

Aus dem Institut für Systemische Motorikforschung

Direktor: Prof. Dr. Alexander Münchau

Adaptives Verhalten bei Patienten mit genetisch bedingter spinocerebellärer Ataxie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Juliane Lubs

aus Neubrandenburg

Lübeck 2021

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2022

Zum Druck genehmigt: 05.10.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Hereditäre Ataxien	1
1.2.1	Spinocerebelläre Ataxien	2
1.2.2	Kognitive Kontrollvorgänge bei spinocerebellärer Ataxie	6
1.3	Das Elektroenzephalogramm	9
1.3.1	Ereigniskorrelierte Potenziale	11
1.4	Ziele dieser Studie / Hypothese	13
2.	Material und Methoden	14
2.1	RARE Studie.....	14
2.2	Teilnehmer der Studie und Rekrutierung	14
2.3	Ein – und Ausschlusskriterien	15
2.4	Untersucherkreis.....	16
2.5	Studiendesign und Ablauf.....	16
2.6	EEG-Untersuchungen	20
2.6.1	EEG-Equipment	20
2.6.2	EEG-Durchführung.....	21
2.6.3	Ablauf Flanker-Paradigma.....	22
2.6.4	EEG-Datenverarbeitung und -auswertung.....	23
2.7	Datenverwaltung.....	25
2.7.1	Aufbau der Datenbank.....	25
2.7.2	Organisation der Datenverwaltung	25
2.8	Statistik	26
3.	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.2	Verhaltensdaten.....	29
3.3	Ereigniskorrelierte Potenziale.....	34
3.3.1	P3.....	34
3.3.2	N2	35
3.3.3	ERN/CRN	35
3.3.4	Pe.....	37
4.	Diskussion.....	38
5.	Zusammenfassung	44
6.	Literaturverzeichnis.....	46
7.	Abbildungsverzeichnis.....	55

8. Tabellenverzeichnis.....	56
9. Anhänge.....	57
9.1 Anhangsverzeichnis.....	57
10. Danksagung.....	93
11. Lebenslauf.....	94

In der nachfolgenden Arbeit werden personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf männliche, weibliche und diverse Personen beziehen, in der männlichen Form aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
AOA	Ataxie mit okulomotorischer Apraxie
BFMDRS	Burke Fahn Mardsen Dystonie Rating Skala
CRN	Correct related Negativity
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
ERN	Error related Negativity
Hz	Hertz
ICA	Independent component Analysis
INAS	Inventory of Non-Ataxia Signs
ms	Millisekunden
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SMA	supplementär-motorisches Areal
μV	Mikrovolt

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Schätzungen zufolge leiden etwa 30 Millionen Menschen in der europäischen Union an seltenen Erkrankungen (Kaplan und Laing, 2004). Definitionsgemäß gelten Erkrankungen als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von dieser betroffen sind (Verordnung des Europäischen Parlaments Nr. 141/2000 (2000), Präambel Absatz 5). Im englischsprachigen Raum werden seltene Erkrankungen als „Rare Diseases“ oder „Orphan Diseases“ bezeichnet. Mit einer Prävalenz von etwa 1-5/100 000 gehört die hereditäre Ataxie somit zu einer der seltenen Krankheiten (Jayadev und Bird, 2013). Ataxien sind gekennzeichnet durch einen heterogenen Symptomkomplex mit Beeinträchtigung der Bewegungs- und Haltungscoordination. Die klinische Präsentation der Ataxien ist vielgestaltig; neben zerebellären Funktionsstörungen können auch Beeinträchtigungen anderer Systeme, z.B. des peripheren Nervensystems oder des pyramidalen Systems vorliegen. Ätiologisch erfolgt meist die Einteilung in hereditär oder erworben. Gegenstand der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie sind vor allem die Untersuchung von Unterschieden in Aufmerksamkeitsprozessen wie Handlungsauswahl- und Konfliktverarbeitung bei Patienten mit genetisch determinierten spinocerebellären Ataxien (SCA) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

1.2 Hereditäre Ataxien

Der Oberbegriff der hereditären Ataxien beinhaltet eine Zusammenfassung der verschiedenen Unterformen der genetisch bedingten Ataxien, welche autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal oder mitochondrial vererbt werden können (Bird, 1993; Jayadev und Bird, 2013). Allen hereditären Ataxien liegt eine genetische Mutation zugrunde, mit je nach vorliegender Mutation Beteiligung weiterer Funktionsbereiche außerhalb der Ataxie (Rossi et al., 2014). Angesichts der Vielzahl an bekannten Mutationen kann das Krankheitsbild somit sehr heterogen sein. Gemeinsame Merkmale sind eine progrediente Bewegungsstörung in Gang und Stand, Störungen des

Sprechens, sowie Koordination der Finger- und Handbewegungen. In einigen Fällen sind zudem Störungen der Okulomotorik, Spastik und Einschränkungen der Kognition Teil des Krankheitsbildes (Jayadev und Bird, 2013).

Die Diagnosestellung der hereditären Ataxien erfolgt durch eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese, eine ausführliche klinisch neurologische Untersuchung, sowie eine cerebrale Bildgebung und molekulargenetische Testung nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen. Mögliche Differentialdiagnosen können Vitaminmangelzustände, andere neurologische Erkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Vorliegen eines Malignoms oder organische Veränderungen durch Alkoholismus sein (Klockgether, 2005; Jayadev und Bird, 2013).

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie beschäftigt sich mit autosomal-dominanten und einigen autosomal-rezessiven spinocerebellären Ataxien.

1.2.1 Spinocerebelläre Ataxien

In der Gruppe der autosomal-dominanten Ataxien unterscheiden sich die spinocerebellären Ataxien durch eine persistierende und progrediente Symptomatik von den episodischen Ataxien, welche intermittierend Symptome aufweisen. Neben den Hauptsymptomen der Gang- und Standataxie, Bewegungsstörungen der Extremitäten und der Dysarthrie zeigen sich in bestimmten SCA-Subtypen ebenso extrapyramidale Symptome, Störungen der Okulomotorik oder kognitive Störungen (Harding, 1983). Eine rein klinische Diagnosestellung ist angesichts der variablen Genotyp-Phänotyp Beziehungen kaum möglich (Zimprich, 2006). Die Prävalenz liegt aktuellen Studien zufolge bei 3 zu 100.000 mit starken regionalen Unterschieden der einzelnen SCA (Ruano et al., 2014). Insgesamt ist es jedoch bei der stark ausgeprägten Heterogenität der Erkrankungsmerkmale, einiger noch unbekannter SCA-Subtypen bzw. vieler nicht diagnostizierter Patienten, bei z.B. milderer Verlaufsformen, schwierig, eine konkrete Prävalenz festzulegen (Rossi et al., 2014). Das Hauptmerkmal dieser neurodegenerativen Erkrankung ist die progrediente Atrophie des Kleinhirns und in einigen Fällen auch anderer an der Bewegungskoordination beteiligter Regionen wie beispielsweise des Hirnstamms (Sullivan et al., 2018). Untersuchungen von Kim et al. zeigten gemeinsame prämanifeste klinische Symptome bei bekannten Merkmalsträgern. Zu diesen gehören insbesondere

schmerzhafte Muskelkrämpfe, pathologische Reflexe und Instabilität in Gang und Stand, sowie Auffälligkeiten in bildgebender Darstellung und elektrophysiologischen Messungen (Kim et al., 2021).

Auf molekulargenetischer Ebene liegt die Ursache bei mehr als der Hälfte aller SCA in einer Repeat-Expansion in einer kodierenden Genregion (Sullivan et al., 2018). Ein Großteil der Repeat-Expansionen erfolgt durch eine Expansion der CAG-Nukleotidsequenz, welche zu einer vermehrten Polyglutamin-Produktion führt. Diese werden als codierende Repeat-Expansionen bezeichnet. Eine weitere neurodegenerative Erkrankung mit codierenden CAG-Repeats ist u.a. der Morbus Huntington (MacDonald et al., 1993). Trotz einiger Erkenntnisse ist bisher der genaue Mechanismus der Polyglutamin-Überproduktion auf den Krankheitsmechanismus nicht bekannt (Williams und Paulson, 2008).

Anderen Subtypen der SCA liegen unter anderem nicht codierende Repeats (u.a. CAG, CTG), sowie Missense-Mutationen oder Frameshift-Mutationen zugrunde; in vielen Fällen sind genetische Varianten allerdings noch nicht definiert (Durr, 2010). Eine Übersicht der autosomal dominanten SCA Subtypen mit Schlüsselsymptom und zugehöriger Genmutation gibt Tabelle 1.

Die ebenfalls in dieser Studienpopulation eingeschlossene Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA 2) zählt zu den autosomal rezessiven spinozerebellären Ataxien (Klívényi, 2012).

Tabelle 1

SCA-Subtypen nach Gen und auslösender Mutation in Anlehnung an Durr (Durr, 2010)

	Gen	Mutation	Schlüsselsymptom zusätzlich zur cerebellären Ataxie
Polyglutamin-Expansionen			
SCA 1	ATXN1	CAG-Repeat	Respiratorische Symptome
SCA 2	ATXN2	CAG-Repeat	Verlangsamte Augenbewegungen
SCA 3	ATXN3	CAG-Repeat	---
SCA 6	CACNA1A	CAG-Repeat	---
SCA 7	ATXN7	CAG-Repeat	Sehverlust
SCA 17	DBP	CAG-Repeat	Demenz
DRPLA	ATN1	CAG-Repeat	Epilepsie
Nicht-codierende Expansionen			
SCA 8	ATXN8, ATXN8OS	CTG Repeat	---
SCA 10	ATXN10	ATTCT	---
SCA 12	PPP2R2B	CAG Repeat	---
SCA 13	BEAN-TK2	TGGAA Repeat	---
Konventionelle Mutationen			
SCA 5	SPTBN2	Missense	---
SCA 11	TTBK2	Frameshift	---
SCA 13	KCNC3	Missense	Mentale Retardierung
SCA 14	PRKCG	Missense	Myoklonien
SCA 15/16	ITPR1	Missense, Deletion	---
SCA 20	---	Duplikation	Dysphonie
SCA 27	FDF14	Missense, Frameshift	---
SCA 28	AFG3L2	Missense	Ptosis
Fehlende Loci			
SCA 4, 18, 29	---	---	Sensorische Neuropathie
SCA 19, 23, 26, 30	---	---	---
SCA 21, 22	---	---	Mentale Retardierung

Anmerkung: --- = unbekannt

Die Erstmanifestation der SCA ist ebenso heterogen wie die möglichen Symptomkomplexe. So zeigt sich beispielsweise bei den SCA 5, 7, 13, 18-22, 27 und 28 eine Erstmanifestation der Symptome meist um das 30. Lebensjahr, während sich die SCA 6, 11, 20, 23, 31, 35 und 36 üblicherweise in der fünften oder sechsten Lebensdekade manifestieren (Rossi et al., 2014). Aufgrund der verschiedenen Symptomausprägungen und der Vielzahl an SCA-

Subtypen erfolgte im Jahre 1982 durch Harding eine Klassifizierung der verschiedenen SCA nach klinischer Symptompräsentation (Abb. 1) (Harding, 1982).

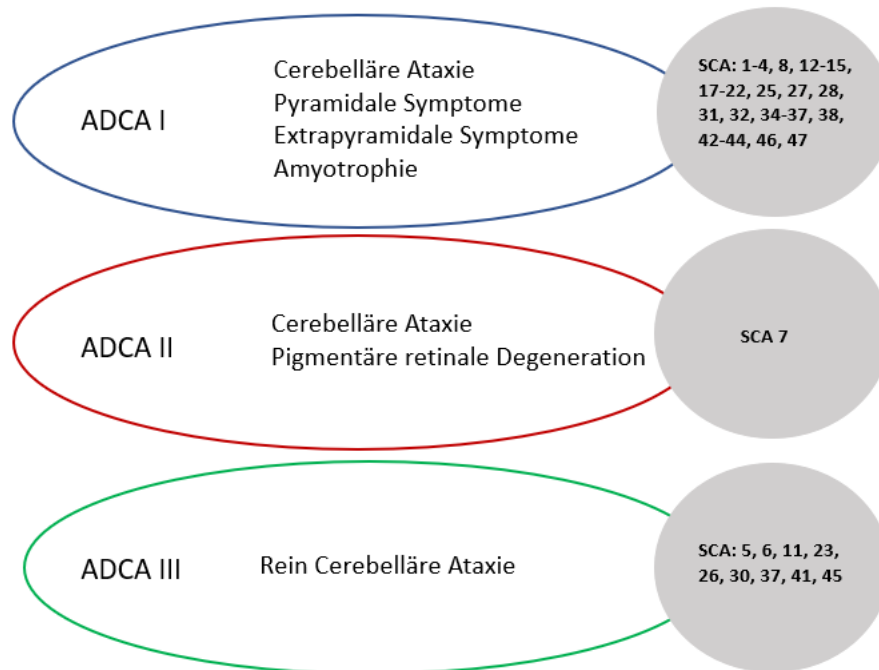


Abbildung 1: Klassifikation der SCA adaptiert nach Harding (Harding, 1982).

Trotz der zahlreich entdeckten genetischen Mutationen und Forschungsansätze ist aktuell keine kausale Therapie der SCA möglich (Klockgether und Paulson, 2011). Die aktuellen Therapieansätze beziehen sich lediglich auf eine symptomatische Therapie, vor allem im Sinne von Physio- und Ergotherapie und Logopädie. Einige Ansätze mit zentral wirksamer Medikation wie z.B. Physostigmin, Buspiron, 5-Hydroxytryptophan oder 5-Cycloserin wurden bisher lediglich an kleinen Gruppen in unkontrollierten Beobachtungen getestet (Ogawa, 2004; Trujillo-Martin et al., 2009).

1.2.2 Kognitive Kontrollvorgänge bei spinocerebellärer Ataxie

Störungen der kognitiven Kontrolle bei spinocerebellären Ataxien sind weitestgehend unverstanden (Coarelli et al., 2018) und Gegenstand der dieser Arbeit zugrunde liegenden RARE-Studie (RARE = englisch für „selten“).

Diese Arbeit bezieht sich insbesondere auf die Betrachtung der Aufmerksamkeits-, Verarbeitungs- und Kontrollprozesse unter Verwendung eines Flanker-Paradigmas. Für Beschreibungen und Ergebnisse eines Distraktions-Paradigmas, das im Rahmen der RARE Studie ebenfalls bei SCA Patienten untersucht wurde, sei auf die Dissertation von Frau Nastasja Baginski verwiesen.

Das Flanker Paradigma ist ein bereits etabliertes Versuchsverfahren zur Verhaltensbeobachtung in neurophysiologischer Forschung (Chmielewski et al., 2014; Beste et al., 2017a).

Anhand von Konflikt-Paradigmen wie dem Flanker Paradigma erfolgt die Untersuchung von Handlungsauswahl- und Konfliktverarbeitungsprozessen. Durch die Darstellung von zentralen und ablenkenden Reizen und den Reaktionen auf diese wird die selektive Aufmerksamkeit der Probanden gefordert und ermöglicht die Untersuchung kognitiver Kontroll- und Verarbeitungsprozesse von Fehlern und der Inhibition der Reaktion auf auszublenkende Reize.

Die im durchgeführten Paradigma untersuchten kognitiven Kontrollprozesse beziehen sich auf Verhaltensanpassungsprozesse bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie. Es erfolgte insbesondere die Untersuchung der Fähigkeit der Wahrnehmung, Verarbeitung und Reaktionen auf Reize, sowie Adaptation auf fehlerhafte Reaktionen, um zukünftiges Verhalten anzupassen.

Bereits in den frühen 90er Jahren beschrieben Schahmann und Sherman das *cerebellar cognitive affective syndrome* als eine Konstellation aus Defiziten in Sprache, räumlicher Wahrnehmung, sowie Aufmerksamkeit und Ausführung mentaler Prozesse, welche auf eine Schädigung des Kleinhirns zurückzuführen sind (Schahmann und Sherman, 1998).

Bereits durchgeführte klinische, neurophysiologische und bildgebende Studien zur Untersuchung der cerebellären Beteiligung an Kognition und Aufmerksamkeit erbrachten die Erkenntnis, dass das Kleinhirn, abseits seiner bekannten Funktion in motorischer

Kontrolle, eine ausschlaggebende Rolle in kognitiven Aufgaben und Aufmerksamkeitsprozessen spielt (Jacobi et al., 2021).

Entgegen dieser Annahme berichteten im Jahr 2007 Haarmeier und Thier in ihrem Review von Störungen der Aufmerksamkeit bei Patienten mit cerebellären Läsionen lediglich in Verbindung mit motorischen, okulomotorischen oder das Arbeitsgedächtnis betreffenden Aufgaben ohne direkten Nachweis der Beeinflussung der Aufmerksamkeit. Studien an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wurden allerdings nicht eingeschlossen (Haarmeier und Thier, 2007).

Sokolovsky et al. berichteten 2010 in ihrer Studie von kognitiven und sozial kognitiven Defiziten bei SCA Patienten und bestätigten die Annahme eines *cognitive affective syndroms* bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie (Sokolovsky et al., 2010). Auch Tamaš et al. wiesen in ihrer Studie an SCA 1 Patienten, SCA 2 Patienten und Patienten mit idiopathischer late onset cerebellärer Ataxie ein Defizit in sozialer Kognition nach (Tamaš et al., 2021).

In einer Studie von Bürk et al. aus 2003 erfolgte die Untersuchung von kognitiver Beeinträchtigung an 36 SCA Patienten, in welcher sich insbesondere die SCA 1 Patienten mit einem kognitiven Defizit präsentierten. Bürk et al. begründeten die nachgewiesenen Defizite weniger als Korrelat der reinen cerebellären Degeneration, sondern bei den unterschiedlichen neuropathologischen Ursachen der SCA-Untergruppen eher die Unterbrechung der cerebro-cerebellären Kreisläufe als Ursache (Bürk et al., 2003).

Bolton und Lacy konnten 2019 in einer Fallstudie zwischen vier SCA-Patienten eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit, sowie eine Reduktion des Erinnerungsvermögens feststellen als Hinweis der wichtigen Rolle des Kleinhirns in effizienter Informationsverarbeitung (Bolton und Lacy, 2019).

Auch Studien zu visueller Aufmerksamkeit zeigten sich defizitär bei cerebellären Erkrankungen. In einer Studie zur Untersuchung von visueller Aufmerksamkeit bei Patienten mit isolierten cerebellären Infarkten zeigten sich Einschränkungen einer schnellen und effizienten Suche, eine prolongierte Fixation, sowie eine hohe Refixierungsrate und somit eine reduzierte Geschwindigkeit in visueller Verarbeitung der Reize welche als Defizit visueller Aufmerksamkeit erklärt werden könnte (Machner et al., 2005). Auch Moschner et al. beschrieben bereits 1999 in ihrer Studie an Patienten mit

degenerativen cerebellären Erkrankungen eine verlängerte Verarbeitungszeit der Okulomotorik im Sinne von verlängerter Initiierungszeit der Verfolgungsbewegungen und eingeschränkter Beschleunigung der Augenbewegung (Moschner et al., 1999).

In Studien von Bostan et al. zeigten sich Hinweise auf eine anatomische Verbindung zwischen Kleinhirn und Basalganglien (Bostan et al., 2010). Beide anatomische Strukturen beeinflussen Bewegung und Kognition in Zusammenspiel mit der Großhirnrinde.

Die Basalganglien sind als strukturelle Komponente an unterschiedlichen kognitiven Schaltkreisen beteiligt (Chudasama und Robbins, 2006). Eine dieser kognitiven Funktionen mit Basalganglienbeteiligung ist die Aktions- und Selektionsauswahl von Handlungen (Bar-Gad et al. 2003).

Die Informationsverarbeitung innerhalb einer Selektionssituation wurde bereits bei Bewegungsstörungen mit Beteiligung der Basalganglien als verändert beschrieben (Beste et al., 2007). Informationen zur selektiven visuellen Informationsverarbeitung bei Patienten mit genetisch-bedingter Ataxie gibt es bisher nicht.

In Studien von Peterburs und Desmond zeigten sich ebenfalls Hinweise darauf, dass diese kognitiven Kontrollfunktionen bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie gestört sein könnten (Peterburs und Desmond, 2016). Die Vorstellung könnte eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns an der Planung und Ausführung von Bewegungen im Sinne eines internen Vorwärtsmodells mit kognitiver Repräsentation der Großhirnrinde sein, ohne sensorisches Feedback zu erhalten (Ito, 2008). Nach dem Modell der internen Vorwärtsmodelle wird angenommen, dass ähnlich zur Beteiligung des Kleinhirns an präzisen motorischen Bewegungen eine Beteiligung an mentalen Prozessen besteht (Ito, 2008). Das Zusammenspiel aus corticalen und cerebellären Netzwerken sorgt für die präzise Ausführung einer motorischen Bewegung, ohne die sensorische Rückmeldung des bewegendes Körperteils zu erhalten. Nach dem internen Vorwärtsmodell wird vermutet, dass das Kleinhirn durch ein neuronales Netzwerk aus präfrontalem Kortex, dem temporo-parietalen Kortex und den Kleinhirnhemisphären auch Modelle kodieren könnte, die die mentalen Repräsentationen in der Großhirnrinde wiedergeben. Eine Schlussfolgerung dieser Hypothese wäre die Beeinträchtigung mentaler Prozesse bei Patienten mit Erkrankungen des Kleinhirns, bzw. eine Kleinhirnbeteiligung bei mentalen Erkrankungen (Ito, 2008). In Autopsien autistischer Patienten zeigten sich in 90% anatomische Anomalien

des Cerebellums (Carper und Courchesne, 2000). In funktionellen MRT-Untersuchungen an autistischen Patienten durch Allen und Courchesne zeigte sich in Aufmerksamkeitstests eine deutlich geringere Aktivierung der cerebellären Aufmerksamkeits-Strukturen als der beteiligten cerebellären motorischen Strukturen mit der folgenden Annahme, dass die veränderte cerebelläre Anatomie eine Rolle in der Beeinträchtigung der motorischen und auch mentalen Vorgänge mit sich bringt (Allen und Courchesne, 2003). Insgesamt zeigt sich eine Evidenz, dass cerebelläre interne Modelle mentale Aktivitäten beeinflussen und es erhärtet sich der Verdacht, dass eine fehlerhafte Kontrolle und Ausführung mentaler Prozesse durch fehlerhafte interne Vorwärtsmodelle des Cerebellums verursacht werden kann (Ito, 2008).

Auch in bildgebenden Studien zeigte sich eine mögliche Beteiligung von cerebellären Strukturen an der Fehlerverarbeitung und kognitiven Kontrolle. Hier zeigten sich vor allem der präfrontale Kortex, sowie der anteriore cinguläre Kortex (ACC) als wichtige neuroanatomische Struktur. Eine Beteiligung des Cerebellums ist über zerebello-thalamo-kortikale Projektionen denkbar (Ide und Li, 2011).

In Studien mit Patienten mit Basalganglienerkrankungen haben sich diese Prozesse als dysfunktional erwiesen (Beste et al. 2017a, 2017b, 2017c, 2018). Da auf direktem Wege oder mehrere kortikale Areale eine Verbindung zum Kleinhirn besteht (Bostan et al., 2010; Hoshi et al., 2005; Middleton, 2000; Middleton und Strick, 2000; Mori et al., 2016), kann sich eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns als Defizit bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erweisen.

Die Darstellung und Untersuchung von Fehlerverarbeitung und kognitiver Kontrolle wird unter anderem durch die neurophysiologische Methode der EEG-Messungen ermöglicht.

1.3 Das Elektroenzephalogramm

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine elektrophysiologische Methode, um die Aktivität des Gehirns zu messen und aufzuzeichnen. Im Jahr 1878 legte Richard Caton mit seinen Messungen und ersten kortikalen Ableitungen von elektrischen Spannungsschwankungen an Hasen und Affen den Grundstein der EEG-Messungen. Caton konnte bereits in diesen frühen Experimenten Veränderungen der Spannungen durch

Bewegungen oder Reize entdecken (Caton, 1875). Die erste Aufzeichnung eines menschlichen EEGs erfolgte im Jahr 1924 durch Hans Berger. Hier zeigten sich erste konkrete Aufzeichnungen zur Korrelation zwischen Aktivitätsänderungen im EEG bei spontanen Ereignissen und Aktivität (Berger, 1929). Seit vielen Jahren gehört das EEG zu einem wichtigen experimentellen und klinischen Instrument, beispielsweise für die Diagnostik der Epilepsie oder Schlafstörungen.

Die Informationsverarbeitung im Gehirn erfolgt mittels elektrischer Impulse, welche zwischen den Nervenzellen fortgeleitet werden und bei der Empfängerneuronen wiederum ein elektrisches Potential auslöst. Diese Potenziale führen zu Spannungsänderungen, welche an der Großhirnrinde abgeleitet werden können. Um diese Spannungsänderungen abzuleiten und messen zu können, benötigt es eine Anzahl von Elektroden, welche auf der Kopfoberfläche positioniert werden. Um vergleichbare Ergebnisse zu liefern, hat sich seit 1958 eine Standardanordnung der Elektroden mittels einer Elektrodenkappe etabliert (Jasper, 1958). In den Folgejahren wurde diese erweitert und standardisiert. Die empfangenen Signale werden über einen Verstärker verarbeitet und mittels eines A-D-Wandlers von dem vorliegenden analogen Signal in ein digitales Signal umgewandelt (Seifert, 2005). Zudem erfolgt in der weiteren Verarbeitung eine Filterung der Signale, um die gewünschten Frequenzanteile zu erhalten und anschließend durch Mittelung dieser Signale ein ereigniskorreliertes Potenzial zu erhalten (Seifert, 2005). Aufgrund der Ausrichtung der Nervenzellen und der benötigten Nähe der Potenziale zur messenden Elektrode lassen sich nur spontane Spannungsänderungen, also Spontan-EEGs, von der Großhirnrinde ableiten. Spannungsänderungen als Reaktion auf einen Reiz lassen sich im Spontan-EEG durch die umgebenden Neuronen nur schwer erkennen. Um Ergebnisse subcorticaler Strukturen wie des Thalamus oder Hirnstamms und deren Verarbeitung von Reizdarbietungen zu erhalten, werden daher die Spannungsänderungen des EEGs gemittelt. Die daraus erhaltenen Potenziale werden ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) genannt.

1.3.1 Ereigniskorrelierte Potenziale

Anhand von sogenannten ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) lassen sich Reaktionen des Gehirns von Probanden oder Patienten z.B. in Verhaltensexperimenten testen, um u.a. Reizaufnahme, Reizverarbeitung oder die Erwartungen von motorischen, sensorischen oder psychischen Reizen zu untersuchen. Während der Durchführung von Verhaltensexperimenten erfolgt die parallele Aufzeichnung des EEGs, um später die entsprechenden erhaltenen Potenziale zeitgerecht vor, während oder nach den erfolgten Ereignissen zuzuordnen. Eine entsprechende Mittelung der erhaltenen Potenziale kann im Nachhinein zum einen auf die erwartete Reaktion erfolgen, sogenannte Response-locked EKPs, und zum anderen auf die Reizdarbietung, sogenannte Stimulus-locked EKPs (Seifert, 2005).

N2

Ein für diese Arbeit relevantes stimulus-locked EKP ist die sogenannte N2. Diese bezeichnet die negative Potenzialänderung, welche 200 ms nach Präsentation eines Reizes zu verzeichnen ist und einen fronto-centralen Fokus zeigt (Seifert, 2005). Die N2 spielt vor allem in Hinblick der Verarbeitung von Aufmerksamkeitsprozessen eine wichtige Rolle. Insbesondere Prozesse im Zusammenhang mit Antwortkonflikten wie in dem in dieser Arbeit durchgeführten Paradigma spiegeln sich in der Amplitude der N2 wider (Van Veen und Carter, 2002; Mathalon et al., 2003; Azizian et al., 2006; Yeung und Cohen, 2006).

P3

Die Erstbeschreibung des P3 Potenzials erfolgte im Jahre 1965 durch Sutton et al. und Desmedt et al. mit der Beschreibung eines positiven Potenzials, welches etwa 300 ms nach einem gebotenen Reiz messbar ist und insbesondere bei Aufgaben auftritt, bei welchen es sich um die Reaktion auf zufällig und unerwartet projizierte Reize handelt (Desmedt et al., 1965; Sutton et al., 1965). Somit ließen sich erstmals EKPs in Bezug auf eine Orientierungsreaktion nachweisen. Die erhaltene Amplitude wird als Potenzial der allgemeinen Reizwahrnehmung, Intensität der Verarbeitung und Verarbeitungskapazität angesehen (Kok, 2001; Verleger et al., 2017). Das in Zusammenhang mit ablenkenden, neu auftretenden oder irrelevanten Reizen messbare Potenzial der P3a zeigt sich vornehmlich in den fronto-parietalen Ableitungen (Verleger et al., 2017). Bei Präsentation von

aufgabenrelevanten und bekannten Reizen zeigt sich in den centro-parietalen Ableitungen das Potenzial der P3b. Die Beziehung zwischen P3a und P3b ist noch nicht vollständig geklärt.

ERN/Ne und Pe

Das ereigniskorrelierte Potenzial der Error-related negativity (ERN oder auch Ne) wurde erstmals Anfang der 1990er Jahre durch Falkenstein et al. und Gehring et al. beschrieben und wird im fronto-medialen präfrontalen Cortex insbesondere den medialen Anteilen des anterioren cingulären Cortex (ACC) neuronal generiert (Falkenstein et al, 1990; Gehring et al. 1990; Ullsperger et al., 2014). Es wird beschrieben, dass die ERN als Korrelat der Fehlerverarbeitung angesehen werden kann und die Interpretation des Handlungs- und Fehlermonitorings ermöglicht (Falkenstein et al., 1990). Die ERN kann unabhängig von der Art des präsentierten Stimulus mit einem Peak etwa 50 - 100 ms nach fehlerhaft gegebener Antwort des Teilnehmers eines Verhaltensexperiments erfasst werden. Die Ableitung erfolgt hauptsächlich über frontale Elektroden. Der soeben erläuterten ERN folgt etwa 300 - 500 ms nach einer falsch abgegebenen Antwort eine fehlerbezogene Positivität (Error Positivity/Pe) (Falkenstein et al. 1990; Falkenstein et al. 2000). Die Ableitung der Pe erfolgt an den parietalen Elektroden und wird im parietalen Cortex, sowie rostralen ACC generiert (Van Veen und Carter, 2002; Herrmann et al., 2004). Pe wird als neurophysiologisches Korrelat der bewussten Fehlerwahrnehmung und -überwachung angesehen (Falkenstein et al., 2000; Overbeek et al., 2005; Beste et al., 2008b; Steinhauser und Yeung 2010, Hoffmann und Beste, 2015). Peterburs et al. stellten in Studien mit Patienten mit Kleinhirnläsionen reduzierte ERN-Amplituden und erhöhte Pe-Amplituden fest (Peterburs et al., 2012; Peterburs et al., 2013). In weiteren Studien derselben Arbeitsgruppe unterscheiden sich die Pe-Amplituden bei Patienten mit Kleinhirndegeneration nicht von denen gesunder Kontrollpersonen in (Peterburs et al., 2015).

CRN

Ein Äquivalent zur Error related negativity zeigt sich ebenso nach korrekt gegebenen Antworten, die sogenannte Correct related negativity (CRN). Die zeitliche Komponente ist ähnlich der der ERN bei 50-100 ms nach korrekt gegebenen Antworten, die Amplitude

zeigte sich in bisher durchgeführten Studien geringer als die der ERN (Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2000). Die Ableitung erfolgt ebenso wie die ERN in den frontalen Elektroden und die neuronale Generierung über den ACC. Die CRN gilt gemeinsam mit der ERN als neurophysiologisches Korrelat der Antwortverarbeitung und des direkten Vergleichs der gegebenen Antwort und dessen Richtigkeit.

1.4 Ziele dieser Studie / Hypothese

Ziel dieses Teilaspekts der RARE-Studie ist die Untersuchung von kognitiven Kontrollprozessen im Sinne von Fehlerwahrnehmung, -verarbeitung und Beeinflussung von zukünftigen Handlungen durch interne Vorwärtsmodelle an Patienten mit spinocerebellären Ataxien. Es stellt sich die Frage, ob die beschriebenen Prozesse einer cerebellären Kontrolle unterliegen und ob sich folglich diese in Patienten mit spinocerebellärer Ataxie als dysfunktional darstellen.

Zur Untersuchung dieser Prozesse kommt ein Flanker-Paradigma zur kognitiven Konfliktverarbeitung zur Anwendung mit begleitender Aufzeichnung eines EEGs.

Die zu untersuchende Hypothese dieser Arbeit ist das Vorliegen von Unterschieden in Handlungsauswahl- und Konfliktverarbeitungsprozessen von SCA-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen.

In behavioralen Daten wären diese Defizite in Verlängerungen der Reaktionszeiten in Konfliktsituationen zu erwarten, sowie eine verminderte Anpassung der Reaktionszeiten nach fehlerhaften Antworten. In genauerer Betrachtung der ereigniskorrelierten Potenziale stellen auf neurophysiologischer Ebene die ERN und N2 Komponenten die Konflikt- und Fehlerverarbeitung dar (Ullsperger et al., 2014) mit zu erwartender Amplitudenreduktion bei Vorliegen eines Defizits.

2. Material und Methoden

2.1 RARE Studie

Die vorliegende Dissertationsschrift ist ein Teilaspekt der RARE-Studie, welche sich mit seltenen genetisch bedingten spinozerebellären Ataxien befasst. Zum besseren Verständnis wird im Folgenden zunächst das Studienkonzept erläutert. Das RARE-Projekt wurde in Anteilen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (SFB 936; Teilprojekt C5). Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte die Durchführung der Studie (AZ 16-068, Anhang 1). Das Studiendesign beinhaltet bereits in anderen Erkrankungsgruppen etablierte Untersuchungssets und Paradigmen (Beste et al., 2006; Kasten et al., 2013). Die Zusammenstellung des Studiendesigns und Supervision der Studie erfolgte durch die Studienleiter Prof. Alexander Münchau und Prof. Tobias Bäumer, sowie Frau Dr. Sinem Tunc, welche als Clinical Scientist am Institut für Neurogenetik/Klinik für Neurologie tätig ist. Die Durchführung der Studie erfolgte im Institut für Neurogenetik Lübeck, zu Beginn am Standort des MFC (Multifunktionscenter) in der Maria-Goeppert-Straße 1, 23562 Lübeck, sowie anschließend nach Erweiterung des Instituts in den Räumlichkeiten des CBBM (Center of Brain, Behavior and Metabolism) in der Marie-Curie-Straße, 23562 Lübeck.

2.2 Teilnehmer der Studie und Rekrutierung

Bei den Teilnehmern der Studie handelte es sich um Patienten mit genetisch gesicherter autosomal-dominanter SCA, sowie Ataxie mit okulomotorischer Apraxie (AOA). Die Rekrutierung dieser Patienten erfolgte zu einem großen Teil über die Ataxie-Sprechstunde der Klinik für Neurologie des UKSH Lübeck, sowie durch einen Studienaufruf in den Selbsthilfeforen der Deutschen Heredo-Ataxie Gesellschaft. Einige der Patienten meldeten ihr Interesse für die Teilnahme an der Studie selbstständig, da sie über andere Studienteilnehmer oder den Bekanntenkreis von der Durchführung erfuhren. Den teilnehmenden Patienten wurde für die Zeit ihres Aufenthalts eine Hotelübernachtung auf Kosten des Instituts für Neurogenetik organisiert, um eine ausreichende Erholung der

Patienten während der Durchführung der Studie zu gewährleisten. Des Weiteren wurden anfallende Fahrtkosten mit 30ct/km bzw. angefallene Bahn-Tickets erstattet.

Die alters- und geschlechts-gematchten gesunden Probanden wurden auf unterschiedlichen Wegen rekrutiert. Ein Großteil der Kontrollprobanden wurde durch den Untersucherkreis persönlich für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Des Weiteren erfolgten Aushänge mit einem Aufruf zur freiwilligen Teilnahme an der Studie, sowie eine Anzeigenschaltung auf dem Portal „Ebay-Kleinanzeigen“. Die teilnehmenden Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 8,50€/h, sowie bei Anreise außerhalb Lübecks eine Fahrtkostenerstattung von 30ct/km.

2.3 Ein – und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien Patienten

- Genetisch bestätigte Diagnose einer hereditären 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
- Kontaktlinsenträger (mögliche Störung der Messung des Blinkreflexes)
- Schwangerschaft
- Kontrollprobanden: Neurologische Vorerkrankungen

2.4 Untersucherkreis

Der Untersucherkreis der Studie bestand aus Ärzten, die sich im Rahmen ihrer neurologischen Ausbildung auf Bewegungsstörungen spezialisierten. Die klinische Untersuchung vor Ort erfolgte durch Dr. Sinem Tunc, die videodokumentarische Beurteilung und Auswertung der neurologischen Untersuchungen durch Dr. Sinem Tunc, sowie Dr. Julien F. Bally (Hôpitaux universitaires de Genève, Schweiz). Bei der Erstellung des Studiendesigns insbesondere im Hinblick auf den EEG-Teil der Untersuchungen waren die Kooperationspartner des Instituts für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Dresden um die Arbeitsgruppe von Prof. Christian Beste beteiligt.

Die Organisation der Studie und Ausführung der Untersuchungen wurde durch die Studienärztin Dr. Sinem Tunc, sowie der weiteren medizinischen Doktorandin Nastasja Baginski und mich durchgeführt.

2.5 Studiendesign und Ablauf

Die RARE-Studie wurde von Dezember 2015 bis Mai 2018 fortlaufend durchgeführt.

Der Ablauf der Studie gliederte sich in zwei Untersuchungstage. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht des Zeitrahmens.

Nach Ankunft des Patienten und der Probanden am ersten Untersuchungstag erfolgte bei allen Teilnehmern eine ausführliche Aufklärung über den geplanten Studienablauf. Bei Einverständnis der Teilnehmer erfolgte die schriftliche Einwilligung in zweifacher Ausführung zum Verbleib eines Exemplars im Institut für Neurogenetik.

Nach dem Aufklärungsgespräch erfolgte zunächst eine ausführliche Anamnese zur Erfassung der Symptomatik zu Beginn der Erkrankung und der aktuellen Progredienz der Beschwerden, sowie die Erstellung eines genetischen Stammbaumes. Anschließend führte der Untersucher mit den Teilnehmern den Fragebogen des Montreal Cognitive Assessment (Nasredinne et al., 2005) zur Erfassung der aktuellen kognitiven Leistung durch (Anhang 3). Des Weiteren erfolgte eine spezifische Abfrage von Symptomaten über den Fragebogen

der *ataxia study group* und dem Deutschem Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (Anhang 3).

Die sich anschließende neurologische Untersuchung erfolgte per standardisiertem Protokoll (Anhang 3) und wurde für die spätere Auswertung anhand von Rating-Scores pseudonymisiert gespeichert und editiert.

Zur Erfassung der Fein- und Sprachmotorik führten die Teilnehmer den 9-Hole-Peg Test (Schmitz-Hubsch et al., 2008), die PATA-Wiederholungsrate (Schmitz-Hubsch et al., 2008), eine Schriftprobe, sowie Archimedes Spiralen (Bain et al., 1993) durch und gaben Auskunft über die Händigkeit durch Bearbeitung des Fragebogens des Edinburgh Händigkeitsinventars (Oldfield, 1971) (Anhang 3).

Die Aufnahmen der Untersuchungsvideos und Ergebnisse der klinischen Tests wurden anschließend genutzt, um die Symptomatik der Patienten in Ratingskalen einzuordnen und einen entsprechenden Rating-Score zu erhalten. Die für diese Arbeit relevante Skalen und Scores werden im Folgenden erläutert.

Scale for The Assessment And Rating Of Ataxia (SARA-Score)

Der SARA-Score (Weyer et al., 2007) ermöglicht eine standardisierte klinische Einschätzung der Ataxie-Symptomatik der Patienten und bezieht sich hierbei in 8 Kategorien auf den Gang und Stand, das Sitz- und Sprechvermögen, Bewegungskoordination, Feinmotorik und Vorhandensein von Tremor. Es können 0 (keine Symptomatik) bis 40 (schwerste Ataxie) Punkte vergeben werden.

Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS)

Zu den im SARA-Score erfassten ataktischen Symptomatiken erfolgte während der Untersuchungen und in den anschließenden Videoauswertungen auch die Erfassung der nicht-ataktischen Symptomatiken durch den INAS (Jacobi et al., 2013). Der Fragebogen enthält eine Auflistung und Gradeinteilung möglicher neurologischer Symptomatiken neben der bestehenden Ataxie, wie Spastiken, Paresen, Tremor, Faszikulationen, Vibrationsempfinden, sowie weiteren Symptomatiken und ermöglicht somit eine standardisierte Einschätzung und einen Vergleich der bestehenden Nicht-Ataxie-Symptome der Erkrankten zum Zeitpunkt der Untersuchung und im weiteren Verlauf.

Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Rating-Score (BFMDRS)

Der Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Rating-Score (Burke et al., 1985) ist ein klinisches Ratinginstrument, um vor allem die Ausprägung einer vorhandenen generalisierten oder isolierten Dystonie zu beschreiben. Die Höhe des BFMDRS setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zum einen die Bewertung der Einschränkung durch den Untersucher und zum anderen durch den Patienten selbst.

Die letzte Untersuchung des ersten Studientages stellte die Messung der Blinkreflex-Erholungsrate (Schwingenschuh et al., 2011; Nistico et al., 2014) dar. Für die Durchführung nahmen die Teilnehmer auf einem Sessel Platz, während sowohl neben als auch unter dem rechten Auge Elektroden befestigt wurden. Eine Erdungs-Ableitung fand durch eine Elektrode am rechten Unterarm statt. Während der Messung erhielten die Teilnehmer zur Geräuschabschirmung ein weißes Rauschen über Kopfhörer, sowie einen Stummfilm über einen Bildschirm präsentiert. Über die an den Kopfhörern befindliche Düse erhielten die Patienten nun über ca. 20 Minuten jeweils zwei kurze Luftstöße hintereinander in Richtung des rechten Augenwinkels. Ergebnisse und Auswertungen der innerhalb dieser Studie durchgeführten Untersuchung der Blinkreflex-Erholungsrate sind nicht Teil dieser Dissertationsschrift und werden in der Publikation von Tunc et al. erläutert (Tunc et al., 2017).

Nach der Messung erfolgte die Verabschiedung des Patienten bzw. der Probanden und die Aufarbeitung der Geräte seitens der Doktoranden.

Am zweiten Untersuchungstag erfolgten für alle Teilnehmer ausschließlich EEG-Messungen, während der Durchführung von unterschiedlichen Paradigmen an einem Experimentalcomputer. Die absolvierten Paradigmen beinhalteten das dieser Arbeit zugrundeliegende Flanker Paradigma (Beste et al., 2008c; Chmielewski et al., 2014; Beste et al., 2017a), eine Distraktionsaufgabe (Schröger und Wolff, 1998; Beste et al., 2008a), ein Stop-Change-Paradigma (Stock et al., 2014; Mückschel et al., 2015) und das Paradigma „Moving Dots“ (Beste et al., 2018; Adelhöfer et al., 2020). Die Reihenfolge dieser Paradigmen war stets in allen Untersuchungen gleich (Tab. 2) und wurde von allen Teilnehmern nach Möglichkeit durchgeführt.

Zudem erhielten die Patienten verschiedene Fragebögen zur Erfassung der aktuellen Gesundheitszustände und der Lebensqualitäten in Form eines Selbstratings, welche die Patienten und Probanden nachträglich ausgefüllt auf postalischem Wege einreichten.

Tabelle 2

Tabellarische Darstellung des Studienablaufs

	Zeit	Untersucher	Untersuchungsabschnitt
Untersuchungstag 1	15 Min	Doktoranden	Untersuchungsvorbereitung
	45-60 Min	Dr. Sinem Tunc, Doktoranden	Aufklärung, Anamnese, MOCA
	30-45 Min	Doktoranden, Dr. Sinem Tunc	Neurologische Untersuchung + Feinmotorik inclusive Videoaufnahme
	30 Min	Doktoranden	Blinkreflex-Messung
	15 Minuten	Doktoranden	Sicherung der Daten
Selbstrating		Patient/ Proband	Fragebögen zur Lebensqualität
Untersuchungstag 2	15 Min	Doktoranden	Vorbereiten des EEGs
	30-60 Min	Doktoranden	Anlegen der EEG-Haube
	180-240 Min	Doktoranden	Durchführung EEG-Paradigmen: Flanker Distraction Stop-Change-Task Moving Dots
	20 Min	Doktoranden	Datensicherung, EEG-Wiederaufbereitung

2.6 EEG-Untersuchungen

2.6.1 EEG-Equipment

Die EEG-Messungen der Patienten und Probanden entstanden zu Beginn der Studie mittels eines Walter-EEGs und -Amplifiers (inomed Medizintechnik GmbH, Emmerdingen, Deutschland), welche aus einem Elektroden-Anschlusskasten, Verstärker und A/D-Wandler, sowie 28- bzw. 31-Kanal EEG-Kappen in den Größen 56cm und 58cm Kopfumfang bestanden. Die Aufzeichnungsfrequenz betrug 256 Hz.

Die 31-Kanal-Hauben (Abb. 2) enthielten jeweils 31 Elektroden, angeordnet nach dem klassischen 10/20 System (Jasper, 1958) mit folgenden Elektroden: FP1, FP2, G, FZ, F3, F4, F7, F8, FCz, FC1, FC2, FC5, FC6, CZ, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, Cp5, Cp6, A1, A2, PZ, P3, P4, P7, P8, P1, O2. Zusätzlich erfolgte eine Erfassung der Augenbewegungen durch Anbringen von Elektroden jeweils seitlich der Augen, sowie über und unter dem rechten Auge. Die Referenzelektrode wurde durch die Elektrode FCz gestellt, die Ground-Elektrode durch die Elektrode G.

Während der Durchführung der Studie erfolgte aufgrund des oben beschriebenen Umzugs des Instituts und Modernisierungsmaßnahmen ein EEG-Systemwechsel auf das EEG-System der Firma Brain Products, welches aus zwei Verstärkern des Typs *BrainVision professional Brainamp* und den 32-Kanal Hauben *Easycap Standard* in den Größen 56cm, 58cm und 60cm bestand. Die Aufnahme erfolgte mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 500 Hz und mit der Aufzeichnungssoftware *Brainvision professional Recorder* (Brain Products GmbH, Deutschland).

Die 32 Elektroden (Fp1, Fp2, AFz, Fz, F3, F4, F7, F8, FT9, FT10, FCz, FC1, FC2, FC5, FC6, Cz, C3, C4, T7, T8, CP1, CP2, CP5, CP6, Pz, P3, P4, P7, P8, TP9, TP10, O1, O2 und IO) der 32-Kanal Haube (Abb. 2 Easycap) waren ebenfalls nach dem klassischen 10/20-System (Jasper, 1958) angeordnet. Ebenso erfolgte hier die Erfassung der Augenmotilität über Elektroden seitlich beider Augen, sowie über und unter dem rechten Auge. Die Referenzierung erfolgte gegen Elektrode FCz, die Ground Elektrode G war bereits im Haubensystem integriert.

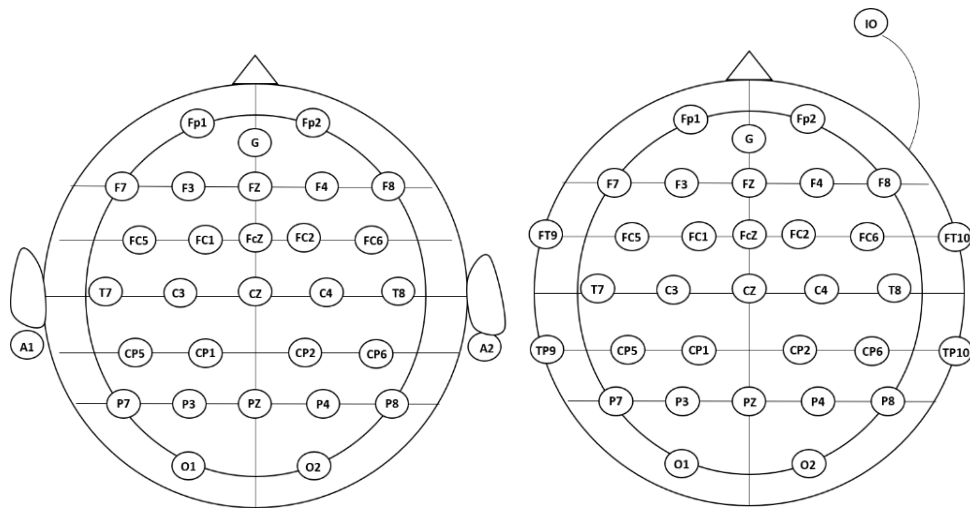


Abbildung 2: Verwendete Haubensysteme: Walter EEG (inomed Medizintechnik GmbH, Deutschland) (links) und Easycap (Brain Products GmbH, Deutschland) (rechts)

2.6.2 EEG-Durchführung

Alle EEG-Untersuchungen wurden in einem abgedunkelten EEG-Labor des Instituts für Neurogenetik im CBBM (Center of Brain, Behavior and Metabolism) in Lübeck in möglichst geräuschloser Umgebung durchgeführt. Zu Beginn erfolgte stets die Rückfrage, ob sich alle Teilnehmer zur Durchführung der EEG-Untersuchungen in der Lage fühlten. Nach Einrichten des Sitzplatzes wurde von den Untersuchern bei allen Teilnehmern der Kopfumfang gemessen, um die entsprechenden Haubengröße zu ermitteln. Nach Anlegen der Haube erfolgte die Überprüfung des korrekten Sitzes durch Messen des Abstands von Nasion zum Inion und der beiden Tragi an linkem und rechtem Ohr. Der Mittelpunkt beider Linien sollte bei korrekter Lage der Haube die Elektrode Cz sein.

Anschließend wurde die Haut der Probanden in den einzelnen Öffnungen der Elektroden mit dem abrasiven Gel Nuprep Skin prep gel der Firma *Weaver and Company* vorbehandelt, um den natürlichen Fettfilm der Kopfhaut zu entfernen. Anschließend wurde das Elektrolytgel der Easycap GmbH Lectron-III 10 in die entsprechend vorbereiteten Löcher gegeben, um die Leitfähigkeit zwischen den Elektroden und der Kopfhaut herzustellen. Unter Impedanzkontrolle wurde ein Elektrodenwiderstand von <5 Ohm angestrebt, um eine besonders hohe Leitfähigkeit und somit genaue Übertragung der Potentiale zu gewährleisten.

Nach Abschließen der Vorbereitungen wurde allen Teilnehmern die Vorgehensweise der folgenden Untersuchungen erklärt, ausstehende Fragen beantwortet und auf die Besonderheiten während der EEG-Aufzeichnung hingewiesen. Diese beinhalteten vor allem den Hinweis auf eine möglichst entspannte Gesichts- und Körperhaltung, um die Entstehung von Artefakten während der Aufzeichnung zu vermindern. Es wurde den Patienten und Probanden stets empfohlen, sich in den Pausen zwischen den Paradigmen zu entspannen und auf dem Sitzplatz zu bewegen.

Zu Beginn erfolgte eine schriftliche Erklärung des Paradigmas (Abb. 3) um anschließend eine Übungssequenz an dem Experimental-Computer durchzuführen. Nach ausreichender Übungszeit und Sicherstellung des Verständnisses der Aufgabe erfolgte die Durchführung der Paradigmen (Kap. 2.4).

Nach Abschluss der Durchführung wurde den Patienten und Probanden die EEG-Haube entfernt und Hilfestellung bei der Reinigung und Kopfwäsche gegeben. Nach Verabschiedung der Teilnehmer erfolgte die Aufarbeitung des EEG-Equipments einschließlich Säuberung der EEG-Hauben mittels Leitungswassers und anschließendem Spülen mit destilliertem Wasser, sowie eine Desinfektion aller Oberflächen und Geräte.

Die pseudonymisiert aufgenommenen Datensätze wurden abgespeichert und eine Sicherungskopie erstellt. Zusätzlich erfolgt seit Ende 2017 eine Speicherung aller Datensätze auf dem Serversystem des Instituts für Neurogenetik.

2.6.3 Ablauf Flanker-Paradigma

Die Durchführung des Paradigmas erfolgte mit dem Experimentalprogramm *Presentation Version 18.1* (Neurobehavioral Systems Inc., USA).

Die Teilnehmer wurden gebeten, auf einen für 300 ms präsentierten weißen Pfeil als zentralen Reiz (Target) mit Knopfdruck richtungsweisend (links oder rechts) zu reagieren. Der Knopfdruck erfolgte auf einer speziell für diese Studie verwendeten Tastatur, dem *Response Pad Model RB-844* (Cedrus Corporation, USA).

Zusätzlich erschienen 200 ms vor dem zentralen Reiz ablenkende Reize als Pfeile ober- und unterhalb (flankierend) des Targets, die es zu ignorieren galt. Die flankierenden Reize erschienen entweder kompatibel (67% der Trials) oder inkompatibel (33% der Trials) zum

Target. Alle Pfeile verschwanden anschließend simultan. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der möglichen Trials. Ein auditorisches Warnsignal erschien 450 ms nach Erscheinen des Targets bei nicht erfolgter Antwort und erzeugte somit einen zusätzlichen Zeitdruck. Eine nach dem Warnton erfolgte Antwort wurde dennoch gewertet. Das Experiment bestand insgesamt aus vier Blöcken mit jeweils 120 Trials. Zwei Blöcke erschienen in einer repetitiven Reihenfolge aus kompatiblen und inkompatiblen Trails, die zwei weiteren Blöcke erfolgten in einer randomisierten Sequenz. Zwischen den jeweiligen Blöcken gab es jeweils eine Pause, deren Dauer von den Teilnehmern selbst bestimmt werden konnte und durch Tastendruck beendet wurde.

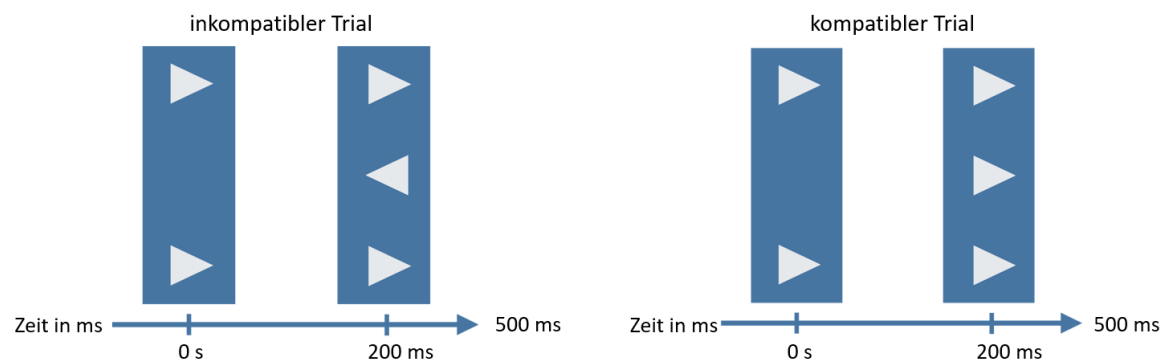


Abbildung 3: Ablauf des Flanker Paradigmas. Ein weißer Pfeil wurde als zentraler Reiz (Target) für 300 ms präsentiert. Zusätzlich erschienen 200 ms vor dem Target zwei flankierende Pfeile, entweder kompatibel (67% der Trials) oder inkompatibel (33% der Trials) zum Target. Alle Pfeile verschwanden simultan, zudem erschien ein auditorisches Warnsignal 450ms nach nicht erfolgter Antwort. Insgesamt wurden vier Blöcken mit jeweils 120 Trials absolviert, zwei Blöcke in einer repetitiven Sequenz, zwei Blöcke in randomisierter Reihenfolge

2.6.4 EEG-Datenverarbeitung und -auswertung

Die Verarbeitung der erhobenen EEG-Datensätze erfolgte mit dem Programm *BrainVision Analyzer*, Version 2.1.0 (Brain Products GmbH, Deutschland).

Im ersten Schritt der EEG-Verarbeitung erfolgte eine Filterung durch ein Bandpass von 0,5-20 Hz (48 db/oct) und einer Abtastrate von 256 Hz. Anschließend wurden die Daten auf den gemeinsamen Mittelwert aller Elektroden re-referenziert. Im nächsten Schritt erfolgte die Artefaktreduktion. Zunächst erfolgte diese durch eine manuelle Sichtung und Markierung von Artefakten. Nach der manuellen Artefaktentfernung schloss sich die unabhängige Komponenten-Analyse *independent component analysis* (ICA) an, durch welche wiederkehrende Artefakte (z.B. Augen- und andere Muskeltätigkeiten) automatisiert als

Komponenten detektiert und für die weitere Auswertung ausgeschlossen wurden. Im Falle des Auftretens von für die Gesamtauswertung unbrauchbaren Kanälen wurde eine topographische Interpolation durchgeführt, die es ermöglichte, den entsprechenden Kanal durch die mittlere elektrische Aktivität der umliegenden Elektroden zu ersetzen.

Im Anschluss erfolgte eine Segmentierung der EEGs in zeitlicher Relation zu den Verhaltensdaten. Zunächst erfolgte eine Segmentierung der vollständig abgeschlossenen Blöcke in korrekt und inkorrekt beantwortete Trials mit einer Zeitspanne von - 500 bis 1500 ms relativ zur Präsentation des Targets, sowie - 500 ms bis 900 ms nach erfolgter Antwort.

Nach der Segmentierung erfolgte eine erneute automatische Artefaktreduktion (Wertdifferenzen $> 100 \mu\text{V}/250 \text{ ms}$; Amplitude $< -100 \mu\text{V}$ oder $> 100 \mu\text{V}/200 \text{ ms}$; Aktivität $> 0,2 \mu\text{V}/100 \text{ ms}$). Um Target-bezogene EKPs zu analysieren, erfolgte eine Baseline Korrektur (- 500 ms bis - 300 ms) mit anschließend erneuter Segmentierung in kompatibel und inkompatibel Trials. Folgende Target-bezogene EKPs wurden anschließend nach visueller Inspektion der *Grand Averages* und auf Grundlage vorhergehender Studien und aus den erhaltenen Daten der einzelnen Elektroden und Zeitintervallen bestimmt berechnet: Target-N2 (FCz, kompatibel 290 – 310 ms, inkompatibel 270 – 290 ms; Cz, beide 280 – 300 ms), Target-P3 (kompatibel CP1/CP2, 360 – 400 ms, inkompatibel CP1/CP2 380 – 420 ms).

Für Antwort-bezogene EKPs erfolgte nach einer Baseline Korrektur (- 205 bis - 5 ms) aus allen falsch beantworteten kompatiblen und inkompatiblen Trials die Berechnung der *error-related-negativity* (ERN, Hauptaktivität zwischen 33 – 53 ms; Elektrode FCz), *correct-related-negativity* (CRN, 25 – 45 ms; Elektrode FCz) und *error-related positivity* (Pe, Hauptaktivität zwischen 105 – 360 ms; Elektrode Cz).

Die Extraktion der erhaltenen EKPs erfolgten mittels *Peak detection* in den zu erwarteten Zeitintervallen der entsprechenden EKPs (+/- 10 ms N2, ERN, CRN, Pe; +/- 20 ms P3a) zunächst individuell für jeden Teilnehmer, gefolgt von Grand-Averages beider Gruppen (Patienten vs. Probanden).

2.7 Datenverwaltung

2.7.1 Aufbau der Datenbank

Die erhobenen Daten aller Patienten und Probanden wurden in eine neu erstellte Datenbankdatei des Statistikprogramms *SPSS Statistics*, Version 22, der Firma *IBM* eingepflegt. Die SPSS-Datei enthielt alle Daten des Untersuchungsskripts, der Selbstrating-Fragebögen, sowie EEG-Verhaltensdaten. Die einzelnen Datensätze der Teilnehmer wurden mit dem pseudonymisierten Code versehen, welcher bereits vor Beginn der beiden Untersuchungstage festgelegt wurde. Die den erhobenen Daten entsprechenden Variablen wurden im Voraus einzeln erstellt, mit Kommentaren zur Identifizierung versehen und im Anschluss an die Untersuchungen in die SPSS-Datei eingegeben. Bei nicht erfolgter Antwort oder fehlender Information fand eine Darstellung des Wertes als 9 statt.

2.7.2 Organisation der Datenverwaltung

Nach abgeschlossener Untersuchung wurden alle Studienskripte im Institut für Neurogenetik im CBBM unter Verschluss gelagert. Die Selbstrating-Fragebögen der Patienten und Probanden erreichten das Institut auf postalischem Wege, wurden anschließend in die SPSS-Datei aufgenommen und anschließend zu den entsprechenden Unterlagen abgeheftet. Die erstellten Untersuchungsvideos wurden auf dem Server in der Poliklinik der Neurologie gespeichert und dort für die Evaluation durch die Ärzte vorverarbeitet. Alle aufgenommenen Blinzelflex- und EEG-Daten wurden auf den entsprechenden Experimental-Computern gespeichert und anschließend auf das Serversystem des Instituts für Neurogenetik abgelegt, welches seit Ende 2017 besteht und durch die passwortgeschützte Funktion einen Zugriff nur durch autorisiertes Personal erlaubt.

2.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware *SPSS, Version 22* (SPSS Inc., IBM, USA).

Die Ergebnisse der Verhaltensdaten wurde mittels ANOVA mit Messwiederholung analysiert mit dem Zwischensubjektfaktor (between) Gruppe (Patienten vs. Probanden), sowie dem Innersubjektfaktor (within) Kompatibel vs. Inkompatibel. Nulleffekte wurden mittels Bayes-Faktor genauer charakterisiert, auf Grundlage der Quadratsummen der ANOVA (Wagenmakers, 2007; Masson, 2011). Post-hoc-Tests wurden Bonferroni-korrigiert.

Mittels Pearson-Korrelation und anschließender Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (Bonferroni) erfolgte die Berechnung der Korrelation zwischen Symptomstärke (dargestellt durch Dauer der Krankheit, SARA, BFMDRS, und INAS Score) und Messgrößen des Flanker-Paradigmas (Genauigkeit, P3a kompatibel/inkompatibel, N2, ERN, CRN, Pe). Die Festlegung des Signifikanzniveau erfolgte auf 5 % ($p = 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Zu Studienbeginn erfolgte initial die Rekrutierung von insgesamt 25 genetisch bestätigten SCA-Patienten, sowie 30 gesunden Kontrollprobanden übereinstimmend in Geschlecht und Alter ($\pm$ 5 Jahre). Die Aufteilung der rekrutierten Patienten nach genetisch determinierten Diagnosegruppen ist Tabelle 3 zu entnehmen. Der Altersdurchschnitt der an der Studie beteiligten Patienten befand sich bei 51 Jahren (SD 11,4 Jahre) mit einer Altersspanne von 22,0 - 74,0 Jahren. Der Altersdurchschnitt der Kontrollprobanden lag bei 43,2 Jahren (SD 12,4 Jahre) mit einer Altersspanne zwischen 22 und 74 Jahren (Tab. 3).

Zwei der teilnehmenden Patienten (SCA 3 und SCA 6) konnte die Studie aus kognitiven und physischen Gründen nicht vollständig beenden und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Demnach betrug die Anzahl der teilnehmenden Patienten anschließend $n=23$ (Tab. 3). Zudem erfolgte der Ausschluss eines gesunden Probanden aus den weiteren Berechnungen beim Zufallsbefund einer Dystonie in den klinisch neurologischen Untersuchungen.

In Betrachtung des in dieser Arbeit verwendeten Flanker-Paradigmas zeigten zwei gesunde Kontrollprobanden und drei der teilnehmenden Patienten (SCA3, SCA6, SCA28) unter 20 korrekte Trials von 158 in den inkompatiblen Durchgängen und wurden somit bei einer Trefferquote unter der Zufallsrate von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Zudem erfolgte der weitere Ausschluss der EEG-Daten einer gesunden Kontrollperson bei nicht auswertbarer Aufzeichnung während des Paradigmas. Insgesamt erfolgte somit der Einschluss von 20 SCA-Patienten und 27 gesunden Kontrollen in die Analyse der Verhaltensdaten des Flanker-Paradigmas, sowie 20 SCA-Patienten und 26 gesunden Kontrollen in die Analyse der EEG-Daten.

Die Daten der klinischen Untersuchungen und erhobenen Scores sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3

Klinische Charakterisierung der Studienpopulation

			Alter in Jahren	Krankheitsdauer in Jahren	SARA Score	INAS Pkt.	BFMDRS Score
Gesunde Kontrollen	n=29 (m=12, w=17)	Mittelwert	43,2	n/a	0,57	n/a	0,88
		SD	12,4	n/a	0,48	n/a	0,81
		Min-Max	22,0-72,0	n/a	0-1,5	n/a	0-2,5
Patienten	n=23 (m=10, w=13)	Mittelwert	51,0	9,3	12,8	5,1	5,2
		SD	11,4	7,7	5,0	2,0	5,3
		Min-Max	22,0-74,0	0,4-32,0	4,75-23,0	2,0-10,0	0-20,5
SCA1	n=7 (m=2, w=5)	Mittelwert	46,9	5,4	11,5	5,9	4,1
		SD	6,2	5,1	5,8	2,6	3,3
		Min-Max	39,0-58,0	0,4-13,0	5,0-23,0	4,0-10,0	1,0-9,25
SCA2	n=2 (m=2)	Mittelwert	49,0	6,0	11,1	3,0	2,1
		SD	5,7	1,4	1,2	1,4	0,9
		Min-Max	45,0-53,0)	5,0-7,0	10,3-12,0	2,0-4,0	1,5-2,75
SCA3	n=4 (m=1, w=3)	Mittelwert	52,5	11,5	13,3	5,7	6,8
		SD	6,6	13,8	7,1	3,1	8,1
		Min-Max	47,0-62,0	2,0-32,0	4,75-22,0	3,0-9,0	0-18,5
SCA6	n=6 (m=2, w=4)	Mittelwert	60,2	12,3	14,4	5,0	3,6
		SD	9,4	7,4	5,5	1,3	2,9
		Min-Max	53,0-74,0	3,0-23,0	6,5-20,5	4,0-7,0	0,5-7,5
SCA7	n=1, (w)		69,0	14,0	11,3	6,0	20,5
SCA17	n=1 (m)		49,0	6,0	12,5	5,0	5,5
SCA28	n=1 (m)		37,0	17,0	14,0	4,0	2,8
AOA2	n=1 (m)		22,0	7,0	15,0	4,0	8,3

SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (Weyer et al., 2007), INAS: inventory of non-ataxia signs (Jacobi et al., 2013), BFMDRS: Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale (Burke et al., 1985).

3.2 Verhaltensdaten

Es erfolgte die Betrachtung der reinen Verhaltensdaten der gesunden Kontrollen und SCA-Patienten bezüglich der absolvierten Trials des Paradigmas.

Zunächst erfolgte ein Vergleich der Korrektheit der gegebenen Antworten in allen Trials (Abb. 4). Die Gruppen unterschieden sich in den einzelnen Konditionen ($F(1,45) = 158,22$, $p < 0,001$), in der ANOVA zeigte sich jedoch weder ein Haupteffekt für "Gruppe" ($F(1,45) = 0,14$, $p = 0,714$), noch für eine "Gruppe x Condition" Interaktion ($F(1,45) = 3,59$, $p = 0,064$). Die Patienten gaben in kompatiblen Trials in 92,84 % (SD +/- 8,07 %), sowie in inkompatiblen Trials 71,44% (SD +/- 16,28 %) korrekte Antworten. Die gesunden Kontrollen zeigten in kompatiblen Trials 95,58 % (SD +/- 3,95 %), sowie in inkompatiblen Trials 66,57% (SD +/- 15,26 %) korrekte Antworten. Eine Korrelation zwischen den klinisch erhobenen Parametern und der Genauigkeit zeigte sich nicht.

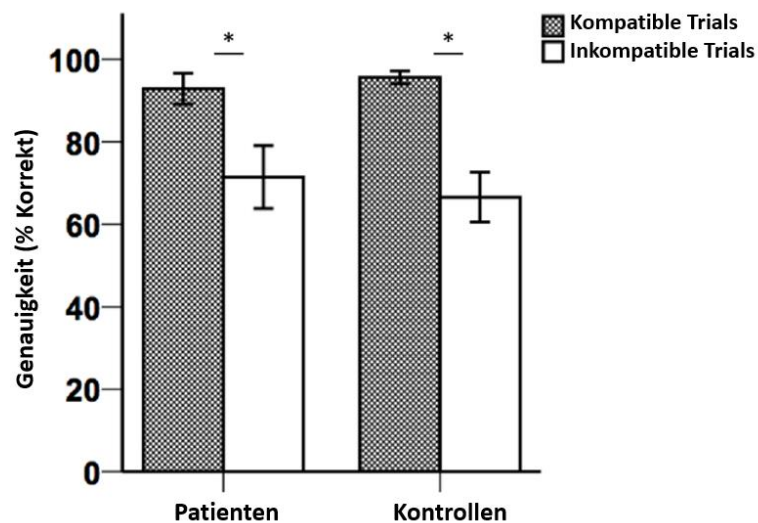


Abbildung 4: Genauigkeit (Accuracy) (Korrekt gegebene Antworten in Prozent; Mittelwert +/- Standardabweichung) des Flanker Task für compatible (graue Balken) und inkompatible (weiße Balken) Trials für Patienten (links) und gesunde Kontrollen (rechts). Breite Balken zeigen die Mittelwerte, dünne Balken zeigen die Standardabweichungen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem Stern [*] gekennzeichnet.

In der im Anschluss erfolgten Betrachtung der Reaktionszeiten (Abb. 5) zeigte die ANOVA einen Haupteffekt für "Gruppe" ($F(1,45) = 18,74$, $p < 0,001$) und "Condition" ($F(1,45) = 545,08$, $p < 0,001$). Es ließ sich jedoch keine "Gruppe x Condition" Interaktion nachweisen ($F(1,45) = 0,51$, $p = 0,481$).

Die SCA-Patienten zeigten insgesamt längere Reaktionszeiten ($M \pm SD$: 450 ± 15 ms) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (367 ± 13 ms), sowie ebenso im Vergleich innerhalb der Gruppe in inkompatiblen (455 ± 11 ms) und kompatiblen Trials (362 ± 9 ms).

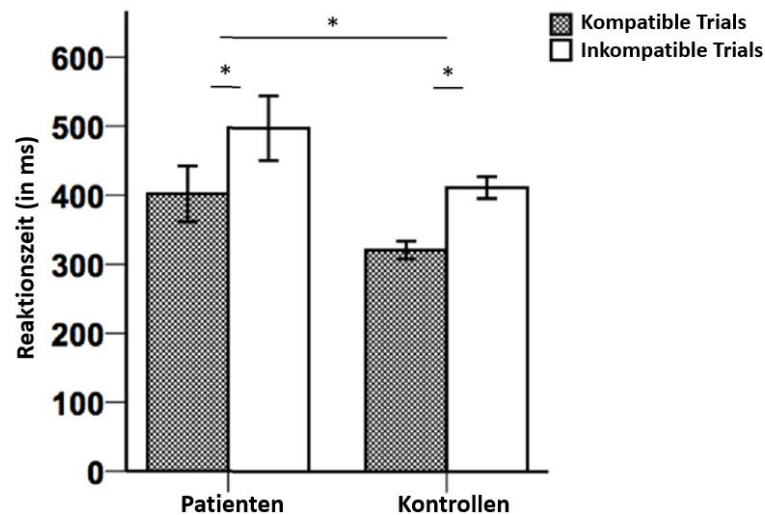


Abbildung 5: Reaktionszeiten in ms (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) des Flanker Paradigmas für kompatible (graue Balken) und inkompatible (weiße Balken) Trials für Patienten und gesunde Kontrollen. Breite Balken zeigen die Mittelwerte, dünne Balken zeigen die Standardabweichungen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem Stern [*] gekennzeichnet.

Des Weiteren erfolgte in Betrachtung der Verhaltensdaten die Untersuchung auf Kompatibilitätseffekte durch die Berechnung der Differenz der Reaktionszeiten in inkompatiblen und kompatiblen Trails (Tab. 4). Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen sowohl in der Untersuchung des Effektes bei reinen korrekt beantworteten Trials ($t(45) = 0,711$, $p = 0,481$), als auch allen Trials gesamt ($t(45) = 2,235$, $p = 0,30$) (Tab. 4).

Tabelle 4

Daten der Kompatibilitätseffekte für Patienten (P) und gesunde Kontrollen (C), berechnet aus der Differenz der Reaktionszeiten in ms in inkompatiblen und kompatiblen Trails, SD = Standardabweichung

	Gruppe	N	Mittel	SD	Standardfehler
Kompatibilitätseffekt alle Trials	P	20	56.816	32.299	7.222
	C	27	39.667	20.218	3.891
Kompatibilitätseffekt korrekte Antworten	P	20	96.022	30.162	6.745
	C	27	90.346	24.542	4.723

Weitere Berechnungen erfolgten auf das Vorliegen eines *post-error slowing*, definiert als verlängerte Reaktionszeiten nach einem Fehler (Abb. 6). In der ANOVA zeigte sich ein Haupteffekt für „Gruppe“ ($F(1,45) = 18,58, p < 0,001$) und „Condition“ („RT posthit“ vs. „RT posterror“) ($F(1,45) = 13,03, p = 0,001$) aber kein Interaktionseffekt von „Gruppe“ x „Condition“ ($F(1,45) = 0,049, p = 0,826, p(H_0|D) = 0,87$). Gesunde Kontrollen zeigten nach korrekten Antworten eine Reaktionszeit von 341,31 s (SD +/- 34,56 s), sowie nach fehlerhaften Antworten eine Reaktionszeit von 364,34 s (SD +/- 43,58 s). Die teilnehmenden Patienten zeigten nach korrekten Antworten eine Reaktionszeit von 426,66 s (SD +/- 91,58 s) und nach fehlerhaften Antworten Reaktionszeiten von 477,02 s (SD +/- 99,72 s). Somit zeigte sich in beiden Gruppen das Vorliegen eines *post error slowing*.

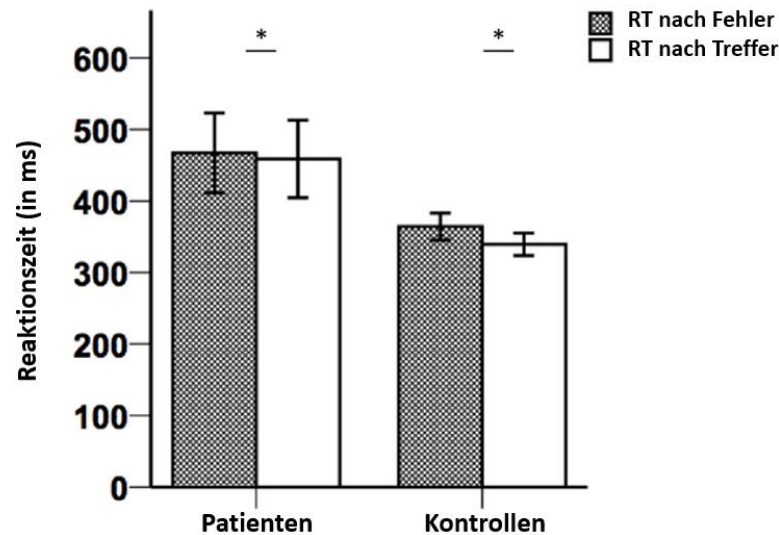


Abbildung 6: Post error slowing als Reaktionszeit in ms nach Falschantwort (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) [grauer Balken] und nach korrekter Antwort [weißer Balken] ist in beiden Gruppen präsent, Patienten (linke Balken) und gesunde Kontrollen (rechte Balken). Breite Balken zeigen die Mittelwerte, dünne Balken zeigen die Standardabweichungen. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit einem Stern [*] gekennzeichnet.

In Berechnungen der Differenz der Reaktionszeiten nach korrekten oder fehlerhaften Trials bei Patienten ($20,4 \pm 55,2$ ms) und gesunden Kontrollen ($23,0 \pm 25,4$ ms) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($t(45) = -0,22$; $p = 0,074$) (Tab 5).

Tabelle 5

Darstellung der Reaktionszeiten (RT) von Patienten (P) und gesunden Kontrollen (C) nach fehlerhaften (nach Fehler) und korrekt (nach Treffer) gegebenen Antworten, sowie berechnete Differenz der Reaktionszeiten nach Fehler und korrekt gegebener Antwort.

	Gruppe	Mittel	SD	N
RT nach Fehler	P	447,023	99,723	20
	C	364,336	43,584	27
	Total	399,522	83,000	47
RT nach Treffer	P	426,658	91,975	20
	C	341,313	34,557	27
	Total	377,630	77,384	47
Differenz RT Fehler- RT Treffer	P	20,365	7,748	20
	C	23,023	9,027	27
	Total	21,892	5,616	47

Zusammenfassend lässt sich in Betrachtung der Verhaltensdaten sagen, dass beide Gruppen eine höhere Genauigkeit der Antworten in kompatiblen im Vergleich zu inkompatiblen Trials aufweisen. Gruppenunterschiede zeigten sich diesbezüglich nicht. Die Patienten wiesen im Vergleich zu Kontrollprobanden in allen Trials längere Reaktionszeiten auf. In beiden Gruppen waren zudem verlängerte Reaktionszeiten in inkompatiblen Trials im Vergleich zu kompatiblen Trials zu verzeichnen. Kompatibilitätseffekte lassen sich in beiden Gruppen sowohl in allen Trials als auch in Betrachtung der rein korrekt beantworteten Trials nicht nachweisen.

In beiden Gruppen konnte sich Vorliegen eines *post error slowing* und somit eine verlängerte Reaktionszeit nach fehlerhafter Antwort nachgewiesen werden. In Betrachtung der Differenz nach fehlerhaften und korrekten Trials zeigten sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede.

3.3 Ereigniskorrelierte Potenziale

Parallel zur Durchführung des Flanker Paradigmas erfolgte, wie in Kapitel 2 bereits erläutert die Aufzeichnung eines EEGs zur Ableitung von ereigniskorrelierten Potenzialen und insbesondere die Betrachtung der Potenziale P3, N2, ERN und CRN, sowie Pe.

3.3.1 P3

In beiden untersuchten Gruppen zeigte sich in der Grand Average im Zeitintervall von 380 - 420 ms nach Target-Präsentation das ereigniskorrelierte Potenzial der P3 (Abb. 7). Die Ableitung erfolgte über die Elektrode CP1. In gesunden Kontrollen konnte in kompatiblen Trials (Kontrollen: M 3,46 μ V; SD $\pm$ 2,95 μ V; Patienten: 1,93 $\pm$ 1,62 μ V) und inkompatiblen Trials (Kontrollen: 3,22 $\pm$ 3,60 μ V; Patienten: 1,44 $\pm$ 1,64 μ V) ein größeres Potenzial nachgewiesen werden.

Die ANOVA zeigte einen Haupteffekt für „Gruppe“ ($F(1,44) = 4,61$, $p = 0,037$), jedoch nicht für „Condition (kompatibel vs. inkompatibel)“ ($F(1,44) = 2,69$, $p = 0,108$). Zudem zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen beiden oben genannten Faktoren ($F(1,44) = 0,30$, $p = 0,58$, $BF_{01} = 5,8$).

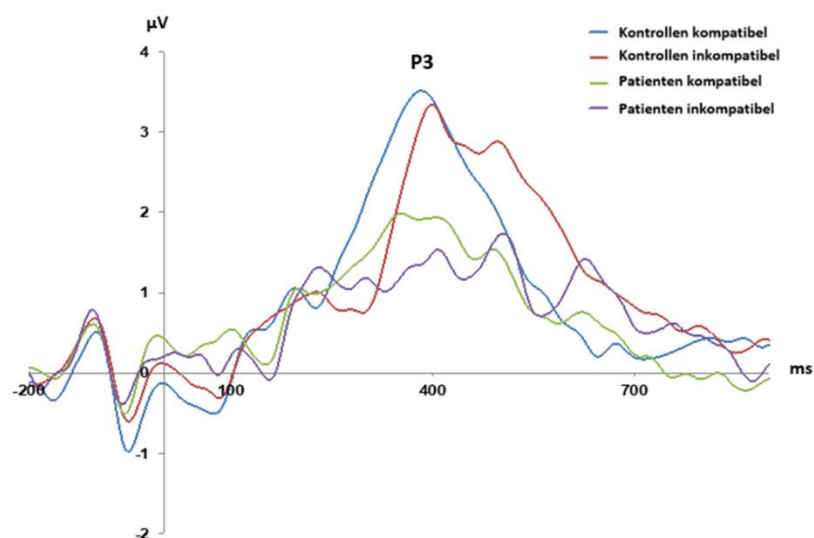


Abbildung 7: Darstellung der gemittelten Spannung der P3 in μ V gegenüber der Zeit in ms, 380-420 ms nach Target-Präsentation (Zeitpunkt 0) über der Elektrode CP1 für kompatible (Kontrollen blau; Patienten grün) und inkompatible Trials (Kontrollen rot, Patienten lila).

3.3.2 N2

Im Zeitintervall 280 – 300 ms nach Target-Präsentation konnte in beiden Gruppen über Elektrode FCz das ereigniskorrelierte Potenzial N2 in kompatiblen (Kontrollen: $-0,48 \mu\text{V}$; SD $\pm 2,492 \mu\text{V}$; Patienten $0,223 \pm 3,938 \mu\text{V}$) und inkompatiblen Trials (Kontrollen: $-0,110 \pm 2,674 \mu\text{V}$; Patienten: $-0,348 \pm 4,522 \mu\text{V}$) nachgewiesen werden (Abb. 8).

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich weder in kompatiblen ($t(44) = -0,26$, $p = 0,790$), noch in inkompatiblen ($t(44) = 0,21$, $p = 0,836$) Trials.

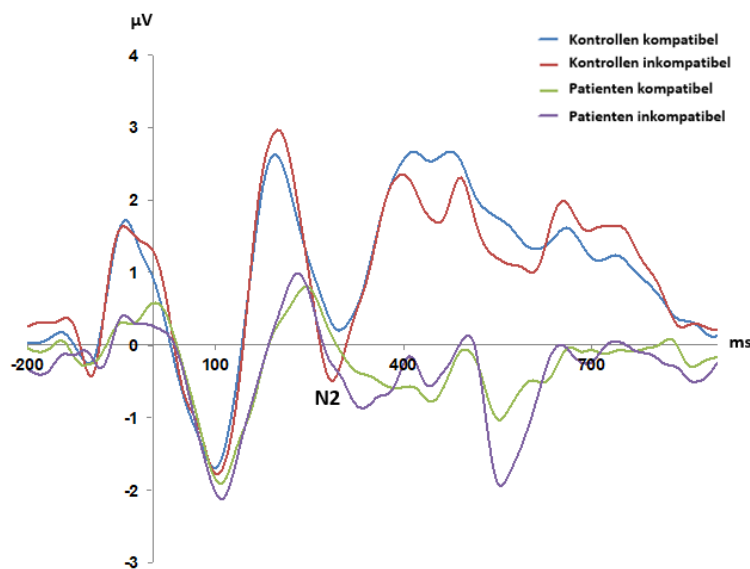


Abbildung 8: Darstellung der gemittelten Spannung der N2 in μV gegenüber der Zeit in ms, 280-300 ms ab Zeitpunkt der Target-Präsentation (Zeitpunkt 0) über der Elektrode FCz für kompatible (Kontrollen blau; Patienten grün) und inkompatible Trials (Kontrollen rot, Patienten lila).

3.3.3 ERN/CRN

In Betrachtung der *Error related Negativity* und *Correct related Negativity* zeigten sich in beiden Gruppen über der Elektrode FCz nach erfolgter Antwort ereigniskorrelierte Potenziale nach fehlerhaften Trials (ERN 33 – 53 ms nach fehlerhafter Antwort; Kontrollen: $-3,567 \pm 3,365 \mu\text{V}$; Patienten: $-2,135 \pm 3,001 \mu\text{V}$) und korrekten Trials (CRN 25 – 45 ms nach korrekter Antwort; Kontrollen: $-0,855 \pm 2,268 \mu\text{V}$; Patienten: $-1,399 \pm 2,210 \mu\text{V}$) (Abb. 9).

Es waren jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede in der ERN ($t(44) = 1,49$, $p = 0,141$) oder CRN ($t(44) = -0,81$, $p = 0,419$) zu verzeichnen.

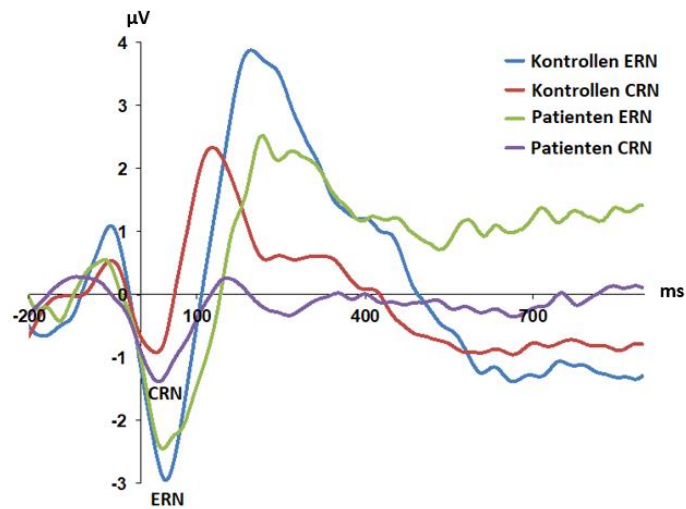


Abbildung 9: Darstellung der gemittelten Spannung der Error related Negativity in μV gegenüber der Zeit 33-53 ms ab erfolgter Antwort (Zeitpunkt 0) für gesunde Kontrollen (blau) und Patienten (grün) über Elektrode FCz, sowie der Correct related Negativity 25-45 ms nach erfolgter Antwort (Zeitpunkt 0) für Kontrollen (rot) und Patienten (lila) über der Elektrode FCz.

In der Betrachtung der Differenz der ERN und CRN in den beiden Gruppen (Kontrollen $-2,71 \pm 3,1 \mu\text{V}$; Patienten $-0,74 \pm 3,2 \mu\text{V}$) zeigten sich die erhaltenen Unterschiede als nicht signifikant ($t(44) = 1,8$, $p = 0,077$) (Abb. 10).

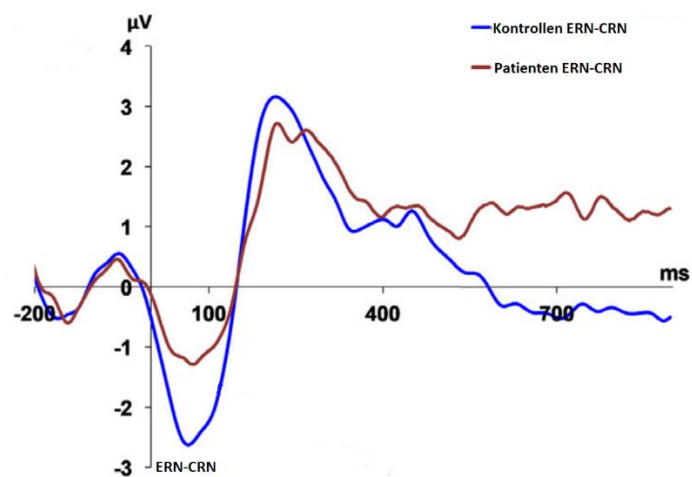


Abbildung 10: Darstellung der Differenzkurve der Spannungen in μV gegenüber der Zeit in ms aus ERN und CRN bei Patienten (Rot) und Kontrollen (Blau).

3.3.4 Pe

Im zeitlichen Ablauf der Potenziale zeigt sich nach der ERN sowohl bei Kontrollen als auch bei Patienten 105 - 360 ms nach fehlerhaft gegebener Antwort eine Positivität (Kontrollen: $2,999 \pm 2,628 \mu\text{V}$; Patienten: $0,907 \pm 2,161 \mu\text{V}$). Die Ableitung erfolgte über Elektrode Cz. Die größere Pe bei gesunden Kontrollen zeigte sich als signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($t(44) = -2,885$, $p = 0,005$) (Abb. 11). In Betrachtung der Korrelation von klinisch erhobenen Parametern und EKP zeigte sich in der Gruppe der Patienten eine inverse Korrelation zwischen dem EKP der Pe und dem erhobenen BFMRDS ($r = -0,68$, $p = 0,001$; nach Bonferroni $p = 0,011$), hinweisend darauf, dass Patienten mit stärker ausgeprägter Dystonie eine erniedrigte Pe vorweisen.

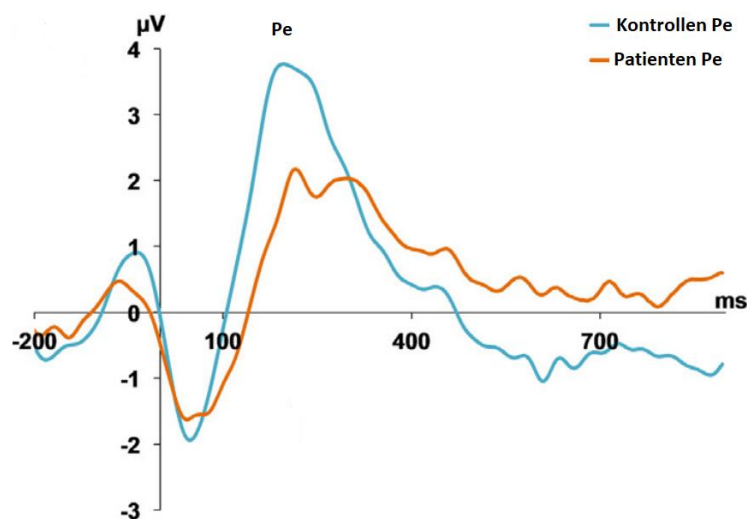


Abbildung 11: Darstellung der Grand Average der Error Positivity/Pe im Zeitintervall 105-360 ms ab erfolgter Antwort (Zeitpunkt 0). Ableitung über Elektrode Cz bei Kontrollen (Blau) und Patienten (Orange).

In zusammenfassender Betrachtung der ereigniskorrelierten Potenziale zeigte sich ein größeres Potenzial der P3 in Kontrollen. Die Potenziale N2, CRN und ERN konnten in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Unterschiede in kompatiblen und inkompatiblen Trials, sowie innerhalb der Gruppen und in der Differenz der ERN/CRN Potenziale zeigten sich hier nicht. In Betrachtung der Pe zeigte sich ein signifikant größeres Potenzial in der Gruppe der gesunden Kontrollen. Zudem konnte in der Gruppe der Patienten eine inverse Korrelation zwischen dem BFMRDS und dem EKP der Pe nachgewiesen werden, hinweisend auf eine erniedrigte Pe bei stärker ausgeprägter Dystoniesymptomatik.

4. Diskussion

Die im durchgeführten Paradigma untersuchten kognitiven Kontrollprozesse beziehen sich auf Verhaltensanpassungsprozesse bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie. Es erfolgte insbesondere die Untersuchung der Fähigkeit der Wahrnehmung, Verarbeitung und Reaktionen auf Reize, sowie die Verhaltensweisen auf fehlerhafte Reaktionen, um zukünftiges Verhalten anzupassen.

Der Grundgedanke war, dass es Hinweise darauf gibt, dass das Kleinhirn interne Vorwärtsmodelle wie die der zukünftigen Verhaltensweisen beeinflusst (Ito, 2008).

Insgesamt zeigten sich erwartungsgemäß über beide Gruppen hinweg eine höhere Genauigkeit in kompatiblen sowie eine verlängerte Reaktionszeit in inkompatiblen Trials, da die Wahrnehmung, Verarbeitung und Unterdrückung der aufgabenirrelevanten Reize zu einer Verlängerung der Verarbeitung und Ausführung der aufgabenrelevanten Reize führt (Eriksen and Eriksen, 1974; Kopp et al., 1996). Diese Ergebnisse decken sich mit den bereits in der Vergangenheit durchgeführten Studien an neurodegenerativen Erkrankungen mit Basalganglienbeteiligung wie Chorea Huntington (Beste et al., 2008). Es zeigte sich kein Unterschied in der Durchführung der Aktions- und Selektionsauswahl unter den flankierenden und zu unterdrückenden Reizen zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit spinocerebellärer Ataxie. Zudem zeigten sich ebenfalls keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Kompatibilitätseffekte. Hier ließen sich ähnliche Ergebnisse an Chorea Huntington Patienten erzielen (Beste et al., 2008). Diese Ergebnisse lassen drauf schließen, dass die Möglichkeit der Flanker-Wahrnehmung und folgenden Unterdrückung der flankierenden Reize auch bei Degeneration der beteiligten cerebralen Strukturen nicht gestört ist.

Die in allen Trials nachgewiesene allgemeine Verlangsamung der Reaktionszeiten der Patienten zeigte sich beispielhaft für die Basalganglienerkrankungen ebenfalls bereits in Studien mit Chorea Huntington Patienten (Beste et al., 2008). Die generelle Verlangsamung lässt möglicherweise auf eine verlangsamte Verarbeitung schließen im Sinne des *cerebellar cognitive affective syndrome*, welches bereits durch Shahmann und Sherman beschrieben wurde (Shahmann und Sherman, 1998) und bereits in Studien von Sokolovsky et al. bei Patienten mit SCA nachgewiesen wurde (Sokolovsky et al., 2010). Ebenfalls decken sich die verlängerten Reaktionszeiten mit den Ergebnissen von Bolton und Lacy aus 2019, in

welcher ebenfalls eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit bei SCA Patienten festgestellt werden konnte. Diese Ergebnisse lassen wie Jacobi et al. 2021 beschreiben darauf schließen, dass das Kleinhirn eine Rolle in kognitiver Verarbeitung spielt (Jacobi et al., 2021). Zudem ist die allgemeine motorische Einschränkung der Patienten und die möglicherweise daraus resultierende Einschränkung der Reaktionsgeschwindigkeit zu bedenken. Ebenso sei hier auf die nachgewiesene reduzierte Geschwindigkeit in visueller Verarbeitung in Studien durch Moscher et al. 1999 und Machner et al. 2005 bei Patienten mit cerebellären Erkrankungen verwiesen, welche ebenfalls durch die visuelle Wahrnehmung und Verarbeitung der Reize eine Rolle in der verlängerten Reaktionszeit spielen könnte.

Die gewonnenen Daten der fehlerbezogenen Verhaltensanpassung geben Hinweise für die Interpretation, dass die Verarbeitung des Vorwärtsmodells bei genetisch bedingter spinocerebellärer Ataxie intakt ist. Als behavioraler Parameter erfolgte hier die Untersuchung des *post error slowing*, definiert als Verlangsamung der Reaktionszeit folgend auf einen fehlerhaft beantworteten Trial (Rabbitt, 1966). Im durchgeführten Flanker-Paradigma zeigte sich in beiden Gruppen ein *post error slowing* ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen als Zeichen der nicht beeinträchtigten Fehlerverarbeitung bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie.

Als elektrophysiologisches Korrelat der fehlerbezogenen Verhaltensanpassung erfolgte die Untersuchung der ereigniskorrelierten Potenziale N2, sowie ERN und Pe.

Untersuchungen von Holroyd und Coles zeigten 2002, dass die ERN mit der Aktivität des Mittelhirns bzw. des dopaminergen Systems assoziiert ist und somit ein Belohnungsvorhersage-Fehlersignal darstellt (Holroyd und Coles, 2002), welches auch Prozesse der Vorwärtsmodellplanung beinhaltet (Holroyd und Coles, 2002; Smout et al., 2019). Die ERN wurde bereits bei Patienten mit Parkinson Erkrankungen (Falkenstein et al., 2001), Morbus Huntington (Beste, Saft, Andrich, Gold, & Falkenstein, 2006) sowie bei Patienten mit Läsionen der Basalganglien (Ullsperger & von Cramon, 2006) untersucht und ergab bei diesen Patientengruppen eine kleinere Amplitude. Beste et al. zeigten beispielsweise in Studien mit symptomatischen Chorea Huntington Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen kleinere Ne/ERN (Beste et al., 2006), jedoch nicht bei präsymptomatischen Chorea Huntington Patienten relativ zu Kontrollen (Beste et al., 2007).

ERN und CRN unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit spinozerebellärer Ataxie und gesunden Kontrollprobanden. Dies deutet darauf hin, dass die untersuchten Patienten mit genetisch determinierter spinocerebellärer Ataxie keine Veränderungen in übergreifenden Mechanismen zeigen, die mit der Verarbeitung interner Vorwärtsmodelle zusammenhängen.

Jedoch zeigten sich in der Gruppe der Patienten verminderte Pe-Amplituden, was als Hinweis auf eine veränderte Fehlerwahrnehmung gedeutet werden könnte. Die in der untersuchten Gruppe der Patienten aufgezeigte inverse Korrelation der Pe-Amplitude mit der Dystonie-Ausprägung zeigt, dass Patienten mit schwerer Dystonie eine weniger ausgeprägte Pe haben.

Nach Berardelli et al. wird die Dystonie im Rahmen einer Basalganglien-Dysfunktion gesehen (Berardelli et al., 1998). Weitere Studien haben zudem eine mögliche pathophysiologische Rolle des Kleinhirns bestätigt, dies ist jedoch weiterhin umstritten (Bologna und Berardelli, 2018). Die aufgezeigte Korrelation zwischen Pe-Amplituden und Dystonie war bei der untersuchten Patientengruppe schwach. Die Grundlage könnte sowohl die vorliegende Kleinhirndegeneration als auch eine milde Beteiligung im Rahmen einer Basalganglienpathologie sein.

Die im Paradigma präsentierten Flanker stellen für den Teilnehmer einen Antwortkonflikt dar, welcher sich bekanntermaßen in der Amplitude der N2 zeigt (Van Veen und Carter, 2002; Mathalon et al., 2003; Azizian et al., 2006; Yeung und Cohen, 2006).

In Bezug auf die erhaltenden Daten der N2 zeigten sich jedoch in den Gruppen keine Unterschiede der Potenziale. Es zeigten sich lediglich die erwarteten Unterschiede der N2 Ausprägungen in inkompatiblen und kompatiblen Trials über beide Gruppen hinweg, als Zeichen des erhöhte Antwortkonfliktpotenzials in inkompatiblen Trials.

Auch in Studien mit chronisch medikamentös behandelten Morbus Parkinson Patienten zeigten sich die N2 Amplituden unverändert gegenüber gesunden Kontrollpersonen, wobei auch hier größere Amplituden bei inkongruenten im Vergleich zu kongruenten Trials nachgewiesen werden konnten (Verleger et al., 2010; Rustamov et al., 2013). In Untersuchungen von Medikamenten-naiven Patienten zeigten sich Unterschiede in deutlich verminderten N2-Amplituden in inkompatiblen Trials, mit Verschwinden der Unterschiede nach Beginn einer dopaminergen Medikation (Willemssen et al., 2011).

Demzufolge zeigt sich hier eine mögliche Rolle nigro-striatalen Beteiligung auf die Konfliktverarbeitung.

Insgesamt zeigen jedoch die Daten, dass die elektrophysiologischen Korrelate der Konfliktverarbeitung bei der Gruppe der untersuchten Patienten mit spinocerebellärer Ataxie unverändert sind.

Als Parameter der allgemeinen Orientierungsreaktion konnte das Potenzial der P3a in beiden Gruppen ohne signifikante Gruppenunterscheide nachgewiesen werden. Somit zeigten sich bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie keine Defizite in der Verarbeitungskapazität von dargebotenen unerwarteten Reizen.

Die aufgezeigte intakte Verarbeitung von internen Vorwärtsmodellen in Patienten mit genetisch determinierter spinocerebellärer Ataxie unterscheidet sich von anderen Studien über Patienten mit Kleinhirnpathologien, insbesondere in Bezug auf die fehlerbezogene Verhaltensanpassung (Peterburs und Desmond, 2016). In der Untersuchung von Sakkaden-bezogener Verarbeitung bei Patienten mit zerebellären und thalamischen Läsionen (Peterburs et al., 2012, 2013) und Untersuchungen zur Verarbeitung von korrekten und fehlerhaften Sakkaden bei Patienten mit zerebellärer Degeneration (Peterburs et al., 2015) zeigten sich die Fehlerraten bei diesen Patienten erhöht und die ERN reduziert.

In Studien um Peterburs et al. konnte einen Anstieg der Pe-Amplitude bei Patienten mit fokalen Kleinhirnläsionen, aber nicht bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnstörungen nachgewiesen werden (Peterburs et al., 2015). Dies lässt darauf schließen, dass der erhöhte Pe-Wert bei Patienten mit fokalen Läsionen einen kompensatorischen Mechanismus für die veränderte Fehlerüberwachung widerspiegeln könnte, der sich in einer reduzierten ERN zeigt.

Zudem konnten Peterburs et al. aufzeigen, dass ein Volumenverlust des Kleinhirns mit einer reduzierten ERN verbunden ist (Peterburs et al., 2015). Im Unterschied zu der in dieser Studie untersuchten Patientengruppe erfolgte in den genannten Studien jedoch überwiegend der Einschluss von Patienten mit Kleinhirnläsionen aufgrund eines Schlaganfalls oder nach einer Operation und daher Folgen von schlagartigen Funktionsstörungen der Kleinhirnschaltkreise, während entgegengesetzt die spinocerebelläre Ataxie eine langsam fortschreitende Neurodegeneration des Kleinhirns darstellt.

Ein möglicher Erklärungsansatz der veränderten Fehlerwahrnehmung und der in der Patientengruppe normal ausgeprägten fehlerbezogenen Verhaltensanpassung ist das Vorhandensein von adaptiven Prozessen, welche seit der neuronalen Entwicklung vorhanden sind (Harding et al., 2017).

Die ebenso fortschreitende neurodegenerative Erkrankung des X-chromosomalen Dystonie-Parkinsonismus (XDP) stellt eine weitere Basalganglien-Modellerkrankung dar und ist durch die Degeneration der Striosomen gekennzeichnet mit im Gegensatz zur Huntington Erkrankung weniger degenerativ veränderter Matrix in frühen Erkrankungsstadien (Goto et al., 2005; Beste et al., 2017a). Hier zeigten sich fehlerbedingte Anpassungsprozesse als dysfunktional in reduzierten ERN-Amplituden. In weiteren Verhaltensexperimenten zeigte sich die Antwortunterdrückung als intakt (Beste und Saft, 2014; Beste et al., 2017a; Beste et al., 2017b). Die Unterschiede in der ERN zwischen XDP und gesunden Kontrollen zeigten sich als neurophysiologisches Korrelat von Aktivierungsunterschieden im ACC (Beste et al., 2017a). Der ACC erhält Informationen aus dem striosomalen Kompartiment des Striatums. Somit ergab sich hier die Schlussfolgerung, dass Dysfunktionen in der fehlerbezogenen Verhaltensanpassung auf Veränderungen im ACC und somit in Striosomen zurückzuführen sind und die damit verbunden fronto-striatalen Schaltkreise gestört sind (Beste et al., 2017a).

Timman und Donchin beschrieben bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie einen möglichen Rückgang fehlerbezogener Verhaltensanpassung, während in früheren Krankheitsstadien belohnungsbezogene Prozesse, welche ebenfalls durch Basalganglien reguliert werden, eine Hochregulation vorweisen können (Donchin und Timmann, 2019). Diesen Basalganglien-Prozessen im Sinne von Belohnung wurden eine wichtige Rolle für die fehlerbezogene Verhaltensanpassung zugeschrieben (Holroyd und Coles, 2002; Ullsperger et al., 2014).

Im Hinblick auf die Vorhersagbarkeit und Empfindlichkeit für Marker der Dysfunktionalität in spinocerebellärer Ataxie ist somit von einer besseren Aussagekraft von Aufmerksamkeitsprozessen und Belohnungsvorgängen, als bei fehlerbezogener Verhaltensanpassung auszugehen. Abschließend lassen sich im untersuchten Patientenkollektiv Hinweise auf das Vorhandensein eines *cerebellar cognitive affective syndroms* finden mit Intaktheit interner Vorwärtsmodelle.

Die Limitationen der dieser Arbeit zugrundeliegende Studie finden sich vor allem in einer inhomogenen Studienpopulation der genetisch bedingten spinocerebellären Ataxien mit großer Bandbreite der Krankheitsdauer und Symptomschwere gemessen am SARA Score. Es erfolgte der Einschluss verschiedener SCA-Subgruppen mit u.a. reiner Kleinhirnbeteiligung wie SCA 6 oder extra-zerebellärer Beteiligung wie SCA3. Es erfolgte bei keinem der teilnehmenden Patienten eine regelmäßige Bildgebung zur Darstellung des Verlaufs und des Umfangs der cerebellären Degeneration. Bei erfolgter standardisierter Bildgebung hätte eine genaue Darstellung der beteiligten Strukturen, z.B. der Basalganglien, jedoch wahrscheinlich keinen weiteren Aufschluss über den genauen Umfang der Beteiligung an den untersuchten Verhaltensvorgängen geben können.

5. Zusammenfassung

Die Planung, Koordination und Ausführung von Bewegungen erfordern ein komplexes Zusammenspiel verschiedener neuronaler Netzwerke und unterliegen ständiger Kontrolle, Evaluation und Adaption an die Umwelt.

Ziel dieser Studie war es, die Ataxien als Modellerkrankung für cerebelläre Dysfunktion zu nehmen und den cerebellären Einfluss auf die kognitive Kontrolle im Sinne interner Vorwärtsmodelle zu untersuchen.

Die Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen und Reaktionsweisen erfolgte anhand des Flanker Paradigmas als etabliertes Konflikt Paradigma und den daraus resultierenden Verhaltensdaten mit ereigniskorrelierten Potenzialen im zeitgleich abgeleiteten EEG. Im Flanker Paradigma wird durch Darstellung von zentralen und ablenkenden Reizen die selektive Aufmerksamkeit gefordert und ermöglicht die Untersuchung der Fähigkeit der Wahrnehmung, Verarbeitung und Reaktionen auf Reize, sowie Adaptation auf fehlerhafte Reaktionen, um zukünftiges Verhalten anzupassen.

Die zu untersuchende Hypothese dieser Arbeit war die Feststellung von Unterschieden in Handlungsauswahl- und Konfliktverarbeitungsprozessen von SCA-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen.

Es erfolgte der Einschluss von 20 SCA-Patienten und 27 gesunden Kontrollen in die Analyse der Verhaltensdaten des Flanker-Paradigmas, sowie 20 SCA-Patienten und 26 gesunden Kontrollen in die Analyse der entsprechenden EEG-Daten.

In Betrachtung der erhaltenen Verhaltensdaten zeigte sich kein Unterschied in der Durchführung der Aktions- und Selektionsauswahl zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit spinocerebellärer Ataxie. Die generelle Verlangsamung der Reaktionszeiten bei SCA-Patienten lässt sich möglicherweise durch das Vorhandenseins des in der Literatur beschriebenen *cerebellar cognitive affective syndroms erklären*, sowie durch eine allgemeine motorische Einschränkung.

Insgesamt zeigte sich die Konfliktverarbeitung und Fehlerverarbeitung bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich jedoch eine veränderte Fehlerwahrnehmung, welche sowohl auf Grundlage der vorliegenden

Kleinhirndegeneration als auch eine milde Beteiligung im Rahmen einer Basalganglienpathologie darstellen könnte.

Eine mögliche Erklärung der veränderten Fehlerwahrnehmung und der in der Patientengruppe normal ausgeprägten fehlerbezogenen Verhaltensanpassung sind adaptive Prozesse.

Insgesamt zeigten die hier untersuchten Patienten somit eine abnormale Fehlerwahrnehmung mit erhaltener Fehlerverarbeitung, sodass sich keine Dysfunktionalität in den Prozessen der internen Vorwärtsmodelle nachweisen lässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Adelhöfer, N. and Beste, C. (2020) EEG Signal Decomposition Evidence for a Role of Perceptual Processes during Conflict-related Behavioral Adjustments in Middle Frontal Regions. *Journal of Cognitive Neuroscience* 32:7, 1381-1393
2. Allen, G. & Courchesne E. (2003) Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: an fMRI study of autism. *Am. J. Psychiatry* 160, 262–273
3. Azizian A, Freitas AL, Parvaz MA, Squires NK. (2006) Beware misleading cues: perceptual similarity modulates the N2/P3 complex. *Psychophysiology* 43: 253–260
4. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M (1993) Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* ;56(8):868-873
5. Bar-Gad I, Moris G, Bergman H (2003) Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol* 71: 439–473
6. Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D. (1998) The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121, 1195–1212
7. Berger, H (1929) Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie* 87, 527–570
8. Beste C, Saft C, Andrich J, Gold R, Falkenstein M (2006) Error Processing in Huntington's Disease. *PloS one.* 1. e86. 10.1371/journal.pone.0000086.
9. Beste C, Saft C, Yordanova J, Andrich J, Gold R, Falkenstein M, Kolev V. (2007) Functional compensation or pathology in cortico-subcortical interactions in preclinical Huntington's disease? *Neuropsychologia* 45: 2922–2930
10. Beste, C., Saft, C., Gunturkun, O., Falkenstein, M (2008a) Increased cognitive functioning in symptomatic Huntington's disease as revealed by behavioral and event-related potential indices of auditory sensory memory and attention. *J. Neurosci.* 28, 11695–11702
11. Beste, C., Saft, C., Konrad, C., Andrich, J., Habbel, A., Schepers, I., Jansen, A., Pfleiderer, B., Falkenstein, M (2008b) Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Hum. Brain Mapp.* 29, 121–130

12. Beste, Christian & Saft, Carsten & Andrich, Jürgen & Gold, Ralf & Falkenstein, Michael (2008c) Stimulus-Response Compatibility in Huntington's Disease: A Cognitive-Neurophysiological Analysis. *Journal of neurophysiology*. 99. 1213-23
10.1152/jn.01152.2007
13. Beste, C., Saft, C. (2014) Benign hereditary chorea as an experimental model to investigate the role of medium spiny neurons for response adaptation. *Neuropsychologia* 59, 124–129
14. Beste, C., Mückschel, M., Rosales, R., Domingo, A., Lee, L., Ng, A., Klein, C., Münchau, A. (2017a) Striosomal dysfunction affects behavioral adaptation but not impulsivity Evidence from X-linked dystonia-parkinsonism. *Mov. Disord.* 32, 576–584
15. Beste, C., Mückschel, M., Rosales, R., Domingo, A., Lee, L., Ng, A., Klein, C., Münchau, A. (2017b) The basal ganglia striosomes affect the modulation of conflicts by subliminal information—evidence from X-linked dystonia parkinsonism. *Cereb. Cortex* 28, 2243–2252
16. Beste, C., Mückschel, M., Rosales, R., Domingo, A., Lee, L., Ng, A., Klein, C., Münchau, A. (2017c) Dysfunctions in striatal microstructure can enhance perceptual decision making through deficits in predictive coding. *Brain Struct. Funct.* 222, 3807–3817
17. Beste, C., Moll, C.K.E., Pötter-Nerger, M., Münchau, A. (2018) Striatal microstructure and its relevance for cognitive control. *Trends Cogn. Sci.* 22, 747–751
18. Bird TD. (1993) Hereditary Ataxia Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)
19. Bologna, M., Berardelli, A. (2018) The Cerebellum and dystonia, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 259–272
20. Bolton C, Lacy M (2019) Comparison of cognitive profiles in spinocerebellar ataxia subtypes: a case series. *Cerebellum Ataxias*. 18;6:13
21. Bostan AC, Dum RP, Strick PL (2010) The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA*; 107: 8452–6
22. Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., Bressman, S.B., Moskowitz, C., Friedman, J. (1985) Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73

23. Carper, R. A. & Courchesne (2000), E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 123, 836–844
24. Caton, Richard (1875) Electrical currents of the brain, *British Medical Journal*. 2 (765): 278
25. Chmielewski, W.X., Mückschel, M., Roessner, V., Beste, C. (2014) Expectancy effects during response selection modulate attentional selection and inhibitory control networks. *Behav. Brain Res.* 274, 53-61
26. Chudasama Y, Robbins TW (2006) Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol* 73: 19–38
27. Coarelli, G., Brice, A., Durr, A. (2018) Recent advances in understanding dominant spinocerebellar
28. ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res* 7, 1781
29. Desmedt J.E., J. Debecker, J. Manil (1965) Mise en évidence d'un signe électrique cérébral associé à la détection par le sujet d'un stimulus sensoriel tactile. In: *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. Band 5, 1965, S. 887–936.
30. Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991) Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 78, 447–455
31. Falkenstein M, Hoormann J, Christ S, Hohnsbein J. (2000) ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol Psychol* 51: 87–107
32. Gehring, W. J., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1990) The error-related negativity: An event-related brain potential accompanying errors. *Psychophysiology*, 27, S34
33. Haarmeier T, Thier P. (2007) The attentive cerebellum - myth or reality? *Cerebellum*;6(3):177-83
34. Harding AE (1982) The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain* 105(Pt 1):1–28
35. Harding, I.H., Corben, L.A., Delatycki, M.B., Stagnitti, M.R., Storey, E., Egan, G.F., Georgiou-Karistianis, N. (2017) Cerebral compensation during motor function in Friedreich ataxia: the IMAGE-FRDA study. *Mov. Disord.* 32, 1221–1229

36. Herrmann MJ, Rommler J, Ehlis AC, Heidrich A, Fallgatter AJ (2004) Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Res Cogn Brain Res* 20: 294 –299
37. Holroyd, C.B., Coles, M.G.H. (2002) The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.* 109, 679–709
38. Ide, J.S., Li, C.R. (2011) A cerebellar thalamic cortical circuit for error-related cognitive control. *Neuroimage* 54, 455–464
39. Ito, M. (2008) Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 304–313.
40. Jacobi, H., Rakowicz, M., Rola, R., Fancellu, R., Mariotti, C., Charles, P. ... (2013) Inventory of non-ataxia signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum* 12, 418–428
41. Jacobi, H., Faber, J., Timmann, D. et al. (2021) Update cerebellum and cognition. *J Neurol* 268, 3921–3925
42. Jasper, H.H. (1958) The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375
43. Jayadev S, Bird TD (2013), Hereditary ataxias: overview. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2013;15(9):673-683
44. Kaplan, W., Laing, R. (2004): Priority Medicines for Europe and the World, World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, URL:http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf (Zugriff: 19.02.21)
45. Kasten M, Hagenah J, Graf J, Lorwin A, Vollstedt EJ, Peters E ... (2012) Cohort Profile: a population-based cohort to study non-motor symptoms in parkinsonism (EPIPARK). *Int J Epidemiol*; 1:128-128k
46. Kim DH, Kim R, Lee JY, Lee KM (2021) Clinical, Imaging, and Laboratory Markers of Premanifest Spinocerebellar Ataxia 1, 2, 3, and 6: A Systematic Review. *J Clin Neurol.* 2021 Apr;17(2):187-199
47. Klivényi P, Nemeth D, Sefcsik T, Janacsek K, Hoffmann I, Haden GP ... (2012) Cognitive Functions in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. *Frontiers in Neurology* 3, 125

48. Klockgether T. (2005) Ataxiekrankheiten: Diagnostisches Vorgehen und Therapie. *Nervenarzt*; 76: 1275–83
49. Klockgether, Thomas & Paulson, Henry (2011) Milestones in Ataxia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 26. 1134-41. 10.1002/mds.23559
50. Kok, A. (2001) On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38, 557–577
51. Kopp, B., Rist, F., Mattler, U. (1996) N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology* 33, 282-294
52. MacDonald M.E., Ambrose C.M., Duyao M.P., Myers R.H., Lin C., Barnes L.S.G. ... (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes, *Cell*, Volume 72, Issue 6, Pages 971-983
53. Machner B, Sprenger A, Kömpf D, Heide W (2005) Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport*;16(13):1507-11
54. Masson, M.E.J. (2011) A tutorial on a practical bayesian alternative to null-hypothesis significance testing. *Behav. Res. Methods* 43, 679–690
55. Mathalon DH, Whitfield SL, Ford JM (2003) Anatomy of an error: ERP and fMRI. *Biol Psychol* 64: 119–141
56. Moschner C, Crawford TJ, Heide W, Trillenber P, Kömpf D, Kennard C. (1999) Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. *Brain*;122 (Pt 11):2147-58
57. Mückschel, M., Stock A.K., Beste C. (2015) Different Strategies, but Indifferent Strategy Adaptation during Action Cascading. *Scientific Reports* 5, Nr. 1
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I ... (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 53 (4): 695–9
59. Nisticò R, Salsone M, Vescio B, Morelli M, Trotta M, Barbagallo G (2014) Blink reflex recovery cycle distinguishes essential tremor with resting tremor from de novo Parkinson's disease: An exploratory study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 20.153 156. 10.1016/j.parkreldis.2013.10.006
60. Ogawa, M (2004) Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. *The Cerebellum* 3, 107

61. Oldfield R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory, *Neuropsychologia*, Volume 9, Issue 1, Pages 97-113, ISSN 0028-3932
62. Overbeek TJM, Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR (2005). Dissociable components of error processing: on the functional significance of the Pe vis-a`-vis the ERN/Ne. *J Psychophysiol* 19: 319 –329
63. Peterburs, J., Gajda, K., Koch, B., Schwarz, M., Hoffmann, K.-P., Daum, I. ... (2012) Cerebellar lesions alter performance monitoring on the antisaccade task? An event-related potentials study. *Neuropsychologia* 50, 379–389
64. Peterburs, J., Koch, B., Schwarz, M., Hoffmann, K.-P., Daum, I., Bellebaum, C. (2013) Cortical processing of saccade-related efference copy signals in patients with cerebellar lesion. *Eur. J. Neurosci.* 37, 804–815
65. Peterburs, J., Thürling, M., Rustemeier, M., Göricke, S., Suchan, B., Timmann, D. ... (2015) A cerebellar role in performance monitoring – Evidence from EEG and voxel-based morphometry in patients with cerebellar degenerative disease. *Neuropsychologia* 68, 139–147
66. Peterburs, J., Desmond, J.E. (2016) The role of the human cerebellum in performance monitoring. *Curr. Opin. Neurobiol.* 40, 38–44
67. Rabbitt, P.M. (1966) Error correction time without external error signals. *Nature*; 212:438
68. Rossi M, Perez-Lloret S, Doldan L, (2014) Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*;21(4):607-615
69. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P (2014) The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 42(3):174–183
70. Rustamov, N., Rodriguez-Raecke, R., Timm, L., Agrawal, D., Dressler, D., Schrader C. ... (2013) Absence of congruency sequence effects reveals neurocognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 51, 2976-2987
71. Schmitz-Hubsch, T., Giunti, P., Stephenson, D.A., Globas, C., Baliko, L., Sacca, F. ... (2008) SCA functional index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 71, 486–492.

72. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et al. (2011) The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. ;76(7):610-614
73. Seifert, J (2005) Ereigniskorrelierte EEG Aktivität; Lengerich, Pabst Science Publishers
74. Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* ;121 (Pt 4):561-79
75. Smout, C.A., Tang, M.F., Garrido, M.I., Mattingley, J.B. (2019) Attention promotes the neural encoding of prediction errors. *PLoS Biol.* 17, e2006812
76. Sokolovsky N, Cook A, Hunt H, Giunti P, Cipolotti L (2010) A preliminary characterisation of cognition and social cognition in spinocerebellar ataxia types 2, 1, and 7. *Behav Neurol.*;23(1-2):17-29
77. Steinhauser, M., and Yeung, N. (2010) Decision processes in human performance monitoring. *J. Neurosci.* 30, 15643–15653
78. Stock, A.-K., L. Arning, J. T. Epplen, und C. Beste. (2014) „DRD1 and DRD2 Genotypes Modulate Processing Modes of Goal Activation Processes during Action Cascading“. *Journal of Neuroscience* 34, Nr. 15: 5335–41
79. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. (2019) Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*;266(2):533-544
80. Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E. R. (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187–1188
81. Tamaš O, Kostić M, Kačar A, Stefanova E, Đokić BS, Stanisavljević D, Milovanović A, Đorđević M, Glumbić N, Dragašević-Mišković N (2021) Social Cognition in Patients With Cerebellar Neurodegenerative Disorders. *Front Syst Neurosci*;15:664223
82. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) (1998) deutsche Version
83. Trujillo-Martin MM, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, Carrillo-Fumero R (2009) Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord.*; 24:1111– 1124. [PubMed: 19412936]
84. 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*, Volume 128, Issue 10, Pages e367-e368, ISSN 1388-2457
85. Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G. (2014) Neurophysiology of Performance Monitoring and Adaptive Behavior. *Physiol Rev* 94: 35–79, 2014
 86. Ullsperger M, von Cramon DY (2001) Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *Neuroimage* 14: 1387–1401
 87. Yeung N, Cohen JD. (2006) The impact of cognitive deficits on conflict monitoring. Predictable dissociations between the error-related negativity and N2. *Psychol Sci* 17: 164–171
 88. Van Veen V, Carter CS (2002) The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 14: 593– 602
 89. Verleger, R., Hagenah, J., Weiss, M., Ewers, T., Heberlein, I., Pramstaller, P. ... (2010) Responsiveness to distracting stimuli, though increased in Parkinson's disease, is decreased in asymptomatic PINK1 and Parkin mutation carriers. *Neuropsychologia* 48, 467-476
 90. Verleger R, Cäsar S, Siller B and Smigajewicz K (2017) On Why ´ Targets Evoke P3 Components in Prediction Tasks: Drawing an Analogy between Prediction and Matching Tasks. *Front. Hum. Neurosci.* 11:497
 91. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, in: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 22. Januar 2000, URL: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:DE:PDF> (Zugriff am 19.02.21)
 92. Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., and Bonnet, M. (2000) Is the ´error negativity´ specific to errors? *Biol. Psychol.* 51, 109–128. doi: 10.1016/s0301-0511(99)00032-0
 93. Wagenmakers, E.-J. (2007) A practical solution to the pervasive problems of p-values. *Psychon. Bull. Rev.* 14, 779–804
 94. Weyer, A., Abele, M., Schmitz-Hübsch, T., Schoch, B., Frings, M., Timmann, D (2007) Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov. Disord.* 22, 1633–1637

95. Weyer, A., Abele, M., Schmitz-Hübsch, T., Schoch, B., Frings, M., Timmann, D (2007) Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov. Disord.* 22, 1633–1637
96. Willemsen, R., Falkenstein, M., Schwarz, M., Müller, T., Beste, C. (2011) Effects of aging, Parkinson's disease, and dopaminergic medication on response selection and control. *Neurobiol. Aging* 32, 327-335
97. Williams AJ, Paulson HL (2008) Polyglutamine neurodegeneration: protein misfolding revisited. *Trends Neurosci*; 31: 521–58
98. Zimprich F. (2006) Hereditäre Ataxien, *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*; 7 (4): 30-34

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der SCA adaptiert nach Harding (Harding, 1982).....	5
Abbildung 2: Verwendete Haubensysteme, Abbildung nach Baginski und Lubs	21
Abbildung 3: Ablauf des Flanker Paradigmas	23
Abbildung 4: Genauigkeit (Accuracy) in %	29
Abbildung 5: Reaktionszeiten in ms.....	30
Abbildung 6: Post error slowing als Reaktionszeit in ms nach Falschantwort und Korrektantwort	32
Abbildung 7: Darstellung der gemittelten Spannung der P3	34
Abbildung 8: Darstellung der gemittelten Spannung der N2	35
Abbildung 9: Darstellung der gemittelten Spannung der ERN sowie CRN.....	36
Abbildung 10: Differenzkurve aus ERN und CRN	36
Abbildung 11: Grand Average der Error Positivity/Pe	37

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	SCA-Subtypen nach Gen und auslösender Mutation in Anlehnung an Durr
Tabelle 2	Tabellarische Darstellung des Studienablaufs
Tabelle 3	Klinische Charakterisierung der Studienpopulation
Tabelle 4	Daten der Kompatibilitätseffekte für Patienten und gesunde Kontrollen

9. Anhänge

9.1 Anhangsverzeichnis

Anhang 1 Ethikvotum

Anhang 2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll



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. Rehmann-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 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 Hirnstrommessungen mit Hilfe eines Elektroencephalogramms („EEG“) statt. Dafür werden Ihnen mit etwas Gel 32 Messelektroden über eine Kopfhaut 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 Blinzelreflexes 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 Model, 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. A. Münchau

PD Dr. 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 bestimmbarer 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):

- | | |
|--|---|
|  Neurologische Untersuchung |  Elektrophysiologische Messung des Blinzelreflexes |
|  Leistungstests |  Reaktionstests und Elektroencephalogramm |
|  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.

**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):

 Neurologische Untersuchung

 Leistungstests

 Videodokumentation

 Elektrophysiologische Messung des Blinkreflexes

 Reaktionstests und Elektroencephalogramm

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):

- (3) 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

- (4) 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	Aktuell: Gangunsicherheit
	Gleichgewichtsstörungen	Gleichgewichtsstörungen
	Stürze	Stürze
	Koordinationsstörungen	Koordinationsstörungen
	Feinmotorikstörungen	Feinmotorikstörungen
	Dysarthrie	Dysarthrie
	Kognition	Kognition

Andere (initial):

.....

Andere (aktuell):

.....

Familienanamnese: positiv negativ (Stammbaum siehe umseitig)

Herkunft:

Deutsch

Türkisch

Russisch

Asiatisch

Arabisch

Aschkenasisch

Jüdisch

Andere:

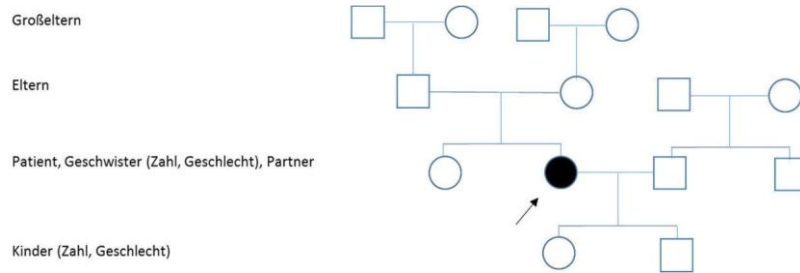
Diagnose:

.....
Genetisch gesichert? Ja nein

Mutation:

.....

Stammbaum:



Weitere Erkrankungen/ Aktuelle Medikation:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Course of clinical features

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

Edinburgh Händigkeitinventar

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

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 so weit wie möglich
 - b. Das Ohr zur rechten, dann zur linken Schulter neigen, jeweils so weit 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 Myoklonien 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, Palmomentalreflex)

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

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

- 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)
- Seiltänzerang/ 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)	☐ normal	☐ hyperreflexia	☐ areflexia	☐ NA
2. Patellar (PTR)	☐ normal	☐ hyperreflexia	☐ areflexia	☐ NA
3. Achilles (ATR)	☐ normal	☐ hyperreflexia	☐ areflexia	☐ NA
4. Extensor plantar reflex	☐ none	☐ unilateral	☐ bilateral	☐ NA

Motor symptoms	0	1	2	3	NA
5. Spasticity	None	Mild	Mod	Severe	NA
Gait	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
6. Paresis	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
UL proximal	☐	☐	☐	☐	☐
UL distal	☐	☐	☐	☐	☐
LL proximal	☐	☐	☐	☐	☐
LL distal	☐	☐	☐	☐	☐
7. Muscle atrophy	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
UL proximal	☐	☐	☐	☐	☐
UL distal	☐	☐	☐	☐	☐
LL proximal	☐	☐	☐	☐	☐
LL distal	☐	☐	☐	☐	☐
8. Fasciculations	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
9. Myoclonus	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
Trunk	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
10. Rigidity (should be obvious without movement of opposite limb)	None	Mild	Mod	Severe	NA
Axial	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
11. Chorea/Dyskinesia	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
Neck	☐	☐	☐	☐	☐
Trunk	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
12. Dystonia	None	Mild	Mod	Severe	NA
Face/tongue	☐	☐	☐	☐	☐
Neck	☐	☐	☐	☐	☐
Trunk	☐	☐	☐	☐	☐
Upper Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
Lower Limbs	☐	☐	☐	☐	☐
13. Resting tremor	None	Mild	Mod	Severe	NA
	☐	☐	☐	☐	☐

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

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	☐	☐	☐	☐	☐
Left foot	☐	☐	☐	☐	☐
Ophthalmological findings	0	1	NA		
Testing of fixation and smooth pursuit					
15. Broken up smooth pursuit	No ☐	Yes ☐	NA ☐		
16. Square wave jerks on fixation	☐	☐	☐		
17. Downbeat-nystagmus on fixation	☐	☐	☐		
18. Gaze evoked-nystagmus on horizontal testing	☐	☐	☐		
19. Gaze evoked-nystagmus on vertical testing	☐	☐	☐		
20. Ophthalmoparesis on horizontal gaze	☐	☐	☐		
21. Ophthalmoparesis on vertical gaze	☐	☐	☐		
Testing of fast saccades					
22. Slowing of saccades	No ☐	Yes ☐	NA ☐		
23. Hypometric saccades	☐	☐	☐		
24. Hypermetric saccades	☐	☐	☐		
Testing of visual function					
25. Impaired visual acuity (loss of visual acuity <0.6 for binocular sight in distance testing)					
	No ☐	Yes ☐	NA ☐		

Part Two: reported abnormalities

	0	1	2	3	NA
26. Double vision	None ☐	Mild ☐	Mod ☐	Severe/constant ☐	NA ☐
27. Dysphagia	None ☐	Mild ☐	Mod ☐	Severe/ tube feeding ☐	NA ☐
28. Urinary dysfunction	None ☐	Mild ☐	Mod ☐	Severe/ catheter ☐	NA ☐
29. Cognitive impairment (according to examiner)	None ☐	Mild ☐	Mod ☐	Severe ☐	NA ☐
30. Other abnormal clinical findings or reported abnormalities					
(free text) _____					

INAS Ergänzung

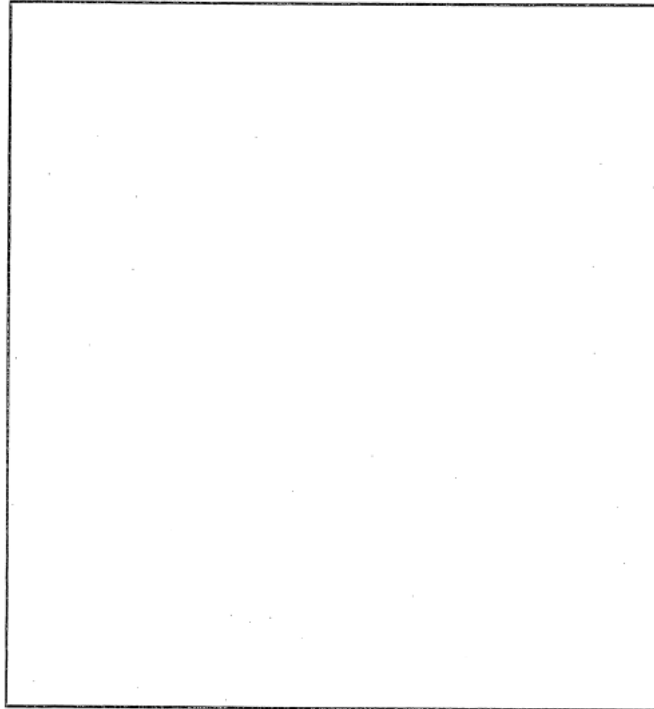
- | | |
|---|--|
| 30. Oculomotor apraxia: | ☐ yes ☐ no |
| 31. Ptosis: | ☐ yes ☐ no |
| 32. Telangiectasias: | ☐ yes ☐ no |
| 33. Tendon xanthomas: | ☐ yes ☐ no |
| 34. Dysmorphism: | ☐ yes ☐ no |
| 35. Skeletal problems: | ☐ yes ☐ no |
| 36. Organomegaly: | ☐ yes ☐ no |
| 37. Other abnormal clinical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

Schriftprobe

Bitte schreiben Sie dreimal untereinander in den Kasten den folgenden Satz:

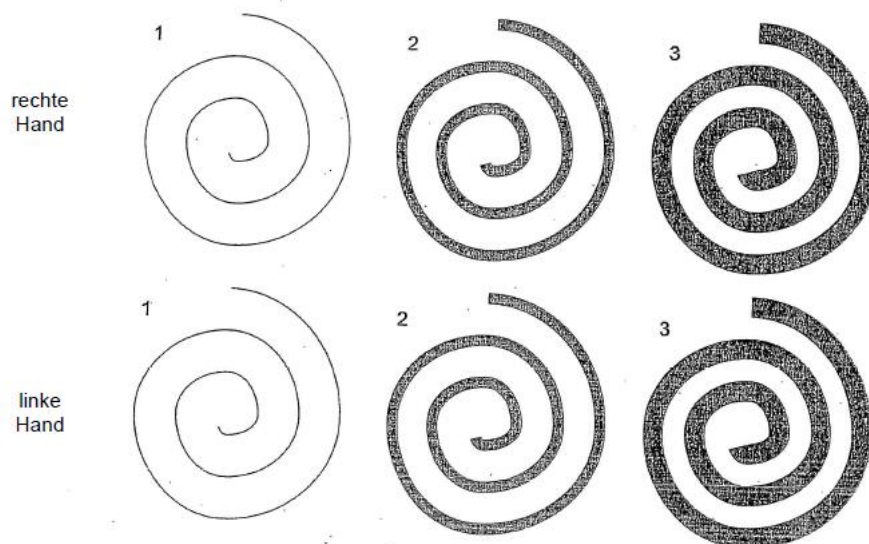
Bitte mit Bleistift schreiben!

Die Wellen schlagen hoch.

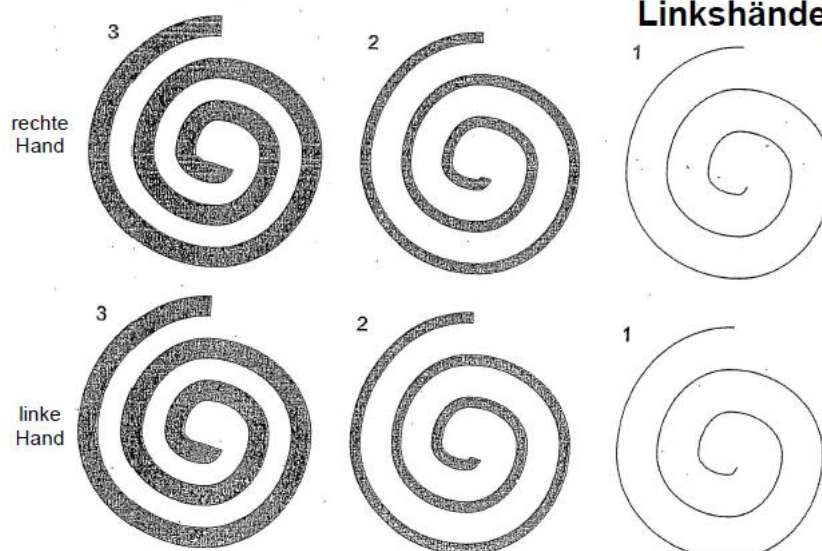
A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the participant to write the sentence 'Die Wellen schlagen hoch.' three times using a pencil.

6570398952

Rechtshänder



Linkshänder



SCORE rechts ☐

SCORE links ☐

NAME :								
Ausbildung :	Geburtsdatum :							
Geschlecht :	DATUM :							
VISUOSPATIAL / EXEKUTIV	Würfel nach- zeichnen	Eine Uhr zeichnen (Zahn nach elf) (3 Punkte)	PUNKTE	/5				
 [] [] [] [] []	[] [] [] [] []	Kontur [] Zahlen [] Zeiger []						
BENENNEN	 [] [] []			/3				
GEDÄCHTNIS	Wörterliste vorlesen/wiederholen lassen. 2 Durchgänge Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte	
	1.Versuch							
	2.Versuch							
UFMERKSAMKEIT	Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/Sek.)	In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen	[] 2 1 8 5 4	/2				
		Rückwärts wiederholen	[] 7 4 2					
	Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.); Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen.	Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		/1				
	[] FBACMNAAJ KLBFAFKDEAAA JAMOFAAB							
	Fordauerndes Abziehen von 7; mit 100 Anfangen [] 93	[] 86 [] 79 [] 72 [] 65		/3				
		4 oder 5 korrekt; 3 P.; 2 oder 3 korrekt; 2 P.; 1 korrekt; 1 P.; 0 korrekt; 0 P.						
SPRACHE	Wiederholens: „Ich weiß lediglich, daß Horst heute an der Reihe ist zu helfen.“	[]	/2					
	„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“	[]						
	Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen	[] _____ (N ≥ 11 Wörter)	/1					
ABSTRAKTION	Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht	[] Eisenbahn - Fahrrad	[] Uhr - Lineal	/2				
ERINNERUNG	Wörter erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Punkte nur bei richtigen Nennungen OHNE Hinweis	/5
Optional:	Hinweise & Kategorien							
	Mehrere Auswahlen							
ORIENTIERUNG	[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt						/6	

© Z Nasreddine MD, Version 7, Nov. 2004, deutsche Übersetzung SH Barusch, SG Zipper Normal ≥ 26/30 TOTAL: +1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung

Rater: _____ date: _____ patient: _____

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

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. 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	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. 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
Score	Score
3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. 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	4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation. 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
Score	Score

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

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 "Poker Gesicht" 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)

- ☐ ☐ 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

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) Revised

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

All contents copyright © WE MOVE 2005.

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

The Fahn-Marsden Score

Scored by: name _____

Date: _____

Videotape number: _____

<i>Region</i>	<i>Provoking Factor</i> A. General	<i>Severity Factor</i>	<i>Weight</i>	<i>Score</i>
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	

Anhang 3 Untersuchungsprotokoll

	- 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	- disabling 3. Moderate. Able to grasp, with some manual function 4. Severe. No useful grasp		
Right Leg	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, 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	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, 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	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 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	

0145398 **54**

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

10. Danksagung

An erster Stelle danke ich Prof. Alexander Münchau für die Bereitstellung des Themas dieser Promotion.

Frau Dr. Sinem Tunc möchte ich für ihre Betreuung, Unterstützung, ehrlichen Worte und Erfahrung danken, durch welche ich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt wurde und die dieser Arbeit zugrunde liegt.

Dr. Julius Verrel danke ich für die Unterstützung und Ratschläge in der statistischen Auswertung der Daten.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Nastasja Baginski, für die gemeinsame Zeit der Studiendurchführung und gegenseitige Motivation.

Im Besonderen danke ich meinem Freund Tom Reuter für die fachliche Kritik und die Geduld. Der stets positive Zuspruch und die Ratschläge waren eine große Hilfe und entscheidend für das Gelingen dieser Arbeit.

11. Lebenslauf

Publikationen

Tunc S., Weissbach A., Werner E., Baginski N., Lubs J., Münchau A., Bäumer T., P 80 Blink reflex recovery cycle in patients with genetically determined ataxias, *Clinical Neurophysiology*, Volume 128, Issue 10, 2017, Pages e367-e368, ISSN 1388-2457,

Tunc S., Baginski N., Lubs J., Bally J.F., Weissbach A., Baaske M.K., Tadic V., Brüggemann N., Bäumer T., Beste C., Münchau A., Predictive coding and adaptive behavior in patients with genetically determined cerebellar ataxia—A neurophysiology study, *NeuroImage: Clinical*, Volume 24, 2019, 102043, ISSN 2213-1582