test der t-Test verwendet, bei den übrigen Scores kam aufgrund von fehlender Varianzgleichheit der Welch-Test zum Einsatz.

Eine detaillierte Aufstellung des SARA-Scores für die einzelnen Ataxie-Subgruppen bietet Tabelle 6. Tabelle 7 präsentiert Teilaspekte des INAS. Insgesamt zeigten sich keine großen Unterschiede der Mittelwerte des SARA-Scores für die einzelnen Subgruppen. Die Ergebnisse des INAS zeigen, dass die von uns untersuchte Patientengruppe keine oder nur milde nicht ataxiespezifische Symptome vorwies. Eine statistische Untersuchung auf signifikante Unterschiede innerhalb der Patientengruppe war aufgrund der geringen Fallzahlen der einzelnen Ataxie-Subgruppen nicht möglich.

Tabelle 6*Mittelwerte der einzelnen SARA Items für jede Ataxie-Subgruppe*

Sara Item	Diagnosegruppe						
	SCA 1	SCA 2	SCA 3	SCA 6	SCA 7	SCA 28	AOA2
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
Gang	2,58	2,00	3,25	2,67	2,50	2,50	3,50
Stand	2,08	2,00	2,63	2,13	2,00	2,00	3,00
Sitzen	0,58	0,00	0,88	0,38	0,50	0,50	0,00
Sprechen	1,08	1,50	1,25	1,50	1,00	3,00	1,00
Fingerfolge-Versuch	2,17	1,50	2,00	1,38	1,75	2,00	1,00
Finger-Nase-Versuch	1,21	0,75	0,94	0,75	1,50	1,00	2,00
Alternierende Handbewegungen	1,63	1,00	1,00	1,31	1,00	1,50	2,00
Knie-Hacke-Versuch	6,29	5,88	7,97	6,59	6,38	7,75	8,75
Sara-Score insgesamt	11,46	10,25	13,44	11,44	11,25	14,00	15,00

Anmerkungen. SCA1 n = 7, SCA2 n = 3, SCA3 n = 2, SCA6 n = 5, SCA7 n = 1, SCA 28 n = 1, AOA2 n = 1.

Maximaler Punktwert 40 Punkte. Gang maximal 8 Punkte, Stand und Sprechen je maximal 6 Punkte, Sitzen, Finger-Folge-Versuch, Finger-Nase-Versuch, schnelle alternierende Handbewegungen und Knie-Hacke-Versuch je maximal 4 Punkte.

Tabelle 7*Häufigkeit der Symptome Spastik, Rigor und Ruhetremor in der Patientengruppe*

	Symptome			
	Keine	Mild	Moderat	Stark
	Anzahl in % (n)	Anzahl in % (n)	Anzahl in % (n)	Anzahl in % (n)
Spastik				
Gang	60,1 (14)	26,1 (6)	8,7 (2)	4,4 (1)
Obere Extremität	91,3 (21)	8,7 (2)	0 (0)	0 (0)
Untere Extremität	87,0 (20)	13,0 (3)	0 (0)	0 (0)
Rigor				
Axial	91,3 (21)	8,7 (2)	0 (0)	0 (0)
Obere Extremität	95,6 (22)	4,4 (1)	0 (0)	0 (0)
Untere Extremität	95,6 (22)	4,4 (1)	0 (0)	0 (0)
Ruhetremor	95,6 (22)	4,4 (1)	0 (0)	0 (0)

Anmerkung. Patienten n = 23. Zur Beurteilung der Items kam das INAS (Jacobi et al., 2013) zum Einsatz.

3.3 Behaviorale Daten

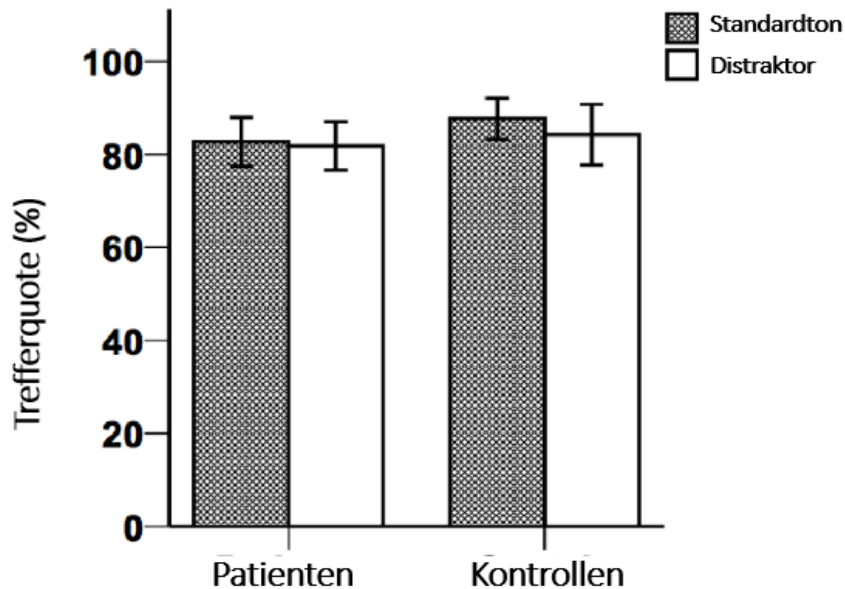
Gemäß dem Levene-Test war in unserem behavioralen Datensatz Varianzhomogenität gegeben ($p > 0,05$). Im Folgenden werden nur die Reaktionszeit und die Trefferquote bei richtiger Antwort gewertet. Als „Bedingung“ wird im Folgenden die Präsentation eines Standardtons bzw. Distraktors bezeichnet.

3.3.1 Trefferquoten

Die mixed ANOVA zeigte in Bezug auf die Trefferquoten weder bei dem Faktor „Gruppe“ ($F(1,47) = 0,99$, $p = 0,323$) noch „Bedingung“ ($F(1,47) = 3,24$, $p = 0,078$) einen Haupteffekt. Es gab keine Interaktion bezüglich „Gruppe x Bedingung“ ($F(1,47) = 1,12$, $p = 0,295$). Die gesunden Kontrollen erzielten somit weder bei Standardton (Patienten $M = 82,69\%$, $SD = 11,21$; Kontrollen $M = 87,64\%$, $SD = 11,60$) noch bei Distraktor (Patienten $M = 81,79\%$, $SD = 11,08$; Kontrollen $M = 84,19\%$, $SD = 17,14$) signifikant höhere Trefferquoten als die Patienten. Abbildung 3 bietet eine graphische Darstellung der Trefferquoten.

Abbildung 3

Graphische Darstellung der Trefferquoten der Patienten und der gesunden Kontrollen bei Standardton und Distraktor



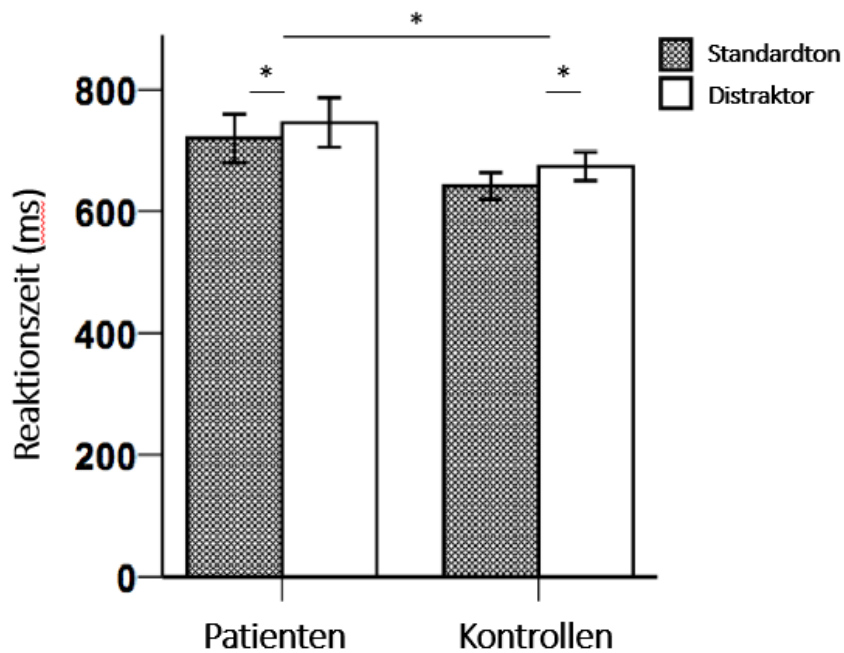
Anmerkung. Trefferquote in Prozent. Patienten n = 20, Kontrollen n = 29. Quelle: Tunc et al., 2019.

3.3.2 Reaktionszeiten

Die mixed ANOVA zeigte in Bezug auf die Reaktionszeit einen Haupteffekt der Faktoren „Gruppe“ ($F(1,47) = 13,3$, $p = 0,001$) und „Bedingung“ ($F(1,47) = 85,91$, $p < 0,001$), aber keine Interaktion von „Gruppe x Bedingung“ ($F(1,47) = 0,99$, $p = 0,325$). Die Patienten zeigten sowohl bei Distraktor ($M = 745,59$, $SD = 87,01$) als auch bei Standardton ($M = 719,85$, $SD = 84,96$) signifikant längere Reaktionszeiten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Distraktor $M = 673,49$, $SD = 61,99$; Standardton $M = 641,57$, $SD = 58,28$). Zudem zeigten sowohl Patienten als auch Kontrollen längere Reaktionszeiten bei Distraktor als bei Standardton. Abbildung 4 präsentiert die Reaktionszeit der Patienten und Kontrollen bei Standardton und Distraktor.

Abbildung 4

Graphische Darstellung der Reaktionszeiten der Patienten und der gesunden Kontrollen bei Standardton und bei Distraktor



Anmerkung. Reaktionszeiten in Millisekunden. Patienten n = 20, Kontrollen n = 29. * markiert Signifikanzen. Quelle: Tunc et al., 2019.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der behavioralen Daten sagen, dass die Patienten längere Reaktionszeiten als die Kontrollen vorwiesen, jedoch weder bei Distraktor noch Standardton signifikant mehr Fehler machten.

3.3.3 Unterschiede zwischen den Ataxie-Subgruppen

Tabelle 8 präsentiert die Mittelwerte der behavioralen Daten für die einzelnen Ataxie-Subgruppen. Eine statistische Untersuchung auf signifikante Unterschiede war aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Ataxie-Subgruppen nicht möglich.

Tabelle 8

Mittelwerte der Reaktionszeiten sowie der Trefferquoten der Ataxie-Subgruppen bei Standardton und Distraktor

Diagnosegruppe		Reaktionszeit Standardton	Reaktionszeit Distraktor	Trefferquote Standardton	Trefferquote Distraktor
SCA1	Mittelwert	706,46	728,54	82,56	80,95
	N	7	7	7	7
	Standardabweichung	61,40	56,10	10,75	10,67
SCA2	Mittelwert	693,62	733,07	92,50	91,25
	N	2	2	2	2
	Standardabweichung	36,04	24,62	0,59	2,95
SCA3	Mittelwert	668,26	685,88	91,53	92,22
	N	3	3	3	3
	Standardabweichung	77,95	96,87	4,11	5,85
SCA6	Mittelwert	781,23	816,65	76,67	76,67
	N	5	5	5	5
	Standardabweichung	80,09	77,06	14,69	14,25
SCA7	Mittelwert	891,77	899,77	68,96	75,83
	N	1	1	1	1
	Standardabweichung
SCA28	Mittelwert	614,04	617,62	81,88	74,17
	N	1	1	1	1
	Standardabweichung
AOA2	Mittelwert	647,68	687,32	82,08	76,67
	N	1	1	1	1
	Standardabweichung
Insgesamt	Mittelwert	719,85	745,58	82,69	81,79
	N	20	20	20	20
	Standardabweichung	84,96	87,01	11,21	11,08

Anmerkung. Angabe der Reaktionszeiten in Millisekunden. Angabe der Trefferquoten in Prozent.

3.3.4 Korrelationen

Der SARA-Score korrelierte moderat positiv signifikant mit der Reaktionszeit (Korrelation nach Pearson $r = 0,46$, $p = 0,001$). Dies war sowohl bei Standardton (r

= 0,45, $p = 0,001$) als auch bei Distraktor der Fall ($r = 0,46$, $p = 0,001$). Der SARA-Score korrelierte zudem positiv mit dem NHPT ($r = 0,90$, $p < 0,001$). Es zeigte sich eine negative, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem SARA Score und der Trefferquote bei Standardton ($r = -0,36$, $p = 0,011$), jedoch nicht bei Distraktor ($r = -0,20$, $p = 0,16$). Zudem zeigte sich eine positive statistisch signifikante Korrelation zwischen dem BFMDRS-Score und der Reaktionszeit ($r = 0,47$, $p = 0,001$ bei Standardton; $r = 0,46$, $p = 0,001$ bei Distraktor). Der MoCA-Score korrelierte sowohl bei Standardton ($r = -0,35$, $p = 0,015$) als auch bei Distraktor ($r = -0,39$, $p = 0,006$) signifikant negativ mit der Reaktionszeit. Es zeigte sich zudem eine positive Korrelation zwischen dem MoCA-Score und der Trefferquote ($r = 0,43$, $p = 0,002$ bei Standardton; $r = 0,44$, $p = 0,002$ bei Distraktor). Der MoCA-Score korrelierte nicht mit der Krankheitsdauer ($r = -0,253$, $p = 0,282$).

3.4 EEG-Daten

3.4.1 MMN

Die MMN wurde als der Mittelwert im Intervall von 105 bis 145 ms nach dem Beginn des Stimulus definiert. Die stärkste Ausprägung zeigte sich über der Elektrode FCz. Die MMN wird aus der Differenzwelle bestimmt, die sich durch Subtraktion des EKP bei Standardton von dem EKP bei deviantem Ton ergibt. Bei bestehender Varianzgleichheit gemäß Levene-Test kam der t-Test zum Einsatz. Die Amplitude der MMN zeigte zwischen den Patienten ($M = -0,24 \mu\text{V}$, $SD = 0,30$) und den gesunden Kontrollen ($M = -0,32 \mu\text{V}$, $SD = 0,39$) keinen signifikanten Unterschied ($t(46) = 0,79$, $p = 0,431$, $d = 0,233$). Abbildung 5 bietet eine graphische Darstellung von MMN und RON. Bei den Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante, inverse Korrelation zwischen der MMN und der Trefferquote (Pearsons $r = -0,613$, $p = 0,004$). Tabelle 9 fasst die wichtigsten Ergebnisse für die drei EKP tabellarisch zusammen.

Tabelle 9

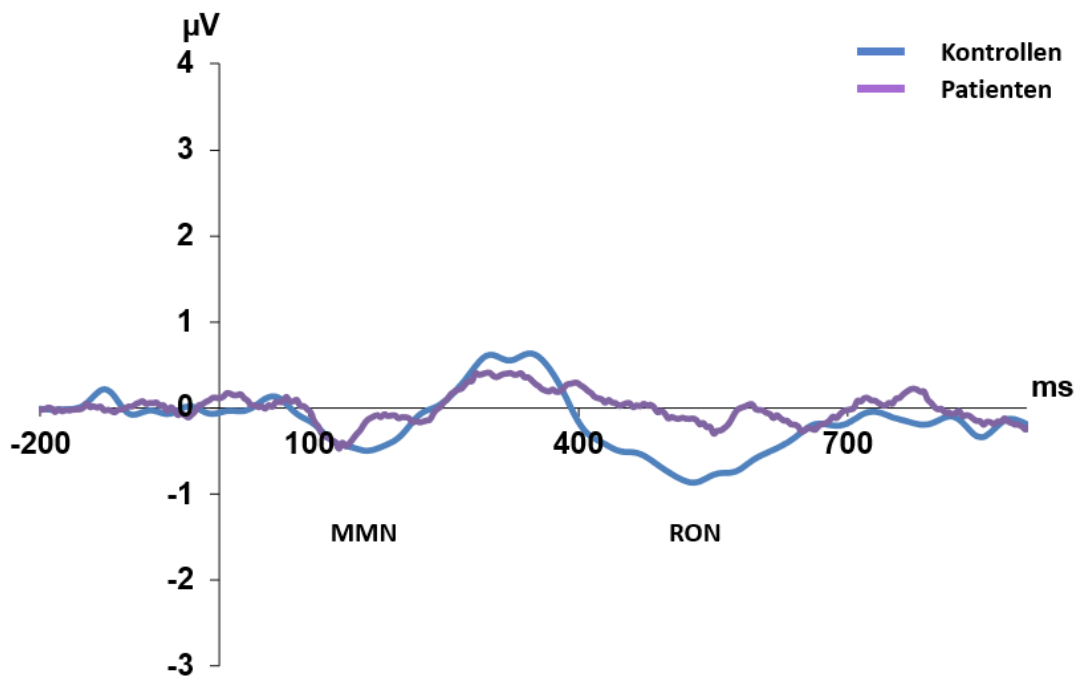
t-Test bei unabhängigen Stichproben für MMN, P3a und RON bei Standardton und Distraktor

	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		Cohen's d
					Untere	Obere	
MMN	0,79	46,00	0,431	0,08	-0,13	0,29	0,233
P3a Standard ¹	-2,38	43,90	0,022	-0,79	-1,45	-0,12	-0,718
P3a Distraktor	-2,31	46,00	0,025	-0,84	-1,57	-0,11	-0,681
RON	3,14	46,00	0,003	0,51	0,18	0,84	0,926

Anmerkung. ¹Bei fehlender Varianzgleichheit der Daten beim P3a bei Standardton kam der Welch-Test zum Vergleich der Mittelwerte zum Einsatz. Bei den anderen EKP wurde der t-Test verwendet.

Abbildung 5

Differenzwellen für MMN und RON je bei Patienten und gesunden Kontrollen



Anmerkung. Die Ableitung der Potentiale erfolgte über der Elektrode FCz. Zeitpunkt 0 stellt den Onset des auditiven Stimulus dar. MMN wurde im Intervall von 105 bis 145 ms, RON von 430 bis 530 ms bestimmt. Quelle: Tunc et al., 2019.

3.4.2 RON

Die RON wird analog zur MMN in der Differenzwelle (Standardton - Distraktor) abgebildet. Sie wurde als der Mittelwert im Intervall von 430 bis 530 ms definiert und ist in Ableitung FCz maximal. Abbildung 5 bietet eine graphische Darstellung. Varianzgleichheit war gemäß dem Levene-Test gegeben ($p = 0,50$), sodass zum Vergleich der Mittelwerte der t-Test zum Einsatz kam. Betrachtet man die Wellen vor Berechnung der RON so zeigte die mixed ANOVA einen Haupteffekt für den Faktor „Bedingung“ ($F(1,46) = 11,88$, $p = 0,001$) und eine „Gruppen x Bedingung“-Interaktion ($F(1,46) = 9,88$, $p = 0,003$), aber keinen Gruppeneffekt ($F(1,46) = 0,02$, $p = 0,877$). Der Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Test zeigte einen signifikanten Effekt der „Bedingung“ auf die RON bei gesunden Kontrollen ($t(27) = 4,77$, $p < 0,001$), aber nicht bei den Patienten ($t(19) = 0,22$, $p = 0,826$). Die Amplitude der RON war bei Patienten ($M = -0,02 \mu\text{V}$, $SD = 0,50$) statistisch signifikant kleiner als bei den gesunden Kontrollen ($M = -0,54 \mu\text{V}$, $SD = 0,60$; $t(46) = 3,14$, $p = 0,003$, $d = 0,920$).

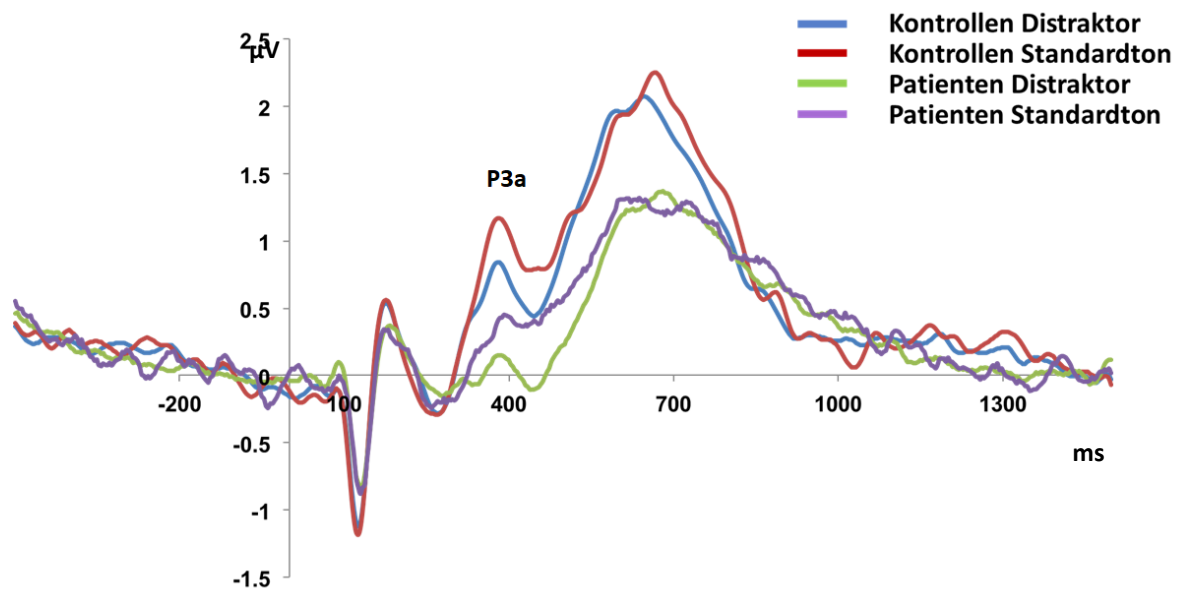
3.4.3 P3a

P3a wurde als der Mittelwert im Intervall von 360 bis 400 ms definiert. Es zeigt sein Maximum in der Elektrode CP2. Die Überprüfung der Varianzgleichheit ergab Varianzgleichheit der EKP-Daten bei Distraktor, sodass hier der t-Test zum Einsatz kam. Bei fehlender Varianzgleichheit der Daten beim Standardton kam der Welch-Test zum Vergleich der Mittelwerte zum Einsatz. Abbildung 6 bietet eine graphische Darstellung von P3a bei Patienten und gesunden Kontrollen.

Die mixed ANOVA zeigte in Bezug auf die Reaktionszeit einen Haupteffekt der Faktoren „Gruppe“ ($F(1,46) = 5,34$, $p = 0,025$) und „Bedingung“ ($F(1,46) = 7,16$, $p = 0,01$), aber keine Interaktion von „Gruppe x Bedingung“ ($F(1,46) = 0,096$, $p = 0,758$). Die Amplitude des P3a war bei Standardton bei Patienten ($M = 0,12 \mu\text{V}$, $SD = 0,82$) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($M = 0,78 \mu\text{V}$, $SD = 1,42$) signifikant kleiner. Bei Distraktor war das P3a bei Patienten ($M = 0,32 \mu\text{V}$, $SD = 0,94$) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($M = 1,16 \mu\text{V}$, $SD = 1,41$) ebenfalls signifikant kleiner. Sowohl bei Patienten als auch bei den Kontrollen war die Amplitude des P3a bei Distraktor durchschnittlich höher als bei Standardton.

Abbildung 6

P3a bei Standardton und Distraktor je bei Patienten und gesunden Kontrollen



Anmerkung. Die Ableitung der Potentiale erfolgte über der Elektrode CP2. Zeitpunkt 0 stellt den Onset des auditiven Stimulus dar. Die Bestimmung von P3a erfolgt im Intervall von 360 bis 400 ms. Quelle: Tunc et al., 2019.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der Bedeutung des Kleinhirns bei dem *Predictive Coding*. Hierfür wurden Patienten mit genetisch gesicherter, hereditärer Ataxie als Modellerkrankung für zerebelläre Dysfunktion klinisch und elektrophysiologisch untersucht. Zur klinischen Beurteilung wurden die im zweiten Kapitel genannten klinischen Scores verwendet. Zur Beurteilung des *Predictive Coding* kam ein auditives Distraktionsparadigma nach Beste et al. (Beste et al., 2008) zum Einsatz. Parallel wurde ein EEG abgeleitet und die ereigniskorrelierten Potentiale MMN, P3a und RON analysiert.

4.1 MMN

Die auditive *Mismatch Negativity* ist die Reaktion des Gehirns auf einen devianten Stimulus in einer Reihe von Standardtönen. Sie ist an unbewusste Aufmerksamkeitsprozesse gebunden und repräsentiert Prozesse des auditiven sensorischen Gedächtnisses. Man nimmt an, dass sie den Abgleich eines neuen, devianten Stimulus mit einer zuvor passiv gebildeten Gedächtnisspur und damit das elektrophysiologische Korrelat des *Predictive Coding* darstellt (Luck, 2004; Näätänen et al., 2007; Näätänen et al., 2017).

Unsere Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Amplitude der MMN zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Dies lässt vermuten, dass unsere Patienten keine Einschränkungen im *Predictive Coding* vorweisen. Die Präsentation devianter Stimuli führte ebenso wenig zu einer signifikanten Erhöhung der Fehlerquote, womit sie nicht stärker ablenkbar zu sein scheinen. Patienten mit hereditärer Ataxie zeigten, wie erwartet, sowohl bei Standardton als auch bei Distraktor längere Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die verlängerte Reaktionszeit der Patienten korrelierte hierbei positiv signifikant mit dem SARA-Score, d. h., dass die Reaktionszeit umso länger war, je stärker unsere Probanden motorisch eingeschränkt waren. Bei beiden Gruppen führte die Präsentation eines devianten Stimulus zu einer signifikanten Verlängerung der

Reaktionszeit. Die Trefferquoten unterschieden sich nicht signifikant. Somit lässt sich in Kombination mit den neurophysiologischen Daten schlussfolgern, dass sich die schlechtere Performance der Patienten wahrscheinlich auf die krankheitsbedingt eingeschränkte Motorik zurückführen lässt und nicht auf verlangsamte kognitive Prozesse.

Aufgrund von zahlreichen Vorarbeiten wird angenommen, dass das Kleinhirn an Prozessen beteiligt ist, die für die Erstellung von *internal-forward*-Modellen von Bedeutung sind (Blakemore et al., 2001; Blakemore und Sirigu, 2003; Fellows et al., 2001; Ito, 2008; Wolpert et al., 1998). Somit wird davon ausgegangen, dass eine zerebelläre Dysfunktion eine Beeinträchtigung dieser Funktion induziert. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass *internal-forward*-Modelle trotz einer eindeutigen zerebellären Störung nicht beeinträchtigt zu sein scheinen. Viele Vorarbeiten legten den Fokus auf akute zerebelläre Ereignisse, beispielsweise im Rahmen eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls (Peterburs und Desmond, 2016). Bei der von uns untersuchten Erkrankung handelt es sich jedoch um eine chronisch-progrediente, neurodegenerative Form der zerebellären Dysfunktion. Somit ist anzunehmen, dass hier, im Vergleich zu einer plötzlich eintretenden Störung, Adaptations- und Kompensationsmechanismen in Kraft treten, die die Generierung interner Modelle ermöglichen. Somit scheint das Kleinhirn wichtig, jedoch nicht essenziell, bei dem *Predictive Coding* zu sein. Beste et al. hoben durch ihre Studien mit Huntington-Patienten die Rolle des NMDA-Rezeptor-Systems beim *Predictive Coding* hervor. Weitere neuronale Bahnen wie das dopaminerge oder cholinerge System scheinen bei der Generierung der MMN nicht relevant zu sein (Beste et al., 2008). Da das *Predictive Coding* bei unseren Patienten nicht beeinträchtigt ist, legen unsere Ergebnisse nahe, dass das NMDA-Rezeptor-System in Hinblick auf das *Predictive Coding* bei hereditären Ataxien nicht defizitär zu sein scheint.

4.2 P3a und RON

Die Amplitude der P3a war bei unseren Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant kleiner. Dies war sowohl bei Standardton als auch bei Distraktor gegeben. P3a wird mitunter als eine bewusste Aufmerksamkeitsverlagerung gedeutet (Näätänen, 1990). Folgt man dieser Vermutung, so scheinen bewusste Aufmerksamkeitsprozesse, insbesondere ein Update des internen Modells, im Gegensatz zum *Predictive Coding* bei Ataxie-Patienten defizitär zu sein. Vorarbeiten beschäftigten sich mit der Vorhersage in Bezug auf die Motorik und postulierten, dass jene bei Patienten mit zerebellärer Schädigung intakt zu sein scheint. Weiterhin sei die Adaptation des internen Modells jedoch analog zu unseren Ergebnissen in Bezug auf die Kognition beeinträchtigt (Bastian, 2006). Dies ist in der Zusammenschau der Ergebnisse jedoch nur eine von vielen möglichen Interpretationsmöglichkeiten. Die Interpretation bleibt trotz intensiver Forschung diesbezüglich umstritten.

Die Amplitude der *Reorienting Negativity* war bei unseren Patienten signifikant kleiner als bei den gesunden Kontrollen. Sie spiegelt die Reorientierung zu für die Aufgabe relevanten Inhalten wider. Da bei Ataxie-Patienten die Aufmerksamkeitsverlagerung zum Distraktor beeinträchtigt war (geringere Amplitude des P3a), fehlte dementsprechend auch die Reorientierung. Studien zufolge werden P3a und RON durch dorso-laterale und orbito-frontale Regionen beeinflusst, die Informationen von den Basalganglien durch ventro-anteriore und dorso-mediale Regionen des Thalamus erhalten (Alexander et al., 1986; Lindsay und Storey, 2017). Eine Störung dieser Netzwerke führt zu einer eingeschränkten Aufmerksamkeitsverlagerung. Jenes Phänomen wurde bereits bei Patienten mit degenerativer zerebellärer Ataxie beobachtet (Lindsay und Storey, 2017; Maruff et al., 1996; Pereira et al., 2017). Es scheint, dass diese Netzwerke einen sensibleren Marker für das Maß der kognitiven Dysfunktion bei Patienten mit hereditärer Ataxie darstellen als das *Predictive Coding*.

Man vermutet, dass das Kleinhirn eine Bedeutung bei fehlerbasiertem Lernen hat. Im Rahmen einer zerebellären Dysfunktion nimmt diese Funktion somit ab. Kompensatorisch kommt es zu einer Hochregulierung des belohnungsbasierten Lernens, welches den Basalganglien zugeschrieben wird (Donchin und Timmann,

2019). Genau diese belohnungsbasierten Prozesse sind wichtig für das *Predictive Coding* (Beste et al., 2014; Beste et al., 2008; Tomkins et al., 2013; Wacongne et al., 2012) und die fehlerbasierte Adaptation des Verhaltens (Holroyd und Coles, 2002; Ullsperger et al., 2014). Somit könnten jene hochregulierten Basalganglien-Netzwerke dafür verantwortlich sein, dass das *Predictive Coding* trotz der zerebellärer Dysfunktion intakt zu sein scheint.

4.3 Objektivierbare kognitive Einbußen

Kognitive Einschränkungen variieren stark zwischen den einzelnen Subgruppen der hereditären Ataxien. Laut der Fachliteratur weisen alle von uns untersuchten Subtypen im Verlauf kognitive Einbußen vor (Teive und Arruda, 2009; Klivényi et al., 2012). Hierbei zeigt sich bei der SCA1 der schnellste, bei der SCA6 der langsamste kognitive Abbau (Moriarty et al., 2016). Es wird vermutet, dass viele kognitiven Einbußen unbemerkt bleiben, da meist Tests verwendet werden, die nicht auf die kognitiven Defizite dieser Patientengruppe abgestimmt sind (Lindsay und Storey, 2017). In dieser Studie wurden die kognitiven Funktionen mittels MoCA evaluiert. Dieser Test untersucht exekutive und visuospatiale Funktionen, das Gedächtnis, verzögerte Abfrage, Benennen, abstraktes Denken und Aufmerksamkeit. Er deckt somit die Bereiche ab, die bei Patienten mit CCAS betroffen sind und daher auch bei Patienten mit hereditärer Ataxie betroffen sein müssten. Zudem hat er keine zeitlich limitierende Komponente, die dazu führen könnte, dass Patienten aufgrund von motorischen Einschränkungen schlechter performen. Unsere Patienten erreichten im Schnitt einen Wert von 27 von 30 möglichen Punkten. Dies entspricht nach den Vorgaben des Tests einer grenzwertig normalen kognitiven Fähigkeit. Betrachtet man die einzelnen Patienten, so zeigten sich kognitive Einbußen bei zwei SCA1, zwei SCA6 und beim SCA7 Patienten. Der MoCA-Score korrelierte in unserer Kohorte nicht mit der Krankheitsdauer, sodass die Frage aufkommt, ob der MoCA ein geeigneter Test zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeit bei Patienten mit hereditärer Ataxie ist bzw. als Frühmarker geeignet ist. Man vermutet, dass die beeinträchtigte Kognition bei Patienten mit hereditärer Ataxie nicht primär auf die eingeschränkte Kleinhirnfunktion

zurückzuführen ist (Koziol et al., 2014). Ursächlich scheinen eher die zerebellokortikalen neuronalen Netzwerke zu sein, die das Kleinhirn mit dem präfrontalen, dem hinteren Parietal-, dem superioren Temporallappen und dem limbischen Kortex verbinden. Dies könnte die differierende Ausprägung bei den verschiedenen SCA-Subtypen mit unterschiedlicher Beteiligung verschiedener neuronaler Strukturen erklären. Studien zeigen zudem eine mangelnde Korrelation zwischen dem Ausmaß der Kleinhirndegeneration und den kognitiven Einbußen (Koziol et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit spinocerebellärer Ataxie, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, aufgrund ihrer motorischen Einschränkungen in einem auditiven Distractionstask verlängerte Reaktionszeiten bei gleicher Trefferquote vorwiesen. Die Amplitude der MMN als elektrophysiologisches Korrelat des *Predictive Coding* unterschied sich nicht von den gesunden Kontrollen. Dies suggeriert, dass das *Predictive Coding* und damit die Generierung interner Modelle bei Patienten mit spinocerebellärem Erkrankungsmuster nicht beeinträchtigt ist. Die Amplituden von P3a und RON waren hingegen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erniedrigt. Wir deuten dies als Defizite bei bewussten Aufmerksamkeitsprozessen und dem Update des internen Modells. Vorarbeiten beschrieben Teilaspekte der kognitiven Kontrolle bei Patienten mit zerebellärer Dysfunktion als defizitär (Peterburs und Desmond, 2016). Jedoch bezogen sich diese Vorarbeiten insbesondere auf akut eingetretene und läsionelle Störungen. Bei der von uns untersuchten Erkrankung handelt es sich um eine chronisch-neurodegenerative Erkrankung, sodass die Vermutung naheliegt, dass Adaptations- und Kompensationsmechanismen in der Lage sind dem Verlust des *Predictive Coding* entgegenzuwirken.

4.4 Limitierungen der Studie und Ausblick

Auch wenn wir ausschließlich Patienten mit genetisch gesicherter hereditärer Ataxie in unsere Studie eingeschlossen haben, so war die Studiengruppe trotzdem heterogen. Die Gesamtzahl der rekrutierten Patienten ist für eine seltene hereditäre Erkrankung verhältnismäßig groß, die einzelnen Subgruppen waren jedoch teils mit

nur wenigen Patienten vertreten. Die Krankheitsdauer unterschied sich stark (0,4-32 Jahre), zudem gab es große Unterschiede in der Schwere der motorischen Symptome (SARA 4,75-23 Punkte). Bei den verschiedenen Subtypen der spinozerebellären Ataxien waren zusätzlich zu der zerebellären Beteiligung unterschiedliche neuronale, extra-zerebelläre Strukturen betroffen. Um mögliche extra-zerebelläre Symptome zu registrieren, erweiterten wir unsere klinischen Analysen um den INAS-Score. Die Auswertung zeigte, dass nur einige wenige Patienten milde Hinweise für eine extra-zerebelläre Pathologie lieferten. Aus diesem Grund lassen die erhobenen Ergebnisse den Schluss zu, dass die beobachteten Veränderungen am ehesten zerebellärer Genese sind. Bei unserer Studie handelt es sich um eine rein klinische und elektrophysiologische Charakterisierung. Bildgebende Verfahren kamen nicht zum Einsatz und wurden nicht für unsere Analysen herangezogen. Selbst wenn bildgebende Verfahren durchgeführt worden wären, so hätte eine unauffällige Bildgebung mikrostrukturelle Veränderungen, beispielsweise der Basalganglien, nicht sicher ausschließen können.

Weitere Studien sind notwendig, um die Bedeutung des Kleinhirns für die Kognition zu eruieren. Das *Predictive Coding* stellt nur einen Teilaspekt der kognitiven Kontrolle dar. Zur genaueren Abgrenzung des Einflusses des Kleinhirns, wäre eine Gegenüberstellung von Patienten mit spinozerebellärer Ataxie Typ 6 gegen 17 aufschlussreich. SCA 6 gilt als eine am ehesten rein zerebelläre Form, wohingegen SCA 17 weitere extra-zerebelläre Pathologien, insbesondere eine Beeinträchtigung der Basalganglien, aufweist. Eine Gegenüberstellung dieser beiden Subgruppen ist aufgrund der geringen rekrutierten Fallzahl im Rahmen der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Studie nicht möglich gewesen.

5. Zusammenfassung

Das menschliche Gehirn ist in der Lage aufgrund von ablaufenden Regularitäten Prädiktionen für die Zukunft zu treffen. Diese Fähigkeit wird als *Predictive Coding* bezeichnet. Es ist Teil der kognitiven Kontrolle, einem Konstrukt, das auf internen Modellen beruht, die die Möglichkeit bieten, schnell und präzise auf die Umwelt reagieren zu können. Elektrophysiologische Studien postulierten Veränderungen des *Predictive Coding* bei Patienten mit Basalganglienstörungen. Die vorliegende Arbeit betrachtet erstmals das *Predictive Coding* bei Patienten mit hereditärer zerebellärer Ataxie und explizit spinozerebellärem Erkrankungsmuster. Dem Kleinhirn wird eine bedeutende Rolle bei der kognitiven Kontrolle und damit dem *Predictive Coding* zugesprochen. Somit liegt die Vermutung nahe, dass eine zerebelläre Dysfunktion zu Einschränkungen beim *Predictive Coding* führt. Wir werteten ein auditives Distraktionsparadigma im Rahmen einer EEG-Studie bei 29 gesunden Kontrollen und 20 Patienten, die von einem spinozerebellären Erkrankungsmuster betroffen waren (davon 19x SCA und 1x AOA2), aus. Das EEG ist als non-invasive Methode in der Lage Veränderungen im Millisekunden-Bereich zu detektieren und ermöglicht somit mittels ereigniskorrelierter Potentiale kognitive Prozesse abzubilden. Das neurophysiologische Korrelat zum *Predictive Coding* stellt die *Mismatch Negativity* (MMN) dar, ein negatives Potential, das circa 100 bis 250 ms nach einem Regelbruch, also einem von dem internen Modell abweichenden Stimulus, eintritt. Im Zuge des Distraktionsparadigmas wurden den Probanden Töne präsentiert, die sich in Frequenz und Länge unterschieden. Lediglich die Tonlänge war für die Aufgabenstellung relevant, die Frequenz fungierte als Distraktor. Parallel wurde ein EEG abgeleitet und die ereigniskorrelierten Potentiale MMN, P3a und die *Reorienting Negativity* (RON) analysiert. Die behavioralen Daten zeigten längere Reaktionszeiten bei Patienten, sowohl bei Standardton als auch bei Distraktor. Bezüglich der Trefferquote fand sich kein signifikanter Unterschied. Die MMN war im Vergleich zu den gesunden Kontrollen unverändert. Hingegen zeigte sich bei den Patienten eine signifikant geringere Amplitude des P3a und der RON. Schlussfolgernd scheinen die MMN und damit das *Predictive Coding* bei Patienten mit spinozerebellärer Ataxie nicht defizitär zu sein. Das veränderte P3a und die RON suggerieren jedoch Probleme

bei Aufmerksamkeitsprozessen und dem Update des internen Modells. Bei der von uns untersuchten Erkrankungsgruppe handelt es sich um eine chronisch-progrediente, neurodegenerative Erkrankung, bei der Degeneration und Adaptation zur selben Zeit stattfinden. Möglicherweise greifen hier im Vergleich zu einer akuten Schädigung Kompensationsmechanismen, die dazu führen, dass das *Predictive Coding* unbeeinträchtigt ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T (2002) The Aetiology of Sporadic Adult-onset Ataxia. *Brain* 125, 961–968
2. Akbar U, Ashizawa T (2015) Ataxia. *Neurologic Clinics* 33, 225–248
3. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-381
4. Arias M (2019) Keys to overcoming the challenge of diagnosing autosomal recessive spinocerebellar ataxia. *Neurología* 34, 248–258
5. Ashizawa T, Xia G (2016) Ataxia. *Continuum (Minneap Minn)* 22, 1208-1226
6. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D (2016) Rare Diseases in Europe: From a Wide to a Local Perspective. *The Israel Medical Association journal* 18, 359-363
7. Bastian AJ (2006) Learning to Predict the Future: The Cerebellum Adapts Feedforward Movement Control. *Current Opinion in Neurobiology* 16, 645–649
8. Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupré N (2017) Systematic Review of Autosomal Recessive Ataxias and Proposal for a Classification. *Cerebellum & Ataxias* 4, 3
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4, 561-571
10. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 56, 893-897
11. Bellebaum C, Daum I (2011) Mechanisms of Cerebellar Involvement in Associative Learning. *Cortex* 47, 128–136
12. Beste C, Saft C, Gunturkun O, Falkenstein M (2008) Increased Cognitive Functioning in Symptomatic Huntington's Disease As Revealed by Behavioral and Event-Related Potential Indices of Auditory Sensory Memory and Attention. *Journal of Neuroscience* 28,11695–11702

13. Beste C, Mückschel M, Rosales R, Domingo A, Lee L, Ng A, Klein C, Münchau A (2017) Dysfunctions in Striatal Microstructure Can Enhance Perceptual Decision Making through Deficits in Predictive Coding. *Brain Structure and Function* 222, 3807–3817
14. Beste C, Adelhöfer N, Gohil K, Passow S, Roessner V, Li SC (2018) Dopamine Modulates the Efficiency of Sensory Evidence Accumulation During Perceptual Decision Making. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 21, 649-655
15. Bird TD (1998) Hereditary Ataxia Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A: GeneReviews® [Internet, aktualisiert am 25.09.2019]. University of Washington, Seattle
16. Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM (2001) The Cerebellum Is Involved in Predicting the Sensory Consequences of Action. *Neuroreport* 12, 1879–1884
17. Blakemore SJ, Sirigu A (2003) Action Prediction in the Cerebellum and in the Parietal Lobe. *Experimental Brain Research* 153, 239–245
18. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J (1985) Validity and Reliability of a Rating Scale for the Primary Torsion Dystonias. *Neurology* 35, 73–73
19. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Högl B, Trenkwalder C (2002) The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73, 629-635
20. Coarelli G, Brice A, Durr A (2018) Recent Advances in Understanding Dominant Spinocerebellar Ataxias from Clinical and Genetic Points of View. *F1000Research* 7, 1781
21. Donchin O, Timmann D (2019) How to help cerebellar patients make the most of their remaining learning capacities. *Brain* 142, 492–495
22. Escera C, Corral M (2003) The distraction potential (DP), an electrophysiological tracer of involuntary attention control and its dysfunction. In: Reinvang I, Greenlee MW, Herrmann M (Hrsg.): *The cognitive neuroscience of individual differences*, 63-76, Bibliotheks-und Informationssystem der Universität Oldenburg

23. Escera C, Alho K, Schröger E, Winkler I (2000) Involuntary Attention and Distractibility as Evaluated with Event-Related Brain Potentials. *Audiology and Neurotology* 5, 151–166
24. Fellows SJ, Ernst J, Schwarz M, Töpper R, Noth J (2001) Precision Grip Deficits in Cerebellar Disorders in Man. *Clinical Neurophysiology* 112, 1793-1802
25. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ (2009) The Mismatch Negativity: A Review of Underlying Mechanisms. *Clinical Neurophysiology* 120, 453–463
26. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 23, 2129-2170
27. Holroyd CB, Coles MGH (2002) The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review* 109, 679-709.
28. Ilvonen TM, Kujala T, Kiesiläinen A, Salonen O, Kozou H, Pekkonen E, Roine RO, Kaste M, Näätänen R (2003) Auditory Discrimination After Left-Hemisphere Stroke: A Mismatch Negativity Follow-Up Study. *Stroke* 34, 1746–1751
29. Ito M (2008) Control of Mental Activities by Internal Models in the Cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience* 9, 304–313
30. Jackson AF, Bolger DJ (2014) The Neurophysiological Bases of EEG and EEG Measurement: A Review for the Rest of Us. *Psychophysiology* 51, 1061–1071
31. Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Dürr A, Küper M, Timmann D, Linnemann C, Schöls L, Kaut O, Schaub C, Filla A, Baliko L, Meleggh B, Kang JS, Giunti P, van de Warrenburg BP, Fimmers R, Klockgether T (2013) Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): Validation of a New Clinical Assessment Instrument. *The Cerebellum* 12, 418–428

32. Jasper HH (1958) The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375
33. Jayadev S, Bird TD (2013) Hereditary Ataxias: Overview. *Genetics in Medicine* 15, 673–683
34. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 14, 540-545
35. Klivényi P, Nemeth D, Sefcsik T, Janacsek K, Hoffmann I, Haden GP, Londe Z, Vecsei L (2012) Cognitive Functions in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. *Frontiers in Neurology* 3, 125
36. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, Ito M, Manto M, Marvel C, Parker K, Pezzulo G, Ramnani N, Riva D, Schmammann J, Vandervert L, Yamazaki T (2014) Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 13, 151-177
37. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981) Das State--Trait--Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim, Beltz Test GmbH
38. Lindsay E, Storey E (2017) Cognitive Changes in the Spinocerebellar Ataxias Due to Expanded Polyglutamine Tracts: A Survey of the Literature. *Brain Sciences* 7, 83
39. Luck SJ (2014) An Introduction to the Event-Related Potential Technique, 2. Auflage, 1-49, The MIT press, Cambridge
40. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W (2002) Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2. Auflage. Pfizer, Karlsruhe
41. Maruff P, Tyler P, Burt T, Currie B, Burns C, Currie J (1996) Cognitive deficits in Machado-Josephs disease. *Annals of Neurology* 40, 421–427
42. Moberget T, Karns CM, Deouell LY, Lindgren M, Knight RT, Ivry RB (2008) Detecting violations of sensory expectancies following cerebellar degeneration: a mismatch negativity study. *Neuropsychologia* 46, 2569-2579
43. Moriarty A, Cook A, Hunt H, Adams ME, Cipolotti L, Giunti P (2016) A longitudinal investigation into cognition and disease progression in

- spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 11, 82
44. Mückschel M, Stock AK, Beste C (2015) Different Strategies, but Indifferent Strategy Adaptation during Action Cascading. *Scientific Reports* 5, 9992
45. Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica* 42, 313–329
46. Näätänen R (1990) The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences* 13, 201–233.
47. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K (2007) The Mismatch Negativity (MMN) in Basic Research of Central Auditory Processing: A Review. *Clinical Neurophysiology* 118, 2544–2590
48. Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, Shafer VL (2014) Mismatch Negativity (MMN) as an Index of Cognitive Dysfunction. *Brain Topography* 27, 451–466
49. Naeije G, Wens V, Bourguignon M, Goldman S, Pandolfo M, De Tiège X (2019) Altered Neocortical Tactile but Preserved Auditory Early Change Detection Responses in Friedreich Ataxia. *Clinical Neurophysiology* 130, 1299–1310
50. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53, 695–699
51. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam A, Rath A (2020) Estimating Cumulative Point Prevalence of Rare Diseases: Analysis of the Orphanet Database. *European Journal of Human Genetics* 28, 165–173
52. Pandolfo M (2008) Friedreich Ataxia. *Archives of Neurology* 65, 1296–1303
53. Peirce JW, Gray JR, Simpson S, MacAskill MR, Höchenberger R, Sogo H, Kastman E, Lindeløv J (2019) PsychoPy2: experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods* 51, 195–203
- Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P (2009) The FSMC (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions) – validation of a new instrument to assess MS related fatigue in clinical routine. *Multiple Sclerosis*. 15, 1509–1517

54. Pereira L, Airan RD, Fishman A, Pillai JJ, Kansal K, Onyike CU, Prince JL, Ying SH, Sair HI (2017) Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): Resting-State Functional Abnormalities Associated with SCA6. *Human Brain Mapping* 38, 3001–3010
55. Peterburs J, Desmond JE (2016) The Role of the Human Cerebellum in Performance Monitoring. *Current Opinion in Neurobiology* 40, 38–44
56. Popa LS, Ebner TJ (2019) Cerebellum, Predictions and Errors. *Frontiers in cellular neuroscience* 12, 524
57. Ruzzoli M, Pirulli C, Mazza V, Miniussi C, Birgnani D (2016) The mismatch negativity as an index of cognitive decline for the early detection of Alzheimer's disease. *Scientific Reports* 6, 33167
58. Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *Brain* 121, 561-579
59. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Meleggh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66, 1717–1720
60. Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang JS, Döhlinger S, Kremer B, Meleggh B, Filla A, Klockgether T (2008) SCA Functional Index. *Neurology* 71, 486
61. Schröger E, Wolff C (1998) Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport* 9, 3355–3358
62. Seidel K, Siswanto S, Brunt ERP, den Dunnen W, Korf HW, Rüb U (2012) Brain Pathology of Spinocerebellar Ataxias. *Acta Neuropathologica* 124, 1–21
63. Sitzer M, Steinmetz H (2018) *Neurologie hoch 2*, 1. Auflage, 43-45, 284-288, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München
64. Smout CA, Tang MF, Garrido MI, Mattingley JB (2019) Attention Promotes the Neural Encoding of Prediction Errors. *PLOS Biology* 17, e2006812

65. Stock AK., Arning L, Epplen JT, Beste C (2014) DRD1 and DRD2 Genotypes Modulate Processing Modes of Goal Activation Processes during Action Cascading. *Journal of Neuroscience* 34, 5335–5341
66. Strick PL, Dum RP, Fiez JA (2009) Cerebellum and Nonmotor Function. *Annual Review of Neuroscience* 32, 413–434.
67. Sur S, Sinha VK (2009) Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal* 18, 70–73
68. Tachibana H, Kawabata K, Tornino V, Sugita M (2009) Prolonged P3 Latency and Decreased Brain Perfusion in Cerebellar Degeneration. *Acta Neurologica Scandinavica* 100, 310–316
69. Teive HAG, Arruda WO (2009) Cognitive Dysfunction in Spinocerebellar Ataxias. *Dementia & Neuropsychologia* 3, 180–187
70. Tomkins A, Vasilaki E, Beste C, Gurney K, Humphries MD (2014) Transient and steady-state selection in the striatal microcircuit. *Frontiers in computational neuroscience* 7, 192
71. Tunc S (2014) Ausgewählte Parkinson---assozierte Faktoren in der Lübecker Bevölkerung, Med. Diss. Lübeck
72. Tunc S, Weissbach A, Werner E, Baginski N, Lubs J, Münchau A, Bäumer T (2017) P 80 Blink Reflex Recovery Cycle in Patients with Genetically Determined Ataxias. *Clinical Neurophysiology* 128, 367–368
73. Tunc S, Baginski N, Lubs J, Bally JF, Weissbach A, Baaske MK, Tadic V, Brüggemann N, Bäumer T, Beste C, Münchau A (2019) Predictive coding and adaptive behavior in patients with genetically determined cerebellar ataxia--A neurophysiology study. *NeuroImage: Clinical* 24, 102043
74. Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G (2014) Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiological reviews* 94, 35-79
75. Umbricht D, Krljes S (2005) Mismatch Negativity in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Research* 76, 1–23
76. Verleger R, Cäsar S, Siller B, Śmigasiewicz K (2017) On Why Targets Evoke P3 Components in Prediction Tasks: Drawing an Analogy between Prediction and Matching Tasks. *Frontiers in human neuroscience* 11, 497

77. Wacongne C, Changeux JP, Dehaene S (2012) A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity. *Journal of Neuroscience* 32, 3665–3678
78. Weber S, Grüters-Kieslich A (2017) Seltene Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 60, 477–478
79. Wessel K, Weiland T (2016) Degenerative Ataxien. In: Berlit P (Hrsg.): *Klinische Neurologie*. 3. Auflage, 1034-1048, Springer-Verlag, Berlin
80. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T (2007) Reliability and Validity of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: A Study in 64 Ataxia Patients. *Movement Disorders* 22, 1633–1637
81. Wolpert DM, Miall RC, Kawato M (1998) Internal Models in the Cerebellum. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 338–347
82. Wronka E, Kaiser J, Coenen AML The Auditory P3 from Passive and Active Three-Stimulus Oddball Paradigm. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 68, 362-372
83. Yang JC, Chan SH, Khan S, Schneider A, Nanakul R, Teichholtz S, Niu YQ, Seritan A, Tassone F, Grigsby J, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Olichney JM (2013) Neural substrates of executive dysfunction in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a brain potential study. *Cerebral Cortex* 23, 2657-2666
84. Zimprich F (2006) Hereditäre Ataxien. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 7, 30-34
85. Zschocke S, Hansen HC (2012) Ableitung des EEG. In: *Klinische Elektroenzephalographie*, 3. Auflage, 31–67, Springer, Berlin

7. Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. A. Münchau
Institut für Neurogenetik

im Hause

nachrichtlich:
Frau Prof. Dr. Klein
Leiterin des Institutes für Neurogenetik

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4639
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-068

Datum: 13. April 2016

Sitzung der Ethik-Kommission am 07. April 2016

Antragsteller: Herr Prof. Münchau

Titel: Systemphysiologie bei seltenen Bewegungsstörungen am Beispiel der spinocerebellären Ataxien ("RARE-Projekt")

Sehr geehrter Herr Prof. Münchau,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

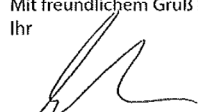
Die Kommission hat **nach der Berücksichtigung** der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Die Aufklärung für das Basisprojekt (Verhaltensexperimente und Fragebögen) und die optionale Sammlung von Biomaterial ist zu trennen. Für die Aufklärung der Biomaterialspende sollten die „Lübecker“ Biobank-Aufklärungstexte verwendet werden. Eine Wegeversicherung ist abzuschließen. Es handelt sich nicht um ein Einverständnis-, sondern um eine Einwilligungserklärung. Bereits im Merkblatt ist zu erwähnen, wie viele Stunden die Untersuchungen dauern. Die Überschrift des Merkblattes ist umzuformulieren, sie sollte sich nicht an „Studienteilnehmer“ richten. Die überarbeiteten Unterlagen sind in einfacher Kopie einzureichen und werden im verkürzten Verfahren abschließend votiert.

Hr. Prof. Dr. Katalinic (Sozialmedizin u. Epidemiologie, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)
 Fr. Farries (Amtsgericht Eutin)
Fr. Jacobs (Pflege, Patienteninformationszentrum)
 Fr. PD Dr. Jauch-Chara (Psychiatrie)
Hr. Prof. Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)

Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmman-Sutter (MGWF)
 Hr. Schneider (Landgericht Lübeck)
 Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
Hr. Prof. Dr. Schwaninger (Pharmakologie)
 Hr. Dr. Vonthein (Medizinische Biometrie u. Statistik)
 Fr. Prof. Dr. Zühlke (Humangenetik)

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.
Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich
Ihr



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

UKSH, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160,
Institut für Neurogenetik, 23538 Lübeck

Institut für Neurogenetik



Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein

Bewegungsstörungen und Neuropsychiatrie
bei Kindern und Erwachsenen



Leitung: Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Ansprechpartnerin: Dr. med. Sinem Tunc
sinem.tunc@neuro.uni-luebeck.de

Tel. +49 451 3101 8213
Fax +49 451 3101 8225

www.neurogenetics-luebeck.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Systemphysiologie bei Patienten mit seltenen neurogenetischen Erkrankungen („RARE“-Studie)

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Institut für Neurogenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein führt unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Münchau eine wissenschaftliche Studie mit klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen bei Patienten mit seltenen neurogenetischen Erkrankungen, zu denen auch die spinocerebellären Ataxien zählen, durch.

Allen Ataxien gemein sind Einschränkungen in der Bewegungskoordination, allerdings unterscheiden sich die genetischen Ataxien in Abhängigkeit der betroffenen Region im Erbgut durch verschiedene zusätzliche Symptome. Obwohl die spinocerebellären Ataxien klinisch bereits gut untersucht und beschrieben sind, ist noch immer unklar, welche Mechanismen und Strukturen im Gehirn letztlich dazu führen, dass Koordinationsschwierigkeiten entstehen und in welcher Form sich die Konzentrationsfähigkeit verändert.

Versuchsablauf:

Vor Beginn der elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgt eine klinisch-neurologische Untersuchung durch einen Arzt des Instituts für Neurogenetik. Um die Schwere Ihrer Symptome

1/6

anhand von standardisierten motorischen Skalen zu beurteilen und ggf. auch im zeitlichen Verlauf besser objektivieren zu können, wird diese Untersuchung mit einem Video aufgezeichnet.

Es folgen einige Fragen zum allgemeinen Gesundheitsempfinden und zur Lebensqualität sowie einige Aufgaben zur Konzentrations- und Merkfähigkeit.

Die elektrophysiologische Untersuchung des Lidschlusses findet anschließend in einem abgedunkelten Raum statt. Vor Beginn des Experiments werden Ihnen Kopfhörer aufgesetzt und mit punktuell aufgetragenem Gel ein Kontakt zu den benötigten Mess-Elektroden am Handgelenk und Gesicht hergestellt. Sie nehmen dazu auf einem bequemen Stuhl mit Armlehnen und Kopfstütze platz. Über die an den Kopfhörern befindliche Luftdüse werden in unterschiedlichen Zeitabständen jeweils zwei Luftstöße appliziert, welche einen Lidschluss beider Augen erzeugen sollen. Insgesamt werden 30 zusammengehörige Luftstimuli in unterschiedlicher Abfolge geboten. Die Dauer des Experimentes beträgt ca. 15 Minuten.

An einem zweiten Tag finden die Strommessungen mit Hilfe eines Elektroencephalogramms („EEG“) statt. Dafür werden Ihnen mit etwas Gel 32 Messelektroden über eine Kopfhäube angebracht. Während Sie in einem abgedunkelten Raum an einem Computer verschiedene Reaktionstests absolvieren, werden die elektrischen Hirnströme aufgezeichnet und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

Zeitaufwand:

Der zeitliche Gesamtaufwand für die Teilnahme an der Studie beträgt am ersten Untersuchungstag inklusive klinisch-neurologischer Untersuchung, dem gemeinsamen Ausfüllen von Fragebögen, sowie der Blinzelreflex-Messung in etwa 2 bis maximal 3 Stunden. Am zweiten Untersuchungstag ist inklusive Anbringen des EEGs, Absolvieren der Reaktionstests und Pausen zwischen den jeweiligen Reaktionstests mit einem Zeitaufwand von etwa 4-5 Stunden zu rechnen.

Vergütung / Fahrkostenerstattung:

Den Teilnehmern werden die Anfahrtskosten (Bahnticket / PKW: 30 ct/Km) sowie bei weiterer Anreise auch Übernachtungskosten erstattet.

Datenschutz:

Für die Datenverarbeitung ist Herr Prof. Dr. med. Alexander Münchau, Leiter der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Neuropsychiatrie bei Kindern und Erwachsenen, verantwortlich. Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels / Forschungsvorhabens. Es werden Name, Geburtsdatum, Fragebogendaten, Diagnose und die Ergebnisse der o. g. Aufgaben gespeichert, sowie die damit einhergehenden Videoaufnahmen. Die im Rahmen der Studie nach Einwilligungserklärung des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere

Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen. Die Daten werden in Papierform und auf Datenträgern im Institut für Neurogenetik am UKSH Lübeck aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen.

Die Auswertung, Nutzung, Weitergabe und Veröffentlichung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt somit auch in pseudonymisierter¹ Form. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt. Für alle Teilnehmer besteht das Recht auf Datenlöschung, von welchem auch bis zu 10 Jahre nach Ende der Studie Gebrauch gemacht werden kann.

Die Daten können daher ab dem Zeitpunkt der Anonymisierung durch die Studienteilnehmer nicht mehr eingesehen und diese über anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie auch nicht informiert werden.

Videoaufzeichnung:

Die Videoaufnahmen, die in dieser Studie erstellt werden, werden auf einer Passwort-geschützten externen Festplatte in der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum zu Lübeck für den Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt. Die Videos werden unter der Personen-Nummer gespeichert die Ihnen zugewiesen wurde, sodass die Videos nicht mit Ihrem Namen in Verbindung gebracht werden können. Sie dienen der objektiven Einschätzung Ihres körperlichen Zustandes, wobei Ärzte der Neurologie die Symptomschwere anhand von standardisierten motorischen Skalen auswerten. Da es sich bei spinocerebellären Ataxien um seltene Bewegungsstörungen handelt, würden wir uns freuen, wenn wir Ihr Video auch zu Lehrzwecken, für wissenschaftliche Publikationen oder Kongresse verwenden dürften. Wenn Sie nicht damit einverstanden sind, dass Ihre Videoaufnahmen verwendet werden, werden diese nach der Auswertung der motorischen Skalen gelöscht.

Gefahren und Belastungen:

Durch die Teilnahme an der Studie sind keine besonderen gesundheitlichen Risiken oder Gefahren für die Teilnehmer zu erwarten, da es sich bei den elektrophysiologischen Messungen um nichtinvasive Verfahren handelt.

Weitere Risiken (siehe auch „Datenschutz“)

Bei jeder Erhebung, Speicherung und Übermittlung von medizinischen Daten bzw. von Daten aus Ihren Biomaterialien im Rahmen von Forschungsprojekten bestehen Vertraulichkeitsrisiken (z. B. die Möglichkeit, Sie zu identifizieren). Insbesondere im Hinblick auf die Informationen zu Ihrer Erbsubstanz. Diese Risiken lassen sich nicht völlig ausschließen und steigen, je mehr Daten

miteinander verknüpft werden können. Insbesondere auch dann, wenn Sie selbst (z. B. zur Ahnenforschung) genetische Daten im Internet veröffentlichen. Das Institut für Neurogenetik versichert Ihnen, nach aktuellen technischen Möglichkeiten den Schutz Ihrer Privatsphäre zu gewährleisten und Proben und Daten ausschließlich im Rahmen von Projekten zu verwenden, die ein geeignetes Datenschutzkonzept vorweisen können und die zuvor durch die lokale Ethikkommission als unbedenklich geprüft wurden.

Nutzen und Vorteile der Teilnahme:

Es ist wahrscheinlich, dass diese Studie keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen für die Teilnehmer hat. Die Ergebnisse dieser Studie können aber in der Zukunft dazu beitragen, durch Messung des Blinkreflexes und der unterschiedlichen Reaktionstests das Zusammenspiel unterschiedlicher Gehirnteile bei der Reizverarbeitung besser zu verstehen und somit Rückschlüsse über den Generator ihrer klinischen Beschwerden zu erlangen. Erbliche Erkrankungen, wie die spinocerebellären Ataxien sind dabei ein besonders gutes Modell, da je nach zugrunde liegender krankhafter Veränderungen auf zellulärer Ebene auf eine einzelne fehlerhafte Veränderung im Erbgut zurückgeführt werden können.

Umgang mit Zufallsbefunden

Es könnte sein, dass sich im Rahmen der Analyse Ihrer Daten ein sogenannter Zufallsbefund ergibt. D.h. ein Befund, der möglicherweise Folgen für Ihre Gesundheit haben könnte. Bitte teilen Sie uns durch Setzen eines entsprechenden Kreuzes in der Einwilligungserklärung mit, ob Sie über derartige Befunde von uns informiert werden möchten.

Widerruf und Rücktritt von der Studienteilnahme:

Selbstverständlich ist es zu jedem Studienzeitpunkt möglich, Ihre Einwilligungserklärung zu widerrufen. Ihnen entstehen dadurch keine Nachteile. Wenn ausdrücklich gewünscht, werden mit Widerrufserklärung alle von Ihnen gespeicherten Daten und auf Sie zurückführbaren Biomaterialien den Datenschutzrichtlinien entsprechend vernichtet und entsorgt.

Über Ihre Teilnahme würden wir uns sehr freuen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. A. Münchau
PD Dr. med. T. Bäumer
Dr. med. S. Tunç

¹Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. ²Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbar natürlichen Person zugeordnet werden können (§ 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

Einwilligungserklärung für Patienten und Probanden

RARE-Studie

Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen bei Patienten mit seltener neurogenetischer Erkrankung am Beispiel der spinocerebellären Ataxie

Ich bin heute von Dr. _____ über die weiter unten aufgelisteten und angekreuzten Untersuchungen aufgeklärt worden. Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme freiwillig an der Studie teil und bin mit den geplanten Untersuchungen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen.

Ich willige ein, dass ich mich folgenden Untersuchungen unterziehe (bitte ankreuzen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Neurologische Untersuchung | <input type="checkbox"/> Elektrophysiologische Messung des Blinzelreflexes |
| <input type="checkbox"/> Leistungstests | <input type="checkbox"/> Reaktionstests und Elektroencephalogramm |
| <input type="checkbox"/> Videodokumentation | |

Bitte Nachfolgendes beachten:

Zum derzeitigen Zeitpunkt konnten noch nicht alle zukünftigen medizinischen Forschungsziele beschrieben werden. Diese können sich sowohl auf bestimmte Krankheitsgebiete (z. B. Erkrankungen des Gehirns) als auch auf heute zum Teil unbekannte Krankheiten und genetische Defekte beziehen. Es kann also sein, dass Ihre Proben und Daten auch für medizinische Forschungsfragen verwendet werden, die wir heute noch nicht absehen können. In jedem Fall werden Forschungsvorhaben nur nach Einholen eines erneuten Ethikvotums umgesetzt.

Meine Daten und meine Probe sollen wie folgt genutzt werden (Bitte Einkreisen von Ja oder Nein):

- | | | | |
|-----|---|----|------|
| (1) | Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Videoaufnahmen für Forschungszwecke angesehen und ausgewertet werden dürfen (wenn nicht, werden die Aufnahmen umgehend vernichtet). | JA | NEIN |
| (2) | Ich bin damit einverstanden dass meine Videoaufzeichnungen anderen Ärzten und Forschern bei Seminaren, wissenschaftlichen Kongressen zu wissenschaftlichen oder Lehrzwecken gezeigt werden oder in ausschließlich wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden. | JA | NEIN |

Umgang mit Zufallsbefunden

Sollte sich bei der Analyse meiner Untersuchungsergebnisse ein für meine Gesundheit wichtiger Befund ergeben, ist eine Kontaktaufnahme seitens der Ärzte des Instituts für Neurogenetik

Erwünscht Nicht erwünscht

Datenschutz und Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass das Institut für Neurogenetik wie in der Information beschrieben, personenbezogene Daten von mir erhebt und speichert, weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenakten entnimmt und die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung stellt. Meine Daten und Proben können in anonymisierter Form auch an andere an dem Projekt beteiligte Universitäten, Forschungsinstitute und forschende Unternehmen, ggf. auch im Ausland weitergegeben werden.

Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt zur Teilnahme an der Studie die folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden. Diese Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Sollte ich das Probandengeld in Anspruch nehmen, bin ich mit der Weitergabe meines Namens und meiner Adresse an die Drittmittelabteilung des UKSH und an das Finanzamt einverstanden.

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig - Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Die Patienteninformation und eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt im Institut für Neurogenetik.

Name, Vorname des Patienten in Druckbuchstaben

Geburtsdatum

Unterschrift der Probandin/des Probanden

Ort, Datum

Name und Unterschrift des aufklärenden Arztes

Ort, Datum

Im Falle von Rückfragen oder zum Widerruf der Studienteilnahme können Sie sich an die Studienärztin Frau Dr. S. Tunc (E-Mail: sinem.tunc@neuro.uni-luebeck.de Tel.: 0451-3101 8213) oder den Studienleiter Prof. Dr. med. A. Münchau (Tel. 0451-3101 8212; E-Mail: alexander.muenchau@neuro.uni-luebeck.de) wenden.

Minimal Data Set

Code: L-Nr:

Untersuchungsdatum:/...../..... Untersucher /

Geschlecht: männlich weiblich

Erkrankungsalter (Zeitpunkt der ersten Symptome): Jahre

Alter bei Diagnosesicherung: Jahre

Erste Symptome:	Gangunsicherheit Gleichgewichtsstörungen Stürze Koordinationsstörungen Feinmotorikstörungen Dysarthrie Kognition	Aktuell:	Gangunsicherheit Gleichgewichtsstörungen Stürze Koordinationsstörungen Feinmotorikstörungen Dysarthrie Kognition
------------------------	--	-----------------	--

Andere (initial):
.....

Andere (aktuell):
.....

Familienanamnese: positiv negativ (Stammbaum siehe umseitig)

Herkunft: Deutsch
Türkisch
Russisch
Asiatisch
Arabisch
Aschkenasisch jüdisch

Andere:

Diagnose:
.....

Genetisch gesichert? Ja nein

Mutation:

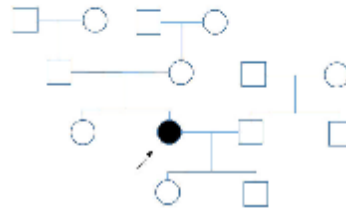
Stammbaum:

Großeltern

Eltern

Partner, Schwieger-/Zwiege (Achtung! Partner)

Partner (zahl, Geschlecht)



Weitere Erkrankungen/ Aktuelle Medikation:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Course of clinical features

Progressive gait disturbance:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Episodic ataxia:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Retinitis pigmentosa:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Optic atrophy:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Cataract:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Hypacusis:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Migraine:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Epilepsy:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Disturbancies of lipid metabolism:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Recurrent diarrhoea:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Diabetes mellitus:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Hypogonadism:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Cardiomyopathy:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Liver disease:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Renal disease:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Immune deficiency and/or recurrent infections:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Malignancy:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Cognitive deficits:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age
Mainstream school:	<input type="radio"/> yes	<input type="radio"/> no	If yes, since when: _____age

.....
.....

Sozialanamnese:

Raucher ja nein gelegentlich ehemals

Packyears:

Alkohol ja nein gelegentlich

Familienstand ledig verheiratet Partnerschaft

Beruf:

.....
.....
.....
.....

Pflegestufe keine I II III
Mobilität frei Gehhilfe (Stütze/Rollator) Rollstuhl

GdB in +

Physio

Logo

Ergo

B.

Edinburgh Händigkeitsinventar

Bitte sagen Sie uns, welche Hand Sie bei den unten genannten Tätigkeiten bevorzugen, indem Sie ein + in das entsprechende Kästchen setzen. Wenn Sie bei einer Tätigkeit ausschließlich die eine Hand nehmen und niemals die andere, kennzeichnen Sie dies bitte durch zwei + + . Wenn Sie sich nicht entscheiden können, welche Hand Sie bevorzugen, setzen Sie bitte ein + in beide Kästchen.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten.

Welche Hand nehmen Sie ...		linke Hand	rechte Hand
1	... zum Schreiben?		
2	... zum Malen?		
3	... zum Werfen?		
4	... zum Schneiden mit der Schere?		
5	... zum Zähneputzen?		
6	... wenn Sie ein Messer halten (ohne Gabel)?		
7	... wenn Sie einen Löffel halten?		
8	... nach oben, wenn Sie einen Besen halten?		
9	... um das Streichholz zu halten, wenn Sie es anzünden?		
10	... um den Deckel von einer Schachtel zu nehmen?		

9-Hole-Peg-Test

Rechte Hand

Text

1. Versuch: _____

2. Versuch: _____

Linke Hand:

1. Versuch: _____

2. Versuch: _____

Video Untersuchungsprotokoll (analog zu Myoklonus-Dystonie)

Generell von Anfang an:

Schuhe und Strümpfe aus, Brille abnehmen, Kaugummi o.ä. aus dem Mund nehmen

- Video möglichst in einem Clip, Stativ benutzen
- Wenn nicht anders angegeben, in Frontalansicht filmen, CAVE: keiner darf außer dem Patienten gefilmt werden
- Pat. Namen oder andere identifizierende Angaben im Video vermeiden
- Zu Beginn: Patientendaten (Name, Geburtsdatum, aktuelles Datum, Diagnose und Studienname abfilmen)

Patient sitzt im Stuhl, Füße auf dem Boden, Hände im Schoß. Aufnahme des Kopfes und Rumpfes.

- Augen geöffnet in die Kamera für 10 sek.
- Augen schließen für 10 sek
- Augen wieder öffnen
- Augen feste zukneifen und schnell öffnen, 3x wiederholen
- Folgende Sätze einmal laut vorsagen und den Prob. Bitten, die Sätze laut zu wiederholen:
 - a. Liebe Lilly Lehmann
 - b. Dritte reitende Artilleriebrigade
 - c. Mundöffnen, „A-Ton“ halten, 5 Sek
 - d. E-Ton halten, 5 Sek
 - e. Zunge herausstrecken, 5 Sek. halten, dann nach rechts und links bewegen.
- PATA-Test (SCAFI)
 - ✍ 10 Sekunden lang so schnell und deutlich wie möglich „PATA“ sagen (Stoppuhr! SCHNELL, DEUTLICH)
 - ✍ nach kurzer Pause wiederholen
- **Frontal** jeweils max. Bewegung:
 - a. Den Kopf erst nach rechts, dann nach links drehen, jeweils soweit wie möglich
 - b. Das Ohr zur rechten, dann zur linken Schulter neigen, jeweils soweit wie möglich
 - c. Nach oben schauen und den Hals max. strecken, dann nach unten schauen und den Hals max. beugen
- **Wiederholung der gleichen Aufforderungen in der Seitenaufnahme**
- Arme im Ellenbogen gebeugt, ohne dass sie sich berühren, 5 Sek vor dem Brustkorb halten
- Arme /Hände ausstrecken in Supination, 5 Sek. mit offenen Augen, 5 sek. mit geschlossenen Augen
- Arme /Hände ausstrecken in Pronation, 5 Sek. mit offenen Augen, 5 sek. mit geschlossenen Augen

- Überprüfen, ob Myklonien Stimulus sensitiv sind: In die Hände klatschen, Patienten an Fingern berühren
- Finger-Nase-Versuch, 2x
- Finger-Tapping, mind. 10 sek für jede Hand
- Handöffnen und -schließen bds. mind. 10 sek.
- Diadochokinese bds. mind. 10 sek., („Glühbirne eindrehen, rund und schnell“)
- Faust, Handkante, Klatsch bds. mind. 10 sek
- Handrücken, Handfläche im Wechsel, bds. mind 10 sek
- Fuß-Tapping (ungeduldiges Wippen des Vorfußes)
- Fuß-Stampfen (10 cm vom Boden entfernt, darf ruhig laut sein!)

Nahaufnahme des Gesichtes (Zoom, Stativposition nicht ändern)

- Pupillomotorik
- Okulomotorik
 - a. Fingerfolge
 - b. Blickausmaß vertikal und horizontal
 - c. Sakkaden/Antisakkaden
 - d. VOR
 - e. VOR-Suppression
- Frontale Enthemmungsphänomene (Stirnklopfen, Palmomentalexreflex)

Aufnahme Kopf und Rumpf (Zoom, Stativposition nicht ändern)

- Finger-Finger-Versuch

Aufnahme ganzer Körper (Zoom, Stativposition nicht ändern)

- Patient steht von Stuhl auf ohne Hilfe der Arme
- Frontalansicht: Prob. steht (5 sek.)
- Seitansicht (rechts): Prob. steht (5 sek)
- Rückansicht: Prob steht (5 sek)
- Seitansicht (links): Prob. steht (5 sek)
- Prob. geht 10 Schritte auf Kamera zu (Frontalansicht) und 10 Schritte von Kamera weg (Rückansicht)
- Seiltänzergang/ Tandem Gang 10 Schritte auf Kamera zu und 10 Sec stehenbleiben, dann 10 Schritte von der Kamera weg
- Auf Zehenspitzen zur Kamera, auf Hacken zurück
- Patient nimmt auf der Untersuchungsfläche platz
- Arme/Hände mit geschlossenen Augen ausstrecken, ohne dass die Füße dabei den Boden berühren (weiter hinten auf der Untersuchungsfläche sitzen)
- Patient auf Rigor prüfen

- MER
- Knie-Hacke-Versuch im Liegen, 3x.
- Stimmgabel-Untersuchung
 - ✍ Mall. med. rechts _____/8 links: _____/8
 - ✍ Patella rechts _____/8 links: _____/8
 - ✍ Radial rechts _____/8 links: _____/8

Der Patient setzt sich nun an den Tisch.

- Wasser von einem Glas in anderes Glas kippen lassen
- Wasser aus Glas mit Löffel zum Mund führen
- Schreiben: Frontalaufnahme, Proband krempelt beide Ärmel hoch, beide Hände auf den Tisch, eventuell Brille aufsetzen
 - ✍ Text entsprechend des Vordruckes mit der dominanten Hand schreiben
 - ✍ Loops mit der nicht dominanten Hand
 - ✍ Spirale erst mit rechts, dann mit links (ohne die Hand aufzustützen)
 - ✍ Blatt für Video hoch halten
- 9-hole-peg-test (SCAFI)

Rater: _____ date: _____ EUROSCA coding: _____

Inventory of Non-Ataxia Symptoms (INAS) – 6th version

NA: not assessed / no information available Mod: moderate

Part one: clinical findings

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

Reflexes	0	1	2	NA	
1. Biceps (BTR)	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> hyperreflexia	<input type="radio"/> areflexia	<input type="radio"/> NA	
2. Patellar (PTR)	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> hyperreflexia	<input type="radio"/> areflexia	<input type="radio"/> NA	
3. Achilles (ATR)	<input type="radio"/> normal	<input type="radio"/> hyperreflexia	<input type="radio"/> areflexia	<input type="radio"/> NA	
4. Extensor plantar reflex	<input type="radio"/> none	<input type="radio"/> unilateral	<input type="radio"/> bilateral	<input type="radio"/> NA	
Motor symptoms	0	1	2	3	NA
5. Spasticity	None	Mild	Mod	Severe	NA
Gait	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Paresis	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UL proximal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UL distal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LL proximal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LL distal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Muscle atrophy	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UL proximal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UL distal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LL proximal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LL distal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Fasciculations	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Myoclonus	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trunk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb)	None	Mild	Mod	Severe	NA
Axial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Chorea/Dyskinesia	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trunk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Dystonia	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trunk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Upper Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lower Limbs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Resting tremor	None	Mild	Mod	Severe	NA
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Rater: _____ date: _____ EUROSCA coding: _____

Sensory symptoms	0	1	2	3	NA
14. Impaired vibration sense (tested at malleolus ext)	None (8/8)	Mild (>5/8)	Mod (2-5/8)	Severe (<2/8)	NA
Right foot	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Left foot	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ophthalmological findings	0	1	NA		
Testing of fixation and smooth pursuit					
15. Broken up smooth pursuit	No <input type="radio"/>	Yes <input type="radio"/>			NA <input type="radio"/>
16. Square wave jerks on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
17. Downbeat-nystagmus on fixation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
21. Ophthalmoparesis on vertical gaze	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Testing of fast saccades					
22. Slowing of saccades	No <input type="radio"/>	Yes <input type="radio"/>			NA <input type="radio"/>
23. Hypometric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
24. Hypermetric saccades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>
Testing of visual function					
25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing)	No <input type="radio"/>	Yes <input type="radio"/>			NA <input type="radio"/>

Part Two: reported abnormalities

	0	1	2	3	NA
26. Double vision	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/constant <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
27. Dysphagia	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ tube feeding <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
28. Urinary dysfunction	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe/ catheter <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
29. Cognitive impairment (according to examiner)	None <input type="radio"/>	Mild <input type="radio"/>	Mod <input type="radio"/>	Severe <input type="radio"/>	NA <input type="radio"/>
30. Other abnormal clinical findings or reported abnormalities					

(free text) _____

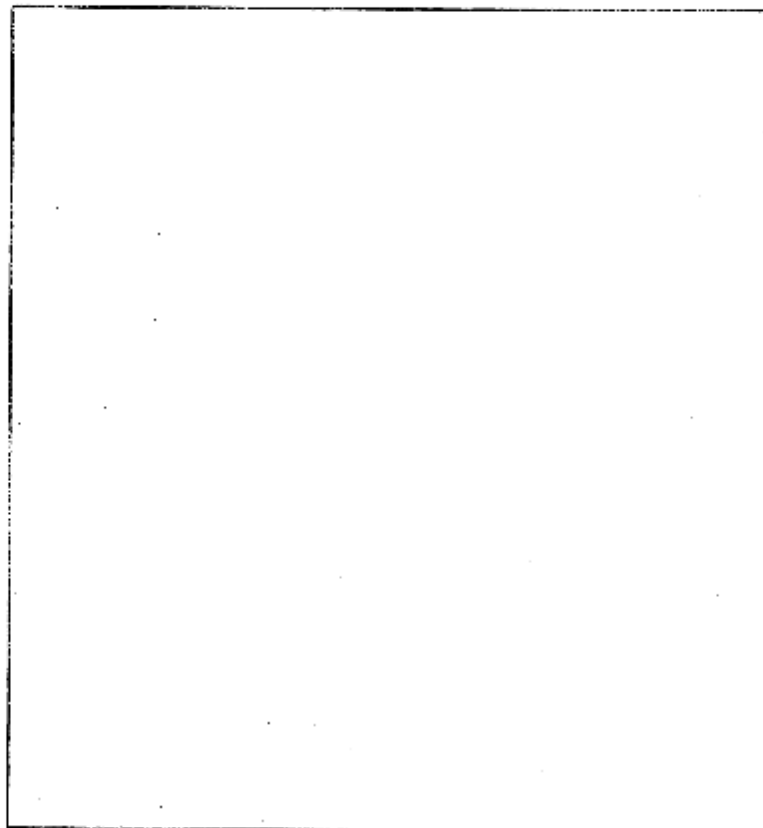
INAS Ergänzung

30. Oculomotor apraxia: yes no
31. Ptosis: yes no
32. Ictangiectasias: yes no
33. Tendon xanthomas: yes no
34. Dysmorphism: yes no
35. Skeletal problems: yes no
36. Organomegaly: yes no
37. Other abnormal clinical findings or reported abnormalities: yes no

Schriftprobe

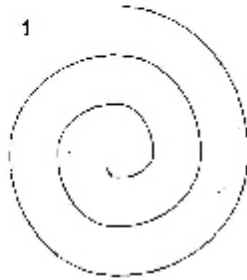
Bitte schreiben Sie dreimal nacheinander in den Kästen den folgenden Satz:
Übte mit Bleistift schreiben!

Die Wellen schlagen hoch.

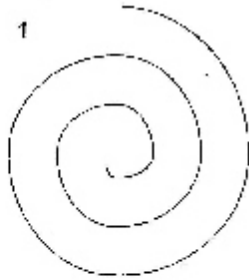
A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the student to practice writing the sentence 'Übte mit Bleistift schreiben!' and 'Die Wellen schlagen hoch.' three times each.

Rechtshänder

rechte Hand

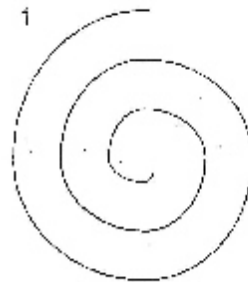


linke Hand

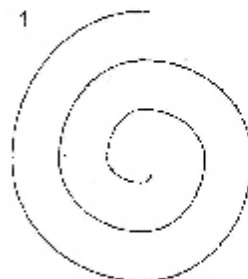
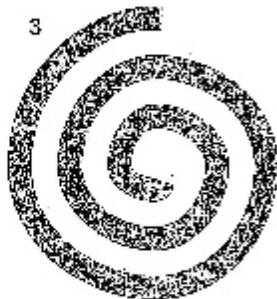


Linkshänder

rechte Hand



linke Hand



SCORE rechts

SCORE links

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :
Ausbildung :
Geschlecht :

Geburtsdatum :
DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
		<p>Würfel nachzeichnen</p>		<p>Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)</p>			<p>___/5</p>
<p>[]</p>		<p>[]</p>		<p>[] Kontur</p>	<p>[] Zahlen</p>	<p>[] Zeiger</p>	
BENENNEN							
							<p>___/3</p>
<p>[]</p>		<p>[]</p>		<p>[]</p>			
GEDÄCHTNIS							
<p>Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)</p>		<p>GESICHT</p>	<p>SAMT</p>	<p>KIRCHE</p>	<p>TULPE</p>	<p>ROT</p>	<p>Keine Punkte</p>
<p>1. Versuch</p>							
<p>2. Versuch</p>							
AUFMERKSAMKEIT							
<p>Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)</p>		<p>In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2</p>					<p>___/2</p>
<p>Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.); Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern</p>		<p>[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B</p>					<p>___/1</p>
<p>Fortlaufendes Abzählen von 7, mit 100 anfangen [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65</p>		<p>4 oder 5 korrekte Ergebnisse 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.</p>					<p>___/3</p>
SPRACHE							
<p>Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []</p>							<p>___/2</p>
<p>Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)</p>							<p>___/1</p>
ABSTRAKTION							
<p>Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal</p>							<p>___/2</p>
ERINNERUNG							
<p>Wörter erinnern OHNE HINWEIS</p>		<p>GESICHT</p>	<p>SAMT</p>	<p>KIRCHE</p>	<p>TULPE</p>	<p>ROT</p>	<p>Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis</p>
<p>Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl</p>							
ORIENTIERUNG							
<p>[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt</p>							<p>___/6</p>
<p>© Z Nasreddine MD, Version 7, Nov. 2004, deutsche Übersetzung: SM Barsuch, SG Zipper</p>		<p>Normal ≥ 26 / 30</p>					<p>TOTAL ___/30</p>
<p>www.mocatest.org Untersucher: _____</p>							<p>+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung</p>

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

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

Rater: _____ date: _____ patient: _____

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

5694398958

III. Motorische Untersuchung

UPDRS III

18. Sprache:

- Normal.
- Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
- Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

- Normal.
- Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdrucks.
- Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck;
Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G=Gesicht, RH=rechte Hand, LH=linke Hand, RF=rechter Fuß, LF=linker Fuß)

- G RH LH RF LF
- Keine.
 - Leicht und selten vorhanden.
 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltetremor der Hände: (R=rechts, L= links)

- R L
- Fehlt.
 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.
 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
 - Mäßige Amplitude sowohl bei Haltung als auch bei Bewegung.
 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.



1935398952

22. Rigor

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N=Nacken, ROE=rechte obere Extremität, LOE=linke obere Extremität, RUE=rechte untere Extremität, LUE=linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

- Fehlt.
- Leicht und nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
- Leicht bis mäßig.
- Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
- Stark; Schwierigkeit beim Ausführen von Bewegungen.

23: Fingerklopfen:

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R=rechts, L=links)

R L

- Normal.
- Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen:

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R=rechts, L=links)

R L

- Normal.
- Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände:

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)

R L

- Normal.
- Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- Kann die Aufgabe kaum ausführen.



3707398951

26. Agilität der Beine:

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen)

- L
- Normal.
 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl:

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)

- Normal.
- Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
- Stößt sich an den Armlehnen hoch.
- Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung:

- Normal aufrecht.
- Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

- Normal.
- Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.



1390398 **57**

30. Haltungsstabilität:

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

- Normal.
- Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers:

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- Keine.
- Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein.
Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind.
Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- Ausgeprägte Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

Punkte: / 108

Untersucher: _____

Kommentar vorhanden

- ja nein

Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) Revised

<p>I Duration Factor</p> <p>0 none</p> <p>0.5 occasional (< 25% of the time); predominantly submaximal</p> <p>1.0 occasional (< 25% of the time); predominantly maximal</p> <p>1.5 Intermittent (25-50% of the time); predominantly submaximal</p> <p>2.0 Intermittent (25-50% of the time); predominantly maximal</p> <p>2.5 Frequent (50-75% of the time); predominantly submaximal</p> <p>3.0 Frequent (50-75% of the time); predominantly maximal</p> <p>3.5 Constant (> 75% of the time); predominantly submaximal</p> <p>4.0 Constant (> 75% of the time); predominantly maximal</p> <p>2. Motor Severity Factor</p> <p>EYES AND UPPER FACE</p> <p>0. none</p> <p>1. mild: increased blinking and/or slight forehead wrinkling (< 25% maximal intensity)</p> <p>2. moderate: eye closure without squeezing and/or pronounced forehead wrinkling (> 25% but < 50% maximal intensity)</p> <p>3. severe: eye closure with squeezing, able to open eyes within 10 seconds and/or marked forehead wrinkling (> 50% but < 75% maximal intensity)</p> <p>4. eye closure with squeezing, unable to open eyes within 10 seconds and/or intense forehead wrinkling (> 75% maximal intensity)</p> <p>LOWER FACE</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: grimacing of lower face with minimal distortion of mouth (< 25% maximal)</p> <p>2 moderate: grimacing of lower face with moderate distortion of mouth (> 25% but < 50% maximal)</p> <p>3 severe: marked grimacing with severe distortion of mouth (> 50% but < 75% maximal)</p> <p>4 extreme: intense grimacing with extreme distortion of mouth (> 75% maximal)</p> <p>JAW AND TONGUE</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: jaw opening and/or tongue protrusion < 25% of possible range</p> <p>or</p> <p>forced jaw clenching without trismus</p> <p>2 moderate: jaw opening and/or tongue protrusion > 25% but < 50% of possible range</p> <p>or</p> <p>forced jaw clenching with mild trismus secondary to dystonia</p> <p>3 severe: jaw opening and /or tongue protrusion > 50% but < 75% of possible range</p> <p>or</p> <p>forced jaw clenching with pronounced trismus secondary to dystonia</p> <p>4 extreme: jaw opening and/or tongue protrusion > 75% of possible range or forced jaw clenching with inability to open mouth</p>	<p>LARYNX</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: barely detectable hoarseness and/or choked voice and/or occasional voice breaks</p> <p>2 moderate: obvious hoarseness and/or choked voice and/ or frequent voice breaks</p> <p>3 severe: marked hoarseness and/or choked voice and/or continuous voice breaks</p> <p>4 extreme: unable to vocalize</p> <p>NECK</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: movement of head from neutral position < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: movement of head from neutral position > 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: movement of head from neutral position > 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: movement of head from neutral position > 75% of possible normal range</p> <p>SHOULDER AND PROXIMAL ARM (Right and Left)</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: movement of shoulder or upper arm < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: movement of shoulder or upper arm 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: movement of shoulder or upper arm 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: movement of shoulder or upper arm 75% of possible normal range</p> <p>DISTAL ARM AND HAND INCLUDING ELBOW (Right and Left)</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: movement of distal arm or hand < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: movement of distal arm or hand 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: movement of distal arm or hand 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: movement of distal arm or hand 75% of possible normal range</p> <p>PELVIS AND PROXIMAL LEG (Right and Left)</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: tilting of pelvis or movement of proximal leg or hip 75% of possible normal range</p> <p>DISTAL LEG AND FOOT INCLUDING KNEE (Right and Left)</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: movements of distal leg or foot < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: movements of distal leg or foot 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: movements of distal leg or foot 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: movements of distal leg or foot 75% of possible normal range</p> <p>TRUNK</p> <p>0 none</p> <p>1 mild: bending of trunk < 25% of possible normal range</p> <p>2 moderate: bending of trunk 25% but < 50% of possible normal range</p> <p>3 severe: bending of trunk > 50% but < 75% of possible normal range</p> <p>4 extreme: bending of trunk > 75% of possible normal range</p>
--	---

All contents copyright © WE MOVE 2005.

The Fahn-Marsden Score

Scored by: name _____

Date: _____

Videotape number: _____

Region	Provoking Factor A. General	Severity Factor	Weight	Score
Eyes	0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest	0. No dystonia 1. Slight. Occasional blinking 2. Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eye closure 3. Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time 4. Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time	0.5	
Mouth	0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest	0. no dystonia present 1. Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw opened or clenched; tongue movement) 2. Mild. Movement present less than 50% of the time 3. Moderate dystonic movements or contractions present most of the time 4. Severe dystonic movements or contractions present most of the time	0.5	
Speech and swallowing	B. Speech and swallowing 1. Occasional, either or both 2. Frequent either 3. Frequent one and occasional other 4. Frequent both	0. Normal 1. Slightly involved; speech easily understood or occasional choking 2. Some difficulty in understanding speech or frequent choking 3. Marked difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods 4. Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids	1.0	
Neck	0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest	0. No dystonia present 1. Slight. Occasional pulling 2. Obvious torticollis, but mild 3. Moderate pulling 4. Extreme pulling	0.5	
Right Arm	0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest	0. No dystonia present 1. Slight dystonia. Clinically insignificant 2. Mild. Obvious dystonia, but not disabling 3. Moderate. Able to grasp, with some manual function 4. Severe. No useful grasp	1.0	
Left Arm	0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with	0. No dystonia present 1. Slight dystonia. Clinically insignificant 2. Mild. Obvious dystonia, but not	1.0	

	<ul style="list-style-type: none"> 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest 	<ul style="list-style-type: none"> 3. Moderate. Able to grasp, with some manual function 4. Severe. No useful grasp 		
Right Leg	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest 	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant 2. Mild dystonia. Walks briskly and unaided 3. Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance 4. Severe. Unable to stand or walk on involved leg 	1.0	
Left Leg	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest 	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant 2. Mild dystonia. Walks briskly and unaided 3. Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance 4. Severe. Unable to stand or walk on involved leg 	1.0	
Trunk	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia at rest or with action 1. Dystonia only with particular action 2. Dystonia with many actions 3. Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest 4. Dystonia present at rest 	<ul style="list-style-type: none"> 0. No dystonia present 1. Slight bending; clinically insignificant 2. Definite bending, but not interfering with standing or walking 3. Moderate bending; interfering with standing or walking 4. Extreme bending of trunk preventing standing or walking 	1.0	

All contents copyright © WE MOVE 2005.

VI. Modifizierte Schwab- u. England-Skala**Aktivitäten des täglichen Lebens****Status**

- n.a.
 ja
 nicht erkrankt

- 100% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
- 90% Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten u. Behinderungen ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.
- 80% Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.
- 70% Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige 3- 4mal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf Verrichtungen verwenden.
- 60% Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam u. unter viel Anstrengung; manche unmöglich; Fehler
- 50% Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsam usw. Schwierigkeiten bei allem.
- 40% Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige allein sehr langsam.
- 30% Kann bei Anstrengungen hier u. da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
- 20% Kann nichts allein tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
- 10% Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
- 0% Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- u. Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

on: %off: %

0931398 **57**

Modifizierte Hoehn-Yahr-Stadien

- keine Krankheitssymptome
- auf eine Körperhälfte beschränkte Krankheitssymptome
- auf eine Seite beschränkte Krankheitssymptome mit Beteiligung des Rumpfes
- beidseitige Krankheitssymptome ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
- leichte beidseitige Krankheitssymptome mit erhaltenen Haltungsreflexen
- leicht bis mäßig stark ausgeprägte, beidseitige Krankheitssymptome, gewisse Standunsicherheit, körperlich nicht hilfsbedürftig
- schwere Behinderung, kann noch ohne Unterstützung gehen und stehen
- ist ohne Hilfe an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Münchau, für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit der Durchführung der Studie als Teil seiner Arbeitsgruppe und seine freundliche Hilfe und Unterstützung zu jedem Zeitpunkt der Promotion.

Besonders danken möchte ich meiner Mentorin Dr. med. Sinem Tunc, die mich an die Forschung herangeführt und mich durch regelmäßige Gespräche und konstruktiven Austausch für die Neurologie und die Forschung begeistert hat. Ohne ihre Geduld und Supervision in jeder Phase der Studie und Promotion wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch möchte ich mich bei Dr. Julius Verrel bedanken, der mich insbesondere bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützt hat.

Ich danke zudem meiner Mitstreiterin Juliane Lubs, mit der ich die letzten sechs Jahre an diesem Projekt gearbeitet habe und ohne die ich diese Arbeit nicht beendet hätte.

Für die finanzielle Förderung dieses Forschungsprojektes danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Nicht zuletzt möchte ich allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an dieser Studie danken.

Darüber hinaus danke ich meinen Freunden, dafür, dass sie mich während der Höhen und Tiefen auf dem Weg zur Promotion ausgehalten, mich stets motiviert und inspiriert haben. Danke euch für die geduldige Korrektur der Arbeit.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und Großeltern danken, ohne deren Hilfe und Aufopferung ich nicht das Privileg gehabt hätte eine Danksagung, geschweige denn diese Dissertation, verfassen zu dürfen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Nastasja Tess Baginski
Geburtsdatum: 20.01.1994
Geburtsort: Hamburg

Schule & Hochschulstudium

06/2012 Abitur, Sophie-Barat-Schule, Hamburg
10/2013-06/2020 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
10/2015 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2019 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2019-09/2020 Praktisches Jahr
Neurologie, Neurologisches Zentrum, Bad Segeberg
Innere Medizin, Sana Klinik Oldenburg in Holstein
Chirurgie, Sana Klinik Eutin
05/2020 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2020 Approbation als Ärztin

Dissertation

Seit 12/2015 Medizinische Doktorandin, Institut für Systemische Motorikforschung, Lübeck
12/2015-03/2018 Studieneinschlussphase der *RARE*-Studie
09/2017 Posterpräsentation, DGN-Kongress 2017, Leipzig
10/2019 Paperveröffentlichung in *NeuroImage: Clinical*

Beruflicher Werdegang

01/2017- 04/2019 Studentische Hilfskraft, Institut für Neurogenetik
Durchführung und Auswertung von klinischen Studien mit Parkinsonpatienten
Seit 09/2020 Assistenzärztin, Gefäßchirurgie, Sana Klinik Eutin

10. Publikationen

1. Tunc S, Baginski N, Lubs J, Bally JF, Weissbach A, Baaske MK, Tadic V, Brüggemann N, Bäumer T, Beste C, Münchau A (2019) Predictive coding and adaptive behavior in patients with genetically determined cerebellar ataxia- A neurophysiology study. *NeuroImage: Clinical* 24,102043
2. Tunc S, Weissbach A, Werner E, Baginski N, Lubs J, Münchau A, Bäumer T (2017) P 80 Blink Reflex Recovery Cycle in Patients with Genetically Determined Ataxias. *Clinical Neurophysiology* 128, 367–368
3. Baginski N, Tunc S, Mückschel M, Lubs J, Chmielewski W, Stock AK, Bäumer T, Beste C, Münchau A (2017) Ataxie-Patienten lassen sich durch auditive Distraction nicht stärker ablenken als gesunde Kontrollen. Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Leipzig
4. Lubs J, Tunc S, Chmielewski W, Baginski N, Mückschel M, Bäumer T, Beste C, Münchau A (2017) Selektive visuelle Informationsverarbeitung bei Patienten mit genetisch bedingter Ataxie. Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Leipzig