

Nicht-motorische Symptome und Lebensqualität
bei sporadischen Ataxien
des Erwachsenenalters

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Nadja Sabina Zorob
Rottweil

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. M. Abele
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 24. Oktober 2011

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Klockgether

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	10
1.1 Ataxie	11
1.1.1 Definition	11
1.1.2 Klassifikation	12
1.2 Sporadische Ataxie	14
1.2.1 Definition	14
1.2.2 Epidemiologie	14
1.2.3 Klinik	15
1.2.3.1 Diagnose	15
1.2.3.2 Symptome	16
1.2.3.3 Therapieoptionen	16
1.2.3.4 Lebensqualität	16
1.2.4 Pathologie	17
1.2.5 Ätiologie	17
1.3 Multisystematrophie (MSA)	19
1.3.1 Definition	19
1.3.2 Epidemiologie	19
1.3.3 Klinik	20
1.3.4 Pathologie	22
1.3.5 Ätiologie	22
1.3.5.1 Toxische Ursachen	22
1.3.5.2 Genetische Ursachen	23
1.4 Pupillographie	23
1.4.1 Definition	23
1.4.2 Pupillographie im klinischen Alltag	23
1.4.3 Pupillographie und autonome Funktionsstörungen	24
1.5 Zielsetzung	25

2	Material und Methodik	27
2.1	Patienten	27
2.1.1	Patientenauswahl	27
2.1.2	Einschlusskriterien	28
2.2	Patientenbefragung	29
2.2.1	Verwendete Fragebögen	29
2.2.1.1	Composite Autonomic Symptom Scale COMPASS	29
2.2.1.2	EuroQuol - EQ-5D	30
2.2.1.3	Beck Depression Inventory - BDI	30
2.2.1.4	Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI	31
2.2.1.5	Epworth Sleepiness Scale - ESS	31
2.2.1.6	Ullanlinna Narcolepsie Skala	31
2.2.1.7	The Fatigue Severity Scale - FSS	32
2.2.1.8	Weitere Fragebögen	32
2.2.2	Statistische Auswertung der Fragebögen	33
2.3	Autonome Funktionsdiagnostik	33
2.3.1	Durchführung der autonomen Funktionsdiagnostik	33
2.3.2	Standardtests der autonomen Funktionsdiagnostik	34
2.3.2.1	Orthostase-Test	34
2.3.2.2	Ewing-Test	35
2.3.2.3	Herzfrequenzvariabilität in Ruhe (Kurzzeit-HRV)	35
2.3.2.4	Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)	36
2.3.2.5	Valsalva-Manöver	37
2.3.3	Statistische Auswertung autonome Funktionsdiagnostik	38
2.4	Pupillographie	38
2.4.1	Der Pupillograph	38
2.4.2	Durchführung der Pupillographie	39
2.4.3	Der Lichtreflex	40
2.4.4	Statistische Auswertung der Pupillographie	41
2.5	Sonstige verwendete Patientendaten	42

3	Ergebnisse	43
3.1	Patientenbefragung	43
3.1.1	Auswertung des COMPASS	43
3.1.2	Auswertung des EQ-5D	46
3.1.3	Auswertung des BDI	54
3.1.4	Auswertung des PSQI	57
3.1.5	Auswertung des ESS	61
3.1.6	Auswertung der Ullanlinna Narcolepsie Skala	62
3.1.7	Auswertung des FSS	62
3.1.8	Auswertung der Fragebögen zu Restless-Legs-Syndrom und Verhaltensstörung im REM-Schlaf	64
3.2	Autonome Funktionsdiagnostik	66
3.2.1	Autonome Funktionsstörungen bei SAOA-Patienten	66
3.2.2	Zusammenhang zwischen Autonomer Funktionsdiagnostik und COMPASS	67
3.2.3	Zusammenhang zwischen Autonomer Funktionsstörung und Krankheitsdauer, Patientenalter sowie Krankheitsstadium	68
3.3	Pupillographie	70
3.3.1	Lichtreaktion der Pupille im Vergleich	
3.3.1.1	Ausgangsdurchmesser	70
3.3.1.2	Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit	71
3.3.1.3	Schnelle Phase der Pupillendilatation	72
3.3.1.4	Langsame Phase der Pupillen Dilatation	72
3.3.1.5	Amplitude	73
3.3.1.6	Relative Amplitude	74
3.3.2.	Zusammenhang zwischen autonomer Funktionsdiagnostik und Lichtreaktion der Pupille	75
3.3.2.1	Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit	76
3.3.2.2	Schnelle Phase der Pupillendilatation	77
3.3.2.3	Langsame Phase der Pupillendilatation	78

4	Diskussion	79
4.1	Lebensqualität	79
4.2	Autonome Funktionsstörungen bei SAOA-Patienten	82
4.3	Pupillenfunktion bei MSA und SAOA-Patienten	85
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	89
7	Danksagung	99
8	Lebenslauf	100

Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

ADCA - Autosomal dominant vererbte Ataxie

ANOVA - univariate Varianzanalyse

ARSAC - Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay

BDI - Beck Depression Inventory

Bzw. - beziehungsweise

CGI - alpha-Synuclein-haltige, oligodendrogliale cytoplasmatische Einschlusskörperchen

COMPASS - The Composite Autonomic Symptom Scale

DNA - Desoxyribonukleinsäure

EKG - Elektrokardiographie

EOCA - früh beginnende zerebelläre Ataxie mit besonderen Kennzeichen

ESS - Epworth Sleepiness Scale

EQ-5D - EuroQol

FRDA - Friedreich-Ataxie

FSS - Fatigue Severity Scale

GAD - Glutaminsäure-Decarboxylase

Hr-QoL - Health related Quality of Life

HRV - Herzratenvariabilität

IDCA - idiopathic late onset cerebellar ataxia

IOSCA - Infantil beginnende spinocerebelläre Ataxie

MIBG-SPECT - Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie

MSA - Multisystematrophie

MSA-C - Multisystematrophie vom zerebellären Typ

MSA-P - Multisystematrophie vom parkinson Typ

PLR - Pupillenlichtreflex

PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index

REM - Rapid Eye Movement

RLS - Restless-Legs-Syndrom

RMSSD - Root mean square of successive differences

RSA - Respiratorische Sinusarrhythmie

SAOA - Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie

SCA - Spinocerebelläre Ataxie

SCABD - Ataxie mit Blindheit und Taubheit

SF-36 - Medical Outcome Study Short Form

VK - Variationskoeffizient

z. B. - zum Beispiel

1 Einleitung

Ataxien sind eine heterogene Gruppe neurologischer Erkrankungen die ein ähnliches klinisches Bild zeigen, deren Ätiologie jedoch sehr unterschiedlich ist. Neben Gendefekten sind Stoffwechselerkrankungen, Tumore, Autoimmunprozesse, infektiöse Geschehen und toxische Schädigungen als Ursachen bekannt. Darüber hinaus gibt es eine Gruppe idiopathisch auftretender Ataxien, für welche bislang keine Ursache gefunden wurde. Diese sporadisch auftretende Erkrankungsform der Ataxie wird Gegenstand dieser Arbeit sein. Viele der Patienten leiden im Laufe ihrer Erkrankung nicht nur unter einer motorischen Beeinträchtigung sondern ebenso unter nicht-motorischen Symptomen wie Schlafstörungen, Depressionen oder Beeinträchtigungen des vegetativen Nervensystems. Daraus resultiert eine zusätzliche Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen.

Das Ausmaß nicht-motorischer Symptome bei sporadischen Ataxien und auch der potentielle Nutzen einer spezifischen Behandlung, soll mit dieser Arbeit untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden neben einer ausführlichen Fragebogen-Evaluation Untersuchungen von Herzratenvariabilität, Orthostase-Regulation und Pupillenfunktion durchgeführt.

Im ersten Kapitel werden die Grundlagen der sporadischen Ataxien des Erwachsenenalters (SAOA) und der Multisystematrophie (MSA) erläutert sowie eine Einführung in die Pupillographie als Methode zur Untersuchung des autonomen Nervensystems gegeben. Es folgt im zweiten Kapitel eine Übersicht über verwendete Materialien und Methodik. Nach dem Ergebnisteil werden die Resultate daraufhin im Kontext anderer Studienergebnisse und anerkannter Grundlagen zu diesem Thema im letzten Kapitel diskutiert.

1.1 Ataxie

1.1.1 Definition

Der Begriff „Ataxie“, griechisch „ohne Ordnung“, beschreibt verschiedene Störungen der Bewegungs- und Gleichgewichtsregulation. Diese Koordinationsstörung betrifft neben der Muskulatur des Bewegungsapparats auch Okulomotorik und die am Sprech- und Stimmakt beteiligte Muskulatur. Ataktische Störungen treten auf, wenn das Cerebellum, seine Afferenzen und/oder Efferenzen geschädigt sind.

Es wird im Wesentlichen zwischen einer cerebellären Ataxie mit Affektion des Archi-, Paläo-, Neocerebellums beziehungsweise seiner direkten Afferenzen und Efferenzen, einer spinalen Ataxie mit Beteiligung spinaler propriozeptiver Bahnen und einer sensiblen Ataxie, verursacht durch Schädigung peripherer Nerven, unterschieden.

Je nach Lokalisation der Störung treten typische klinische Symptome auf. Bei einer archicerebellären Störung kommt es meist zu globaler Rumpfataxie mit ungerichteter Fallneigung, wohingegen paläocerebelläre Störungen eher zu Stand- und Gangataxien führen. Eine Beteiligung des Neocerebellums manifestiert sich hingegen weitgehend durch eine Ataxie der Extremitäten mit überschießenden Bewegungen.

Spinale und sensible Ataxien zeichnen sich durch eine Schädigung von Afferenzen, wie propriozeptive spinale Bahnen, oder periphere Nerven aus. Diese Formen der Ataxie sind im Gegensatz zu den cerebellären Formen meist zumindest partiell- durch das visuelle System kompensierbar. Bei Augenschluss oder Dunkelheit verschlechtert sich die Symptomatik. Ataxien denen neurodegenerative Prozesse zu Grunde liegen, äußern sich häufig durch eine Kombination aus den verschiedenen, bereits oben genannten Symptomen.

1.1.2 Klassifikation

Die Zuordnung von Ataxien zu spezifischen Krankheitsentitäten war und bleibt sehr schwierig und stellte vor allem vor dem Zeitalter der Molekulargenetik eine große Herausforderung dar, da weder anhand klinischer Symptome noch anhand von Autopsieberichten eine valide Aussage über eine gemeinsame Ätiologie verschiedener Ataxieformen getroffen werden konnte (Pratt, 1967). Erst 1983 wurde von Anita Harding zwischen hereditären, symptomatischen und sporadisch auftretenden Ataxien unterschieden (Harding, 1983).

(1) Kongenitale Ataxien unklarer Ätiologie

(2) Ataxien mit bekannter metabolischer oder anderer Ursache

- a. Metabolische Erkrankungen
- b. Durch defektes DNA-Reparatursystem charakterisierte Erkrankungen

(3) Ataxien unklarer Ätiologie

- a. Früh beginnende zerebelläre Ataxien (< 20. Lebensjahr)
- b. Spät beginnende zerebelläre Ataxien (> 20. Lebensjahr)
 - i. Autosomal dominant vererbte Ataxien (ADCA) Typ I-IV
 - ii. ‚Idiopathische‘ spät beginnende zerebelläre Ataxie

Tabelle 1: *Klassifikation der Ataxien nach Anita Harding*

Seitdem konnte durch gen- und labortechnischen Fortschritt und eine Vielzahl klinischer Studien weiter Aufschluss über die Ätiologie von Ataxien gewonnen, eine einheitliche Klassifikation gefunden und somit auch die Diagnose und das klinische Management der verschiedenen Ataxieformen erleichtert werden (Brusse et al., 2006). Die aktuelle Einteilung der Ataxien entspricht Tabelle 2 (Abele, 2005).

→ **Erbliche Ataxien**

- Autosomal rezessiv vererbt

Friedreich-Ataxie

Ataxie-Teleangiektasie

Ataxie mit okulomotorischer Apraxie Typ 1 und 2

Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom)

Ataxie mit isoliertem Vitamin E-Defizit

Morbus Refsum

Zerebrotendinöse Xanthomatose

Spastische Ataxie Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Ataxie mit Blindheit und Taubheit (SCABD)

Ataxie bei mitochondrialen Polymerase gamma-Mutationen

Infantil beginnende spinocerebelläre Ataxie (IOSCA)

Früh beginnende zerebelläre Ataxie mit besonderen Kennzeichen (EOCA)

- Autosomal dominant vererbt

Spinocerebelläre Ataxien Typ 1-8, 10-17, 19-23, 25, 26, 27, 28

Episodische Ataxien Typ 1 und 2

→ **Nicht-erbliche Ataxien**

- Erworbene Ataxien

Alkoholische Kleinhirndegeneration

Ataxie mit sonstiger toxischer Genese

Paraneoplastische zerebelläre Degeneration

Ataxie bei Vitaminmangel oder metabolischen Störungen

Ataxie bei Hypothyreose

Zerebelläre Enzephalitis

Immunologisch vermittelte Ataxien

Ataxien physikalischer Genese

- Sporadische degenerative Ataxien

Multisystematrophie vom zerebellären Typ (MSA-C)

Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie (SAOA)

Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der Ataxien (Abele, 2005)

1.2 Sporadische Ataxie

1.2.1 Definition

Die sporadische Ataxie des Erwachsenenalters ist eine neurodegenerative, langsam fortschreitende Erkrankung unklarer Genese. 1981 gab Anita Harding allen Ataxieerkrankungen, denen weder eine hereditäre, noch eine symptomatische Ätiologie (häufig chronischer Alkohohlkonsum, Vitaminmangel, maligne Erkrankungen) zu Grunde lag, die Bezeichnung „idiopathic late onset cerebellar ataxia“ (IDCA) (Harding, 1981). Im Laufe der Zeit ergaben sich aber Hinweise, dass es sich hierbei um eine heterogene Gruppe von Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern handelte. Neuere Studien zeigten, dass viele der IDCA Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine MSA entwickeln (Wenning et al., 1994). In einer Studie aus dem Jahre 2002 waren bei nahezu einem Drittel (29 %) von 112 Patienten mit sporadischer Ataxie („IDCA“) die Kriterien einer MSA erfüllt (Abele et al., 2002).

Da es sich bei der MSA um eine auch histopathologisch gut definierte Erkrankung handelt, wurde für die übrigen sporadischen Ataxien die Bezeichnung „sporadic adult-onset ataxia (SAOA)“ oder auch „sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Genese“ (Abele et al., 2002) vorgeschlagen.

1.2.2 Epidemiologie

Die SAOA ist eine der häufigsten Ataxieformen. Laut einer 2004 in Südwaales durchgeführten populationsbezogenen Studie beträgt die Prävalenz 8,4 pro 100.000 Einwohner (Muzaimi et al., 2004). Der Krankheitsbeginn liegt nach Muzaimi bei 53,8 Jahren, nach Abele bei 56,0 (Abele et al., 2002; Muzaimi et al., 2004). Männer sind hierbei mit einem Verhältnis von 2,1 zu 1 signifikant häufiger betroffen als Frauen (Muzaimi et al., 2004). Des Weiteren haben Patienten mit SAOA wie aus Abbildung 1 hervorgeht einen relativ benignen Krankheitsverlauf. Die Betroffenen sind im Mittel erst nach 11,1 Jahren auf eine Gehhilfe angewiesen (Abele et al., 2002).

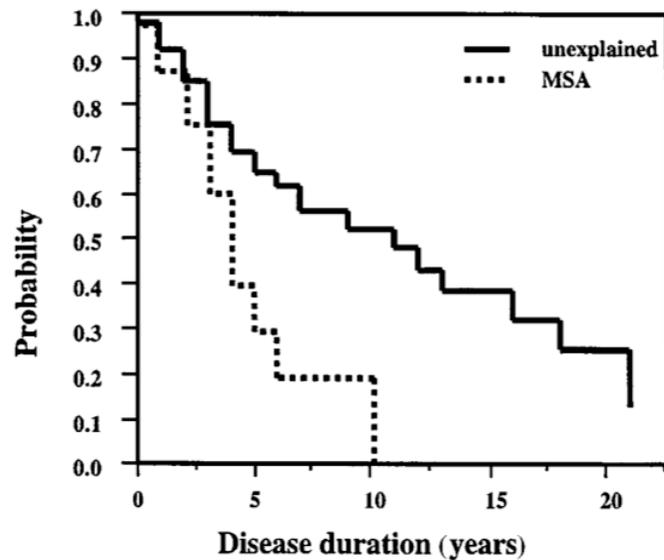


Abb.1: Der Kaplan-Maier Graph zeigt die Latenzzeit von Krankheitsbeginn bis Abhängigkeit von Gehhilfen bei Patienten mit unklarer Ataxie (n=65) und Patienten mit Multisystematrophie (MSA) (n=32). Die mittlere Latenzzeit bei den Patienten mit unklarer Ataxie lag bei 11.1 Jahren im Vergleich zu einer Latenzzeit von 4.7 Jahren bei Patienten mit MSA ($p < 0.01$) (Abele et al., 2002)

1.2.3. Klinik

1.2.3.1. Diagnose

Die Diagnose SAOA ist eine Ausschlussdiagnose. Die hereditären Ataxieformen können in der Regel bei negativer und informativer Familienanamnese sowie negativer molekulargenetischer Testung auf die bisher bekannten autosomal dominant vererbten spinocerebellären Ataxien (SCA) und die autosomal rezessiv vererbte Friedreich'sche Ataxie ausgeschlossen werden. Sind cerebrale Bildgebung, Labor- und Liquordiagnostik unauffällig, können auch die meisten symptomatischen Ursachen ausgeschlossen werden. Des Weiteren wird mittels Anamnese und autonomer Diagnostik differentialdiagnostisch nach den Consensus Kriterien von Gilman et al. soweit möglich eine Multisystematrophie ausgeschlossen (Gilman et al., 1998). Dies kann allerdings

insbesondere zu Erkrankungsbeginn aufgrund der noch nicht ausgeprägten vegetativen Symptomatik schwierig sein.

1.2.3.2. Symptome

Die cerebelläre Symptomatik mit Gang- und Standataxie, Koordinationsstörungen, Dysarthrie, Nystagmus und Doppelbildern steht bei den Patienten im Vordergrund. Viele Patienten zeigen außerdem extracerebelläre Symptome wie Parkinsonismus, Inkontinenz, vermindertes Vibrationsempfinden, Schluckstörungen, Schlafstörungen, und Depressionen (Abele et al., 2002; Klockgether et al., 1990; Schöls et al., 2000). Das Auftreten von extracerebellärer Symptomatik weist hierbei auf einen raschere Krankheitsprogression hin, was eine im Durchschnitt frühere Rollstuhlpflichtigkeit bedeutet (Schöls et al., 2000).

1.2.3.3. Therapieoptionen

Leider konnte bisher keine spezifische Therapie der SAOA gefunden und deren Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Therapie beschränkt sich daher auf physikalische Maßnahmen wie Krankengymnastik und Logopädie sowie der bestmöglichen Vermeidung von Sekundärkomplikationen wie beispielsweise Stürze. Jüngst ergaben sich in einer Placebo-kontrollierten Studie jedoch Hinweise auf eine signifikante Besserung unterschiedlicher Ataxien durch die Behandlung mit Riluzol (Ristori et al., 2010).

1.2.3.4. Lebensqualität

Über die Lebensqualität, health related quality of life (Hr-QoL), von SAOA Patienten ist bisher wenig bekannt. Obwohl mehrere Studien gezeigt haben, dass behandelbare Symptome wie Schlafstörungen und Depressionen bei anderen neurogenerativen Erkrankungen wie Parkinson, SCA oder MSA sehr häufig auftreten (Benrud-Larson et al. 2005; Fabbrini et al. 2002; Ghorayeb et al. 2005; Howell et al., 2006; Schrag et al., 2000; Thorpy und Adler, 2005), gab es bisher erst eine kleinere Studie zur

Lebensqualität von SAOA-Patienten (Abele und Klockgether, 2006). Diese zeigte, dass die Hr-QoL der Patienten stark beeinträchtigt ist. Mittels Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI), und Medical Outcome Study Short Form (SF-36) wurde die Lebensqualität von 22 unselektierten SAOA Patienten erfasst. Es zeigte sich, dass Schlafstörungen bei 9 von 22 (41%) und depressive Symptome bei 6 von 16 (38%) Probanden auftraten. Außerdem hatten die SAOA Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in allen Bereichen des SF-36, außer im Bereich „körperlichen Schmerzen“, niedrigere Werte. Die größte Beeinträchtigung betraf die motorischen Fähigkeiten, gefolgt von sozialen und emotionalen Problemen.

1.2.4 Pathologie

Weitestgehend unbekannt ist bisher die Pathologie der SAOA. In jüngster Zeit wurde jedoch in vier Autopsien verstorbener SAOA-Patienten ein Purkinje-Zellverlust sowohl im Kleinhirnwurm als auch in den Hemisphären beschrieben (Ota et al., 2008).

1.2.5 Ätiologie

Bisher kann die Ätiologie der SAOA nur ansatzweise erklärt werden. Da es sich möglicherweise um ein heterogenes Krankheitsbild handelt und bisher kein spezifisches pathologisches Merkmal gefunden wurde, stellt es sich als äußerst schwierig dar, geeignete Ansatzpunkte zu finden. Hier wird es in Zukunft möglicherweise durch die Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen, unbekannter autoimmunologischer Prozesse oder auch exogener Risikofaktoren Fortschritte geben.

Einem Teil der Erkrankungen liegen möglicherweise noch unerkannte hereditäre Ursachen zugrunde:

Bei einigen als sporadisch erscheinenden Ataxien handelt es sich um spät beginnende Formen einer Friedreich-Ataxie (Dürr et al., 1996, Klockgether et al., 1993). Auch andere rezessiv oder dominant vererbte Ataxien können, zum Beispiel beim Tod eines Familienmitgliedes vor Symptombeginn oder durch immer kleiner werdenden Familien

fälschlicherweise als „sporadisch“ angesehen werden (Schöls et al., 1998). Ferner können Adoptionen und falsche Vaterschaften eine hereditäre Ursache verschleiern und es besteht außerdem die seltene Möglichkeit von Neumutationen. Die Penetranz autosomal dominant vererbter Ataxien kann darüber hinaus soweit variieren, dass im Fall einer geringen Penetranz die Symptome bei einem Familienmitglied übersehen werden und damit die hereditäre Ursache der Erkrankung nicht erkannt wird (Koob et al., 1998). 2002 konnten Abele et al. zeigen, dass bis zu 19% sporadisch erscheinender Patienten mit negativer und informativer Familienanamnese an einer hereditären Ataxieform leiden (Abele et al., 2002).

Immunologische Ursachen sporadischer Ataxien werden seit längerem diskutiert. 1996 wurde vom Auftreten von Antigliadin-Antikörper im Serum in Assoziation mit sporadischen Ataxien berichtet (Hadjivassiliou et al., 1996). In dieser Studie wurde erstmals vermutet, dass unentdeckte, subklinische Gluten-Unverträglichkeiten die Ursache für eine Reihe neurologischer Störungen sein könnten. Diese Hypothese wurde 2003 von Hadjivassiliou et al. anhand einer Studie, in der 54 von 131 Patienten (41%) Antigliadin-Antikörper im Serum aufwiesen, unterstützt. Andere Untersuchungen konnten dies allerdings nicht bestätigen (Abele et al., 2003; Bushara et al., 2001; Hadjivassiliou et al., 2003).

Ein kausaler Zusammenhang von Glutaminsäure-Decarboxylase- (GAD-) Antikörpern mit Ataxien scheint hingegen wahrscheinlicher, allerdings sehr selten zu sein. Aufgrund der potentiellen immunsuppressiven Therapieoptionen sollten GAD-Antikörper zur Abklärung sporadischer Ataxien insbesondere bei Vorliegen noch anderer Autoimmunerkrankungen immer bestimmt werden. (Abele et al., 2002; Honnorat et al., 2001)

1.3. Multisystematrophie

1.3.1 Definition

Die Multisystematrophie ist eine neurodegenerative progressive Erkrankung unklarer Ätiologie. Sie wird durch einen auf Levo-Dopa schlecht bis gar nicht ansprechenden Parkinsonismus, cerebelläre Ataxie, autonomes Versagen mit Blasenfunktionsstörungen und spinale Dysfunktion charakterisiert (Gilman et al., 1996 und 1999). Der Begriff „Multiple System Atrophy“ wurde erstmals von Graham und Oppenheimer verwendet, um drei bis dahin beschriebene neurodegenerative Erkrankungen mit derselben Pathophysiologie, das Shy-Drager Syndrom, die sporadische olivopontocerebelläre Atrophie und die striatonigrale Degeneration, unter einem Begriff zusammenzufassen (Adams et al., 1961; Djerine und Thomas, 1990; Graham und Oppenheimer, 1969; Shy und Drager, 1960). Heutzutage sind die damals verwendeten Begriffe obsolet, statt dessen werden die Bezeichnungen MSA-P bei vorherrschendem Parkinsonsyndrom und MSA-C bei vorherrschendem cerebellären Syndrom verwendet, wobei praktisch alle MSA Patienten ausgeprägte autonome Symptome entwickeln (Gilman et al., 1999).

1.3.2 Epidemiologie

Es gibt nur wenige Studien zur Prävalenz von MSA, die Datenlage ist unsicher. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass die Prävalenz unterschätzt wird, da viele Patienten mit vorherrschender Parkinsonsymptomatik fälschlich als „atypisches Parkinsonsyndrom“ oder „L-Dopa resistentes Parkinsonsyndrom“ diagnostiziert werden. In den frühen neunziger Jahren wurde Schätzungen zufolge vermutet, dass bis zu 10% aller Parkinsonpatienten an MSA leiden, was eine Prävalenz von 16,4/100000 ergäbe (Quinn, 1989; Wenning et al., 1994). Diese Zahl wurde jedoch später durch eine groß angelegte Studie in Gironde, Frankreich, nach unten korrigiert. Es wurde das Datennetzwerk von 120 Neurologen hinzugezogen. Tabelle 3 zeigt die Prävalenz der MSA in Gironde mit 1,94/100000 Einwohner (Chrysostome et al., 2004). Hierbei waren Männer mit einer Prävalenz von 2.75/100000 Einwohnern häufiger betroffen als Frauen

mit 1,19/100000. Dies deckt sich auch mit Wennings Daten von 1997 (Wenning et al., 1997).

	MSA cases	Population	Crude prevalence (/100,000)
Age groups			
0–19	0	297,402	
20–39	0	375,515	
40–49	1	189,956	0.53
50–59	5	149,889	3.34
60–69	6	115,696	5.19
70–79	13	104,817	12.40
>80	0	54,257	
Total	25	1,287,532	1.94
Men	17	617,559	2.75
Women	8	669,973	1.19

Tabelle 3: *Prävalenz der Multisystematrophie in Gironde, Frankreich (Crystosome et al., 2004)*

Das mittlere Erkrankungsalter bei der Multisystematrophie beträgt etwa 53 Jahre, die Erkrankung verläuft rasch progredient und führt im Mittel nach sechs Jahren zur Rollstuhlpflichtigkeit (Klockgether et al., 1998; Wenning et al., 1994). Die mittlere Überlebensdauer nach Krankheitsbeginn beträgt ca. 9,5 Jahre (Wenning et al., 1994). Sie lag in einer neueren Studie von 1997 mit 203 durch Autopsie gesicherten Fällen sogar nur noch bei 6 Jahren (Wenning et al., 1997).

1.3.3 Klinik

Die 1999 von Gilman veröffentlichten Konsensuskriterien zur Diagnose der MSA erlauben eine Einteilung der Diagnose in drei verschiedene Wahrscheinlichkeitslevel: possible, probable und definite MSA (Gilman et al., 1999). Die Diagnose einer definitiven MSA erfordert den neuropathologischen Nachweis von oligodendroglialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, ist also nur post mortem möglich (Gilman et

al., 1999). Die Diagnose einer möglichen und wahrscheinlichen MSA wird klinisch gestellt. Das Konsensus-Komitee legte für die klinische Diagnose vier Domänen fest: Parkinsonismus, cerebelläre Symptomatik, autonome und urogenitale Funktionsstörungen sowie kortikospinale Dysfunktion. Symptome der Kleinhirnstörung sind hierbei vor allem Gang- und Extremitätenataxie, cerebelläre Dysarthrie und cerebelläre Okulomotorikstörung. Der Parkinsonismus äußert sich durch die Erscheinungen Bradykinese mit Rigidität, posturale Instabilität, hypokinetische Sprache und Tremor. Das drohende beziehungsweise bereits bestehende autonome Versagen wird vor allem durch die orthostatische Hypotension mit systolischem Blutdruckabfall über 30 mmHg definiert, außerdem treten häufig erektile Dysfunktion und Blasenfunktionstörungen wie Inkontinenz oder erhöhte Harnfrequenz auf. Darüber hinaus wurden in der Studie noch pyramidale Störungen, wie gesteigerte Muskeleigenreflexe und Babinskizeichen, als Kriterien hinzugezogen, wobei diese Symptome jedoch eine untergeordnete Rolle spielen sollen und nur ungefähr 50 Prozent aller MSA Patienten betreffen (Gilman et al., 1999). Im August 2008 wurde noch das Kriterium „Auffälligkeiten in einem bildgebenden Verfahren“ ergänzt. Im klinischen Alltag ist zur Diagnosestellung oftmals der Nachweis einer orthostatischen Dysregulation mittels Schellongtest wegweisend.

Doch selbst trotz dieser Kriterien kann die Diagnose klinisch weiterhin unsicher sein. Besonders schwierig ist in sehr frühen Krankheitsstadien die Abgrenzung zum idiopathischen Parkinsonsyndrom oder wenn Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zusätzlich aus anderer Ursache an autonomen Funktionsstörungen leiden. In diesem Fall bietet sich zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer MSA-P eine Metaiodbenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG-SPECT) des Myokards an. Diese zeigt bei einer MSA mit zentraler präganglionärer Störung eine normale, beim Parkinsonsyndrom mit postganglionärer Störung jedoch eine verminderte Traceraufnahme (Druschky et al., 2000).

1.3.4 Pathologie

Pathologisches Merkmal der MSA sind alpha-Synuclein-haltige, oligodendrogliale cytoplasmatische Einschlusskörperchen (CGI) (Lantos und Papp, 1994). Hinzu kommen Degeneration von Nervenzellen des Zentralnervensystems mit neuronalem Zellverlust und Gliose. In der Studie von Wenning wurde anhand von 203 pathologisch gesicherten Fällen gezeigt, dass sich die Läsionen hauptsächlich in der Substantia nigra, im Nucleus caudatus, im Putamen, der unteren Olive, den pontinen Kernen, den Purkinjezellen und den sympathischen Neuronen der intermediolateralen Kolumnen des Rückenmarks befinden (Wenning et al., 1997).

Wie genau die CGIs mit der Entstehung einer MSA, beziehungsweise der neuronalen Degeneration zusammenhängen, ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Song beschrieb 2007 eine veränderte Verteilung des spezifischen zentralnervösen Phosphoproteins p25 alpha in Oligodendroglia-Zellen und entsprechend gestörter Interaktion mit dem Myelin Basic Protein, welche mit der Entstehung der CGIs in Zusammenhang stehen soll (Song et al., 2007).

1.3.5 Ätiologie

Die Ätiologie der MSA ist unbekannt, es wurden bisher die folgenden Ursachen diskutiert.

1.3.5.1 Toxische Ursachen

Der durch eine Studie von Hanna aufkommende Verdacht, es existiere ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Umweltgiften und dem Auftreten von MSA wurde mittlerweile von zwei größer angelegten Studien widerlegt (Chrysostome et al., 2004; Hanna et al., 1999; Vidal et al., 2008). Alkohol scheint ein Risikofaktor für MSA, Rauchen hingegen eher protektiv zu sein (Chrysostome et al., 2004; Vidal et al., 2008).

1.3.5.2 Genetische Ursachen

Schon länger wird eine mögliche genetische Komponente als Ursache der MSA diskutiert, familiäre MSA-Fälle sind jedoch extrem selten. 2007 wurde erstmals der Fall einer Familie in Norddeutschland beschrieben, in der 3 Personen an einer MSA (probable MSA) erkrankt waren. Die Patienten zeigten am ehesten einen autosomal dominanten Erbgang, cerebelläre oder Parkinson-Symptome und entwickelten im Verlauf autonome Störungen und eine Kleinhirn- beziehungsweise Hirnstammatrophie (Wüllner et al., 2004). Außerdem wurden im April 2007 vier Familien in Japan untersucht, in welchen scheinbar ebenfalls eine vererbte Form der MSA gefunden wurde. In diesen Familien schien der Erbgang autosomal rezessiv zu sein (Hara et al., 2007). Möglicherweise werden molekulargenetische Untersuchungen in der Zukunft weiteren Aufschluss über die Pathogenese der MSA liefern

1.4. Pupillographie

1.4.1 Definition

Die Pupillographie ist eine optische Methode zur Erfassung der Pupillen- und Augenbewegung, die seit circa 1970 verwendet wird. Die Pupillenbewegung wird mittels einer infrarotsensitiven Kamera aufgezeichnet und computergestützt ausgewertet (Wilhelm et al., 1996). Es können sowohl die Pupillenreaktion auf einen spezifischen Reiz, wie zum Beispiel der Lichtreflex, als auch die natürlichen Pupillenoszillationen bei konstanten Lichtverhältnissen zur Erfassung der zentralen Aktivität bzw. Müdigkeit gemessen werden (Lüdtke et al., 1998).

1.4.2. Pupillographie im klinischen Alltag

Mittlerweile wird die Pupillographie in den verschiedensten klinischen Bereichen eingesetzt. Sie wird zum Beispiel verwendet, um den Pupillendurchmesser für Kataraktoperationen zu bestimmen, um ein Horner-Syndrom von einer physiologischen Anisokorie zu unterscheiden, um relative afferente Pupillendefekte zu quantifizieren oder

um Gesichtsfeldausfälle zu bestimmen (Wilhelm und Wilhelm, 2003). Ferner können aus Pupillographiedaten Rückschlüsse auf die Funktion des vegetativen Nervensystems gezogen werden beziehungsweise Funktionsstörungen erkannt werden (Böttcher, 1999; Cocker et al. 1998).

1.4.3. Pupillographie und autonome Funktionsstörungen

Das vegetative Nervensystem kann mittels Pupillometrie untersucht werden, da der Musculus dilatator pupillae sympathisch und der Musculus sphincter pupillae parasympathisch innerviert werden. Vegetative Tonusveränderungen können die Pupillomotorik beeinflussen. Folglich können mit der Messung von Pupillendurchmesser und Parametern des Pupillenlichtreflexes vegetative Tonusänderungen erfasst werden (Wilhelm et al., 1996). Parasympathische Störungen können eine relative Mydriasis der Pupille bei Licht, oder auch einen abgeschwächten Lichtreflex verursachen (Loewenfeld und Thompson, 1967). Sympathische Störungen können zu einer relativen Miosis bei Dunkelheit, einer Verzögerung der Pupillenredilatation beim Lichtreflex oder einer Abschwächung des Stellreflexes führen (Lowenstein und Loewenfeld, 1950). In den letzten Jahren wurden autonome Funktionsstörungen mittels Pupillographie in mehreren Studien genauer analysiert.

2006 untersuchten Bremner und Smith 150 Patienten mit generalisiertem autonomen Versagen (davon 38 MSA-Patienten), und fanden heraus, dass bei zwei Drittel der Patienten die Pupillenfunktion gestört war, wobei sympathische Störungen doppelt so häufig auftraten wie parasympathische. Von den in dieser Studie untersuchten MSA-Patienten zeigten jedoch lediglich ein Viertel aller Patienten eine abnorme Pupillenfunktion.

In einer anderen Untersuchung konnte die Pupillographie erfolgreich mit einer Spezifität von 86,4% und einer Sensitivität von 70,8% eingesetzt werden, um anhand des Pupillendurchmessers nach Dunkeladaptation Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP) aus einem Pool von Patienten mit anderen extrapyramidalen Störungen, wie MSA und Morbus Parkinson, heraus zu filtern (Schmidt et al., 2007). Genauer betrachtet wurde die Art der autonomen Funktionsstörungen in einer Studie von 2009, in der ein Zusammenhang zwischen einzelnen Teilen der autonomen

Funktion, wie der Herzratenvariabilität, Blutdruckschwankungen, Baroreflex und der Pupillenlichtreaktion bei Gesunden gesucht wurde (Bär et al., 2009). Insgesamt konnte jedoch kein eindeutiges Muster gefunden werden wie diese einzelnen Parameter genau zusammen hängen. Dennoch wurden zwischen einzelnen Parametern, wie zum Beispiel dem Pupillendurchmesser und der Herzratenvariabilität, positive Korrelationen gefunden. Was eine Beziehung zwischen einzelnen Teilen des autonomen Nervensystems vermuten lässt.

1.5 Zielsetzung

Die sporadische Ataxie des Erwachsenenalters ist, wie bereits beschrieben, eine progrediente Erkrankung mit unklarer Ätiologie und Pathogenese, die das alltägliche Leben der Betroffenen enorm beeinträchtigt, für welche aber bislang keine erfolgversprechenden Therapieoptionen existieren. Eine kleinere Studie hat bereits gezeigt, dass die Lebensqualität von Patienten mit sporadischer Ataxie stark beeinträchtigt ist und dies neben der Mobilitätseinschränkung vor allem durch Symptome wie Depressionen und Schlafstörungen bedingt ist (Abele und Klockgether, 2006).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgte an einem größeren SAOA-Patientenkollektiv (n=51) eine ausführliche Erhebung von Symptomen autonomer Dysfunktion, Depression und Schlafstörungen sowie Einschränkungen der Lebensqualität mittels detaillierter und standardisierter Fragebögen. Ziel war dabei die Identifikation von Faktoren, die durch spezifische Behandlung zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei dieser ansonsten nicht kausal therapierbaren Erkrankung führen können.

Aufgrund der überlappenden klinischen Symptomatik verschiedener extrapyramidaler neuro-degenerativer Erkrankungen, ist es eine große Herausforderung im klinischen Alltag frühzeitig die richtige Krankheitsdiagnose zu stellen (Ziemssen et al., 2006). Vor allem bei der sporadischen Ataxie des Erwachsenenalters ist die Diagnosefindung äußerst schwierig da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Ein Teil der initial als SAOA diagnostizierten Patienten entwickelt im Laufe der Erkrankung eine

Multisystematrophie so dass die Diagnose im späteren Krankheitsverlauf revidiert werden muss. Jüngst kam daher auch die Frage auf, ob es sich bei MSA und SAOA überhaupt um verschiedene Krankheitsentitäten oder nur um ein breites Spektrum einer einzelnen Erkrankung handelt (Abele et al., 2007). Bei der Diagnosestellung spielt jedenfalls die Störung des autonomen Nervensystems eine entscheidende Rolle und entsprechend könnte der Pupillographie und der Analyse der Herzratenvariabilität als apparative Zusatzdiagnostik hierbei in Zukunft eine größere Bedeutung zukommen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden daher pupillographische Untersuchungen und weitere autonome Funktionstests zur Beurteilung autonomer Dysfunktion bei SAOA- und MSA-Patienten durchgeführt. Ziel war zum einen die Erhebung der Häufigkeit pathologischer Befunde einzelner autonomer Funktionsparameter, zum anderen die mögliche Identifikation von zwischen SAOA und MSA differenzierenden Faktoren.

Zusammengefasst soll dementsprechend mit dieser Studie durch umfassende Patientenbefragung und autonome Funktionsdiagnostik die Lebensqualität von SAOA-Patienten beschrieben und beurteilt sowie das Auftreten von autonomen Störungen bei Patienten mit gesicherter SAOA untersucht werden. Darüber hinaus soll geprüft werden, ob sich mittels Pupillographie anhand der Pupillenreaktion eine Beteiligung des autonomen Nervensystems erkennen lässt und ob ein signifikanter Unterschied im Auftreten und der Art und Weise von Pupillenstörungen zwischen den beiden Krankheitsbildern MSA und SAOA besteht.

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenauswahl

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Gruppen von Patienten untersucht. Eine Gruppe von Patienten mit sporadischer Ataxie (SAOA) und eine Gruppe von Patienten mit Multisystematrophie (MSA). Außerdem wurde eine Kontrollgruppe gesunder Probanden untersucht. Die Patienten wurden aus einer Datenbank der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert. Sie wurden aus einem Pool der seit dem Jahr 2000 behandelten Patienten ausgewählt. Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von März 2007 bis Februar 2008 statt. Im Rahmen des Gesamtprojekts liegt ein Ethikvotum unter der Nummer 079/06 vor. Unsere Arbeit stellt ein Teilprojekt dar.

Es wurden insgesamt 51 SAOA-Patienten in einem Alter von 30 bis 81 Jahren befragt. Das Durchschnittsalter der 24 weiblichen und 27 männlichen Patienten lag bei 56,1 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 9,31 Jahre mit einer minimalen Krankheitsdauer von einem Jahr und einer maximalen Krankheitsdauer von 25 Jahren. Zum Zeitpunkt der Befragung konnten 28 Patienten frei gehen, 18 Patienten waren permanent auf eine Gehhilfe angewiesen und fünf Patienten waren rollstuhlpflichtig.

28 der Patienten mit SAOA (16 weibliche und 12 männliche) wurden darüber hinaus auf vegetative Funktionsstörungen mittels autonomer Funktionsdiagnostik untersucht. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 53,63 Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 7,85 Jahre. Von ihnen konnten 19 noch frei gehen, fünf waren auf eine Gehhilfe angewiesen.

Des Weiteren wurden 32 der Patienten mit SAOA pupillographiert, davon waren 14 männlich und 18 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 54,59 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer lag bei 7,32 Jahren. Eine Patientin wurde aufgrund von nicht auswertbaren Messungen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen.

In der MSA-Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten zwischen 50 und 67 Jahren (11 männliche, 4 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 59,21 Jahren, und einer mittleren Krankheitsdauer von 3,93 Jahren pupillographiert.

Die Kontrollgruppe gesunder Probanden wurde herkunfts-, alters-, und geschlechtsbezogen angepasst.

2.1.2 Einschlusskriterien

Für die Patientengruppe mit SAOA galten folgende Einschlusskriterien:

- Diagnose einer ätiologisch unklaren cerebellären progredienten Ataxie
- Krankheitsbeginn nach dem 25. Lebensjahr
- negative und informative Familienanamnese (keine ähnliche Erkrankung bei Verwandten ersten und zweiten Grades, Eltern älter als 50 Jahre oder falls verstorben - Todesalter über 50 Jahre, keine Blutsverwandtschaft der Eltern)
- molekulargenetisch ausgeschlossene Mutationen in den SCA Genen 1,2,3,6, und 17, keine pathologisch Trinukleotidrepeat-Expansion im FRDA Gen
- unauffällige Liquor- und Serumdiagnostik
- kein Alkohol- oder Medikamentenabusus oder sonstige toxische Ursache
- keine maligne oder infektiöse Erkrankung, keine Ischämie, keine Blutung
- keine erhöhten GAD-Antikörper
- kein Hinweis für eine Multisystematrophie nach den etablierten Kriterien, keine Blasenfunktionsstörung.

Für die MSA-Gruppe galten die Kriterien der Diagnose einer probable oder possible MSA nach den Kriterien von Gilman (siehe oben; Gilman et al., 1999).

Für alle Patienten und Probanden, die pupillographiert wurden, galten des Weiteren die folgenden Einschlusskriterien:

- Normalsichtigkeit oder Fehlsichtigkeit mit weniger als 6 Dioptrien (Fähigkeit einen ca 2m entfernten Punkt an der gegenüberliegenden Wand zu fixieren)
- keine Erkrankungen, welche potentiell die Pupillomotorik beeinflussen (zum Beispiel Polyneuropathien)
- keine Augenerkrankungen, welche die Pupillomotorik beeinflussen (z. B. Iritis, Glaukom)
- keine Einnahme von Medikamenten mit vegetativen Wirkungen oder Nebenwirkungen (zum Beispiel Betablocker, Opioide, Theophyllin, Antidepressiva oder Neuroleptika)
- keine starken Schmerzen während der Untersuchung
- keine Voroperationen am untersuchten Auge.

2.2 Patientenbefragung

2.2.1 Verwendete Fragebögen

Die Fragebögen wurden so ausgewählt, dass die Bereiche autonome Störung, Schlaf, Depression und Lebensqualität möglichst umfangreich abgebildet und das Ausmaß der Beeinträchtigung evaluiert werden konnte.

2.2.1.1 The Composite Autonomic Symptom Scale - COMPASS

Der umfangreichste, der in der Studie verwendeten Fragebögen, ist die „Composite Autonomic Symptom Scale“ (COMPASS). Die deutsche Version umfasst 146 Fragen und beinhaltet verschiedene Aspekte autonomer Funktionsstörungen. Insgesamt werden neun Domänen autonomer Symptome erfragt: orthostatische, sekretomotorische, gastrointestinale, visuelle und pupillomotorische sowie vasomotorische Störungen, außerdem Schlafstörungen, erektile Dysfunktion bei Männern, Blasenfunktionsstörungen und Reflexsynkopen. Die Domänen werden

gewichtet, wobei maximal 200 Punkte für Männer und 170 für Frauen erreicht werden können. Des Weiteren ist der Fragebogen einfach verständlich und kann innerhalb von 30 Minuten ausgefüllt werden. Die Gültigkeit der Kriterien und der Inhalte sind anerkannt (Suarez et al., 1999). Ab einem Cut-off-Wert von $\geq 32,5$ wird nach Newton von einer

2.2.1.2 EuroQol - EQ-5D

Der EuroQol (EQ-5D) ist ein weitverbreitetes Instrument der präferenzbasierten Lebensqualitätsmessung und dient der Erfassung des Gesundheitszustandes der Patienten. Er besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil werden die folgenden fünf Bereiche abgefragt: Beweglichkeit/Mobilität, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Es gibt jeweils drei Antwortmöglichkeiten, die das Ausmaß der Eingeschränktheit innerhalb dieses Bereiches widerspiegeln: keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme.

Im zweiten Teil dem EQ-5D VAS, soll der Patient auf einer Skala von 1 bis 100 seinen Gesundheitszustand selbst einschätzen, wobei 100 der denkbar beste und 1 der denkbar schlechteste Gesundheitszustand sein soll (euroqolgroup, www.euroqol.org). In der weiteren Datenanalyse wird der EQ-5D VAS als ungefähres Maß für die Lebensqualität verwendet.

2.2.1.3 Beck Depression Inventory – BDI

Der „Beck Depression Inventory“ (BDI) ist einer der am häufigsten gebrauchten Fragebögen zur Erfassung und Beurteilung von Depressionen. Er besteht aus 21 Fragen, welche vom Patienten selbst beantwortet werden. Die Fragen beziehen sich auf verschiedene Symptome einer Depression, wie zum Beispiel Schuldgefühle, Gewichtsverlust, Traurigkeit und Selbstmordgedanken. Es gibt jeweils vier Antwortmöglichkeiten, wobei diese ähnlich des EQ-5D das Ausmaß der Symptome beschreiben. Zum Beispiel Möglichkeit 1: „Ich bin nicht traurig.“, Möglichkeit 4: „Ich bin so traurig, dass ich es kaum noch ertrage.“ Die Antwortmöglichkeiten werden jeweils mit den Punkten 0-3 gewertet, je stärker die Symptome, desto höher der Punktwert. Es

wird ein Gesamtscore gebildet. Der Gesamtscore gibt über einen definierten Schlüssel Aufschluss über die Schwere einer Depression. Der Schlüssel lautet wie folgt: Score 0–9, der Befragte hat keine Depression; 10–18, die Person hat eine leichte Depression; 19–29 bedeutet eine mittelschwere Depression und 30–63 eine schwere Depression (Beck und Beamesderfer, 1974).

2.2.1.4 Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI

Der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) erfasst retrospektiv für einen Zeitraum von vier Wochen die Häufigkeit von Schlafstörungen, die Einschätzung der Schlafqualität, Schlafzeiten, Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen sowie die Tagesmüdigkeit. Er besteht insgesamt aus 18 Items, die den jeweiligen oben genannten 7 Komponenten zugeordnet sind. Es können maximal 21 Punkte erreicht werden, wobei gilt, je höher die Punktzahl, desto schlechter die Schlafqualität. Als Cut-off-Wert für eine verminderte Schlafqualität gelten fünf Punkte. Darüber hinaus wird ab einem Wert von >10 von einer manifesten Schlafstörung ausgegangen (Buysse et al., 1974).

2.2.1.5 Epworth Sleepiness Scale – ESS

Die „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit. Er erfragt die Wahrscheinlichkeit während 8 verschiedener Alltagssituationen einzuschlafen, wie zum Beispiel beim Fernsehen, als Beifahrer im Auto oder im Sitzen lesend. Die Wahrscheinlichkeit wird mit den Stufen: keine; geringe; mittlere oder hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen angegeben und jeweils mit 0–3 Punkten gezählt. Eine Punktzahl von über 10 wird im Allgemeinen als pathologisch betrachtet. (Johns, 1991)

2.2.1.6 Ullanlinna Narkolepsie Skala

Die Ullanlinna Narkolepsie Skala ist ein einfach aufgebauter Fragebogen, der zur Erkennung von Narkolepsie entwickelt wurde. Der Fragebogen umfasst 11 Fragen, mit

denen die zwei Hauptsymptome der Narkolepsie, abnorme Tendenz einzuschlafen und Kataplexie, befragt werden. Je nach Häufigkeit des Auftretens der Symptome (nie bis täglich) werden Punkte von 0 bis 4 vergeben. Es kann eine Maximalpunktzahl von 44 Punkten vergeben werden, ab einem cut-off Wert von 14 Punkten wird von einem Narkolepsiesyndrom ausgegangen. (Hublin et al., 1994)

2.2.1.7 Fatigue Severity Scale – FSS

Die Fatigue Severity Scale ist ein Fragebogen zur Evaluierung von Müdigkeit und Erschöpfung bzw. deren Einfluss auf die Lebensqualität des Befragten. Es werden verschiedene Bereiche des alltäglichen Lebens, wie zum Beispiel „Ich bin zu erschöpft um mich körperlich zu betätigen“ oder „Die Ermüdung führt bei mir häufig zu Problemen“, befragt. Es werden wiederum je nach Ausmaß der Beeinträchtigung entsprechende Punktzahlen von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll und ganz zu) vergeben. Die Gesamtpunktzahl wird durch Anzahl der Fragen (9) dividiert. Ab einem Wert von 3,7 gilt die Müdigkeit als pathologisch. (Krupp et al., 1989).

2.2.1.8 Weitere Fragebögen

Die Patienten beantworteten außerdem noch einen Fragebogen zum Restless-Legs-Syndrom, welcher vier Hauptsymptome des Restless-Legs-Syndroms, wie beispielsweise *„Sind die Missempfindungen abends oder bei Nacht stärker ausgeprägt?“*, befragt und bei Beantwortung aller Fragen mit „ja“ als positiv gewertet wird.

Ferner stellten wir noch zwei Fragen zur Verhaltensstörung im REM-Schlaf:

„Bewegen sie sich während des Schlafens in solcher Weise als ob Sie Ihre Träume ausleben würden?“ und *„Haben Sie sich selbst oder Ihren Partner während des Schlafens schon einmal verletzt?“* Die Beantwortung beider Fragen mit „ja“ sollte uns hierbei einen Hinweis auf eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf geben.

2.2.2 Statistische Auswertung der Fragebögen

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm JMP 5.0.1 (SAS Institute, Cary, NC) verwendet. Es wurden zuerst jeweils die Anzahl der Patienten erfasst, die den für den jeweiligen Fragebogen spezifischen Cut-off-Wert oder höher erreichten. Diese Anzahl wurde dann prozentual zum Kollektiv von $n=51$ angegeben. So wurde der prozentuale Anteil der SAOA Patienten, welche jeweils an den erfragten Symptomen leiden, ermittelt. Für alle Symptome die eine maßgebliche Anzahl an Patienten betrafen, wie zum Beispiel Depressionen, wurde eine bivariate Regressionsanalyse oder eine univariate Varianzanalyse durchgeführt, um auf eine Korrelation zwischen des im Fragebogen erreichten Punktescores und jeweils dem Patientenalter, der Krankheitsdauer und dem Krankheitsstadium des Patienten zu überprüfen. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ angenommen. Als hochsignifikant galten p -Werte < 0.001 bei jeweils entsprechendem 95%-Konfidenzintervall. Die Nullhypothese lautete zum Beispiel: „Es besteht kein Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und dem Auftreten einer Depression.“

Anschließend wurde In einer weiteren Analyse mittels selber Methodik untersucht, welcher Zusammenhang zwischen den jeweils erfragten Symptomen wie Depressionen, autonomen Funktionsstörungen, Tagesmüdigkeit, Restless-Legs-Syndrom usw. und des selbstgeschätzten Gesundheitszustandes im EQ-5D VAS besteht. So wurde betrachtet, in welchem Ausmaß diese Symptome die Lebensqualität beeinflussen.

2.3 Autonome Funktionsdiagnostik

2.3.1 Durchführung der autonomen Funktionsdiagnostik

Ergänzend zum Composite Autonomic Symptom Scale wurde bei einem Großteil derjenigen SAOA-Patienten, welche auch pupillographiert wurden, eine autonome Funktionsdiagnostik durchgeführt. Leider konnten aus zeitlichen und organisatorischen Gründen nicht alle Patienten, die pupillographiert wurden, auch auf autonome Funktionsstörungen getestet werden. Die autonome Testung sollte anhand von objektivierbaren Kriterien, wie z. B. dem Ewing-Quotienten (Erläuterung siehe unten),

vegetative Funktionsstörungen ermitteln und darüber hinaus zum Vergleich und zur Ergänzung der von den Patienten im Selbstfragebogen angegebenen autonomen Funktionsstörungen dienen.

Die autonome Funktionsdiagnostik wurde mittels eines Messplatzes zur Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems („*fan*“), einem Produkt der Firma Schwarzer durchgeführt. Die im „*fan*“ verwendeten Standardtests, Parameter und Normwerte beziehen sich auf publizierte Richtlinien (International Federation of clinical Neurophysiology, 1999).

Alle Patienten wurden am späten Vormittag oder frühen Nachmittag untersucht, wobei ein ausreichender Abstand zur letzten Mahlzeit eingehalten wurde. Außerdem wurden die Patienten angewiesen vor der Untersuchung kein Koffein, Nikotin oder Alkohol zu sich zu nehmen. Kein Patient litt zum Untersuchungszeitpunkt an einem Diabetes mellitus oder nahm Medikamente ein welche Einfluss auf das autonome Nervensystem haben können. Die Patienten wurden in einem abgedunkelten und ruhigen Untersuchungsraum bei angenehmer Raumtemperatur untersucht. Vor der Untersuchung sollten sie zehn Minuten ruhig liegen und sich entspannen. Alle Untersuchungen wurden vorher ausführlich erklärt und gegebenenfalls vor der Messung geübt. Es wurden die im folgenden Kapitel beschriebenen Standardtests durchgeführt.

2.3.2 Standardtests der autonomen Funktionsdiagnostik

2.3.2.1 Orthostase-Test

Der Blutdruck wurde regelmäßig im Abstand von einer Minute gemessen. Die ersten fünf Messungen erfolgten im Liegen, dann wurde der Patient gebeten rasch aufzustehen, und es wurden weitere fünf Messungen im Stehen durchgeführt. Die Zielparameter bei diesem Test waren systolischer und diastolischer Blutdruckabfall, ausgelöst durch das Stehen. Es wurden die folgenden Parameter untersucht:

- systolischer Blutdruckabfall
- diastolischer Blutdruckabfall

Ausgangswert für die Differenzbildung war der letzte gemessene Blutdruck in der Liegen-Phase. Getrennt für den systolischen und diastolischen Blutdruckabfall wurde jeweils nach dem niedrigsten Wert in der Stehen-Phase gesucht und mit diesem die Differenz zum Ausgangswert gebildet.

2.3.2.2 Ewing-Test

Zusammen mit der Orthostase wurde außerdem der Ewing-Quotient (oder 30:15 Ratio) bestimmt. Nach dem möglichst schnellen Aufstehen verweilte der Patient für fünf Minuten in stehender Position. Gemessen wurde die Änderung der Herzfrequenz, ausgelöst durch die Blutvolumenverschiebung in die unteren Extremitäten. Der gemessene Parameter, der Ewing-Quotient, ist hierbei das Verhältnis des längsten R-Zacken-Intervalls um den 30. Herzschlag nach dem Aufstehen zu dem kürzesten RR-Abstand um den 15. Herzschlag. Erfasst wurden die folgenden Parameter:

- Ewing RR 15
- Ewing RR 30
- Ewing 30:15 Quotient
- Ewing 30:15 Differenz

Die Ewing-Parameter quantifizieren die Änderung der Herzfrequenz nach dem Aufstehen und wurden wie folgt berechnet: RR 15 bezeichnet das R-Zacken Intervall des 15. Herzschlags nach dem Aufstehen und der RR 30 das R-Zacken Intervall des 30. Herzschlages nach dem Aufstehen. Im „*fan*“ wurden jedoch zur Berechnung nach Ziegler et al. die kürzesten RR Abstände jeweils für RR15 zwischen dem 5. und 25. sowie für RR30 zwischen 20. bis 40. Herzschlag verwendet, diese Art der Berechnung ist nach Ziegler et al. besser geeignet und weniger rigide (Ziegler et al., 1992).

2.3.2.3 Herzfrequenzvariabilität in Ruhe (Kurzzeit-HRV)

Auch unter Ruhebedingungen kommt es physiologischerweise zu Schwankungen der Herzfrequenz. Diese Variabilität wurde bestimmt, indem das EKG der Patienten über

einen Zeitraum von fünf Minuten in liegender Position aufgezeichnet wurde. Es wurden hierbei der Variationskoeffizient (VK) und der RMSSD (Root mean square of successive differences) berechnet. Es wurden die folgenden Parameter bestimmt.

- VK (Variationskoeffizient)
- RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences)

Der Variationskoeffizient wird zur Beurteilung der Langzeitvariation berechnet.

Es wird die Standardabweichung durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle geteilt, durch diese Normierung kann der Variationskoeffizient als statistisches Vergleichsmaß herangezogen werden.

Der RMSSD wird als Maß für die Streuung auf einander folgender RR-Intervalle berechnet.

2.3.2.4 Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)

Bei langsamer Atemfrequenz (sechs Atemzüge pro Minute) kommt es zu ausgeprägten, atemabhängigen, sinusförmigen Schwankungen der Herzfrequenz, vermittelt durch parasympathische kardiale Nervenfasern. Es wurde bei den Patienten unter der Bedingung, dass sie ruhig liegen und sechs Atemzüge pro Minute machen sollten, über 3 Minuten lang ein EKG aufgezeichnet. Die Parameter zur Beurteilung der RSA waren hierbei die RR-Differenz innerhalb eines Atemzyklus (RRmax-RRmin) und der RR-Quotient (RRmax/RRmin). Folgende Parameter wurden erfasst:

RSA: min. RR-Abstand (RRmin)

RSA: max. RR-Abstand (RRmax)

RSA: Quotient RRmax/RRmin

RSA: Differenz Rmax-RRmin

Es wurden in jedem der sechs Atemzyklen die maximalen und minimalen R-Zackenabstände berechnet und die jeweilige Differenz gebildet. Aus diesen sechs

Differenzen wurde der Median gebildet, welcher mit dem entsprechenden Normwert verglichen wurde. Der Median hat den Vorteil, dass er weit unempfindlicher gegenüber Ausreißern ist als der Mittelwert.

2.3.2.5 Valsalva-Manöver

Beim Valsalva Manöver sollten die Patienten für 10 Sekunden gegen einen Widerstand von 40 mmHg blasen. Durch die Druckänderung im Thorax kommt es normalerweise zur physiologischen Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Da die Messung der schnellen Blutdruckänderung innerhalb dieser kurzen Zeit zu aufwändig gewesen wäre, beschränkten wir uns auf die Erfassung der Änderung der Herzfrequenz. Wie auch bei der RSA kommt es während des Valsalva-Manövers zu einer hierbei charakteristischen Herzfrequenzänderung, die mittels der sogenannten Valsalva-Ratio quantifiziert wird. Es setzt sich zusammen aus dem längsten RR-Intervall nach Expiration (RRmax) (nach Manöver) geteilt durch das kürzeste RR- Intervall während der forcierten Expiration (RRmin) (während des Manövers). RRmin wurde im „*fan*“ innerhalb der ersten fünf Sekunden nach Beendigung des Manövers und RRmax in den ersten 30 Sekunden nach Ende des Manövers bestimmt. Es wurde außerdem die Differenz von RRmax und RRmin berechnet. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Valsalva: RRmin
- Valsalva: RRmax
- Valsalva: Quotient RRmax/RRmin
- Valsalva: Different RRmax-RRmin

2.3.3 Statistische Auswertung der autonomen Funktionsdiagnostik

Bei der statistischen Datenanalyse wurden die einzelnen Untersuchungsteile nicht einzeln betrachtet, sondern alle Patienten, die mindestens zwei pathologische Untersuchungsbefunde zeigten, wurden zu einer Gruppe zusammengefasst und alle Patienten, die lediglich ein oder kein pathologisches Untersuchungsergebnis hatten, zu einer zweiten Gruppe. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten der ersten Gruppe eine manifeste autonome Funktionsstörung besteht. Ein singuläres pathologisches Ergebnis in nur einem Untersuchungsteil kann allenfalls als Hinweis, nicht jedoch als sichere autonome Funktionsstörung gedeutet werden. Einzelne pathologische Messungen können durch die Variabilität der Parameter oder auch nicht bekannte und nicht systematische Störfaktoren zustande kommen. Als von autonomen Funktionsstörungen betroffene Patienten wurden folglich nur diejenigen Patienten, mit mindestens zwei pathologischen Untersuchungsergebnissen gewertet.

2.4 Pupillographie

2.4.1 Der Pupillograph

Zur Pupillographie wurde der Compact Integrated Pupillograph (CIP Firma AMTech, Weinheim) verwendet. Es handelt sich um ein präzises optisches Messgerät zur Aufzeichnung von Pupillen und Augenbewegungen. Dieses Gerät ist in der Lage, Pupillendurchmesser über einen definierten Zeitraum mit einer vorgegebenen Frequenz zu messen. Die zur Erfassung der Iris notwendige Beleuchtung erfolgt dabei mittels Infrarotdioden der Wellenlänge 880 nm, deren Licht das Auge nicht wahrnehmen kann. Die Messung des Pupillendurchmessers erfolgt bei diesem Verfahren über die Erkennung eines deutlichen Kontrastunterschiedes des reflektierten Infrarotlichtes (Rand Iris/Pupille). Zur Erfassung und Sicherung der Daten wurde außerdem die Software „LOOK!“ verwendet.

2.4.2 Durchführung der Pupillographie

Die Pupillographie wurde im Anschluss an die Autonome Testung durchgeführt.

Der Patient bzw. Proband fixierte während den Messungen einen circa zwei Meter entfernten Punkt an der gegenüberliegenden Wand (siehe Versuchsaufbau). Einzige Lichtquelle im Raum war ein vom Patienten abgewandter Computerbildschirm, über den die Software „LOOK!“ bedient wurde. Alle Messungen erfolgten bei gleichen Lichtverhältnissen, der Patient hatte dabei nie die Möglichkeit direkt in die Lichtquelle (PC-Bildschirm) zu schauen. Der Proband durfte bei der Untersuchung keine Kontaktlinsen tragen, eine eventuell vorhandene Brille wurde vor der Messung abgenommen. Vor der jeweils ersten Messung erfolgte eine Adaptionsphase an die Dunkelheit von zehn Minuten. Zwischen den jeweiligen Messungen erfolgte dann ebenso jeweils eine Pause von zwei Minuten, beziehungsweise bis die Pupille wieder zu ihrer ungefähren Ausgangsgröße zurückgekehrt war.

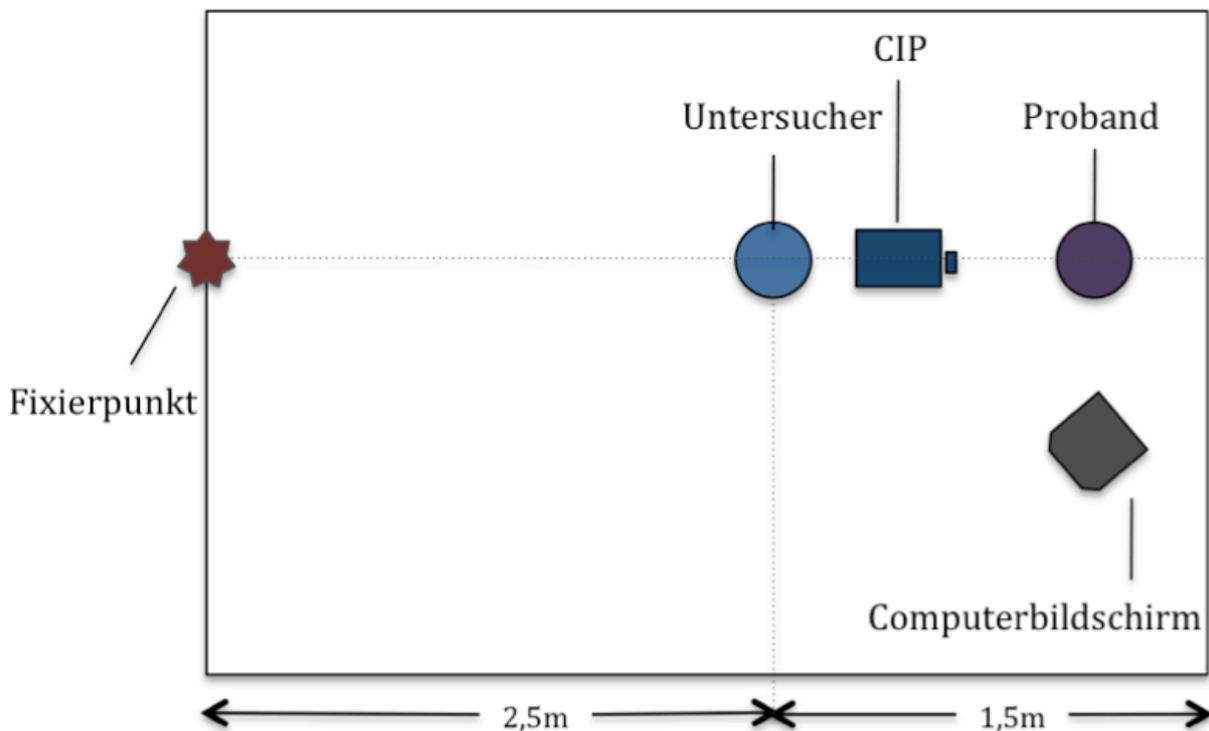


Abb.2: Versuchsaufbau der Pupillographie

2.4.3 Der Lichtreflex

In dieser Arbeit wurde die Lichtreaktion der Pupille analysiert, hierfür wurde der Modus PLR (Pupillenlichtreflex) gewählt. Es erfolgte die Messung der Pupillenreaktion auf einen Lichtreiz von 200ms Dauer bei einer Stärke von 5882 cd/m^2 . Die Messung dauerte jeweils 2 Sekunden, pro Patient wurden im Durchschnitt 5 artefaktfreie Messungen durchgeführt. Die Messungen wurden jeweils graphisch vom Gerät aufgezeichnet. Die zur Auswertung benützten Zielparameter wurden daraufhin vom Programm „LOOK!“ aus dem graphischen Median dieser Messungen erfasst.

Es wurden hierbei die folgenden Parameter erfasst:

- **Latenz:** Zeit vom Stimulusbeginn (t_0) bis zum Beginn der Pupillenreaktion in Millisekunden. (Es kann immer von einer Latenzzeit von $> 200\text{ms}$ ausgegangen werden.)
- **Reaktionsdauer:** Zeit vom Reaktionsbeginn bis zum Erreichen des minimalen Durchmessers in Millisekunden
- **Amplitude (A):** maximale Änderung des Pupillendurchmessers in Millimetern
- **Anfangsamplitude (A1):** Durchmesser der Pupille in den ersten 200ms der Messung in Millimeter (Es kann von einer minimalen Latenzzeit von 200ms ausgegangen werden.)
- **relative Amplitude (Arel):** Anfangsamplitude/ Amplitude, in %
- **V-Kontraktion:** Geschwindigkeit der Pupillenkontraktion in mm/s
- **V-Dilatation 1:** Geschwindigkeit der Pupillendilatation zu Beginn der Dilatationsphase in mm/s (Schnelle Phase)
- **V-Dilatation 2:** Geschwindigkeit der Pupillendilatation am Ende der Dilatationsphase in mm/s (Langsame Phase)

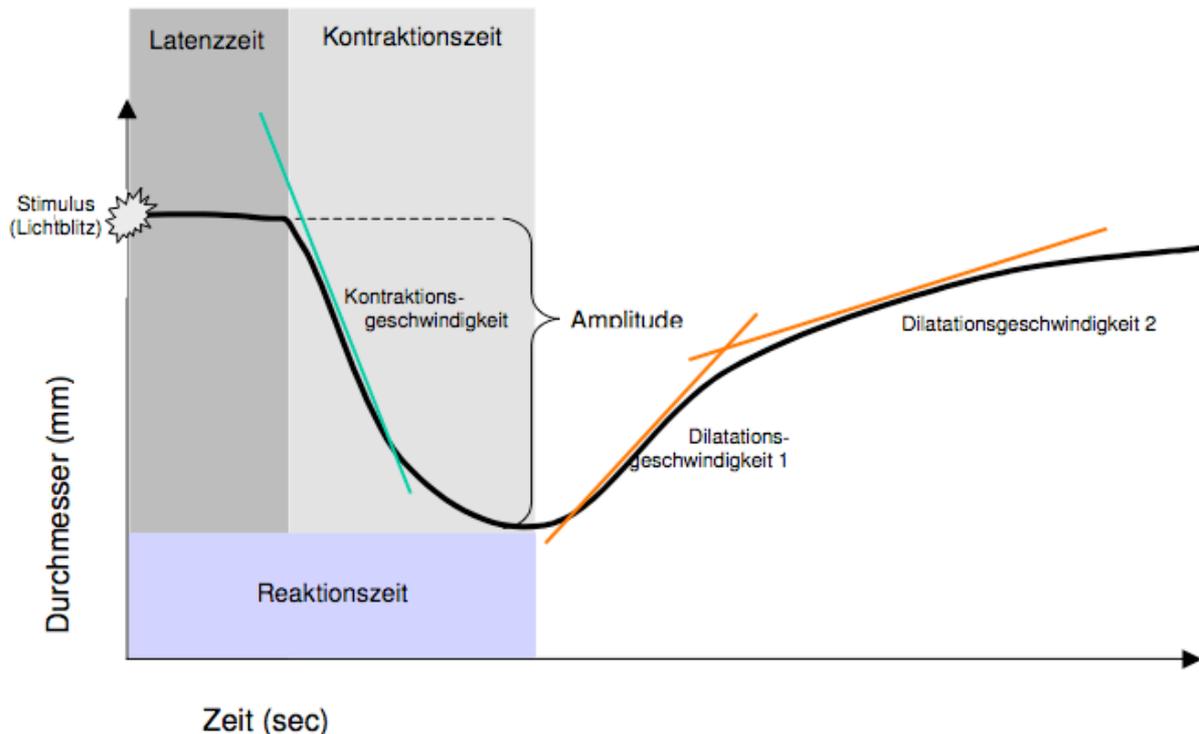


Abb.3: Schematische Darstellung des Pupillenlichtreflex

2.4.4 Statistische Auswertung der Pupillographie

Es wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) zwischen der SAOA-, MSA- und Kontrollgruppe, bezüglich der Parameter **A1**, **Amp**, **Arel**, **Vk**, **Vdil1**, und **Vdil2**, durchgeführt. Als signifikant wurden Werte von $p^* < 0,05$ angesehen. Ergab sich in diesem Test eine Signifikanz, wurde darüber hinaus eine Post-hoc-Mittelwertanalyse mittels Tuckey-Kramer HSD (Honestly significant difference) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen Mittelwertvergleich zwischen allen Gruppen, der anhand der Mittelwertdifferenz eine Signifikanz ermittelt. Die Signifikanz wurde jeweils auf dem Alphalevel $p^* < 0,05$, $p^{**} < 0,01$ und $p^{***} < 0,001$ überprüft. Außerdem wurden in einer weiteren Varianzanalyse auf Unterschiede im PLR zwischen MSA-Patienten und SAOA-Patienten mit und ohne autonomer Dysfunktion getestet. Als Parameter der sympathischen Funktion wurden Anfangsamplitude (**A1**), schnelle (**Vdil1**) und langsame (**Vdil2**) Redilatation bestimmt. Die parasympathischen Parameter waren die Konstriktionsgeschwindigkeit (**Vk**) und die relative Amplitude (**Arel**).

2.5 Sonstige verwendete Patientendaten

Es wurde außerdem das Patientenalter, die Krankheitsdauer sowie das Krankheitsstadium erfasst. Das Krankheitsstadium wurde in die Stadien 1 bis 4 eingeteilt. Im Stadium 1 ist freies Gehen noch möglich, Patienten im Stadium 2 sind auf eine Gehhilfe angewiesen, Stadium 3 bedeutet Rollstuhlpflichtigkeit, Stadium 4 Tod (Klockgether et al., 1998).

3 Ergebnisse

3.1. Patientenbefragung

3.1.1 Auswertung des Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS)

a) Auftreten vegetativer Funktionsstörungen bei SAOA-Patienten

Die Composite Autonomic Symptom Scale wurde eingesetzt um eine Beteiligung des autonomen Nervensystems bei einem Patientenpool von 51 SAOA-Patienten zu untersuchen (n=51). Die Symptome wurden von den Patienten subjektiv beurteilt. Die Auswertung ergab, dass 22 der 51 befragten Patienten einen Punktwert über dem Cut-Off-Wert von 32,5 erreichten. Demnach traten bei 44 % der befragten SAOA-Patienten autonome Funktionsstörungen auf. Der Fragebogen eines Patienten war wegen Unvollständigkeit nicht auswertbar. Es ergibt sich die folgende Verteilung (siehe Abbildung 4) mit einem Mittelwert von 31,19 und einer Standardabweichung von 24,65.

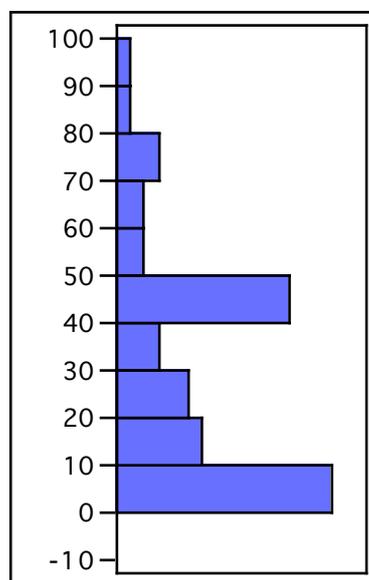


Abb.4: Verteilungsanalyse der COMPASS Punktwerte

x= Menge der Befragten, die diese Punktwerte erzielten, y= erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen

b) Zusammenhang von COMPASS mit Patientenalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium

Symptome wie Müdigkeit, erektile Dysfunktion oder Inkontinenz können im höherem Alter auch ohne pathologische Veränderungen des vegetativen Systems vermehrt auftreten und leicht als autonome Funktionsstörungen fehlgedeutet werden. Im Hinblick darauf wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des erreichten COMPASS-Scores und dem Patientenalter besteht.

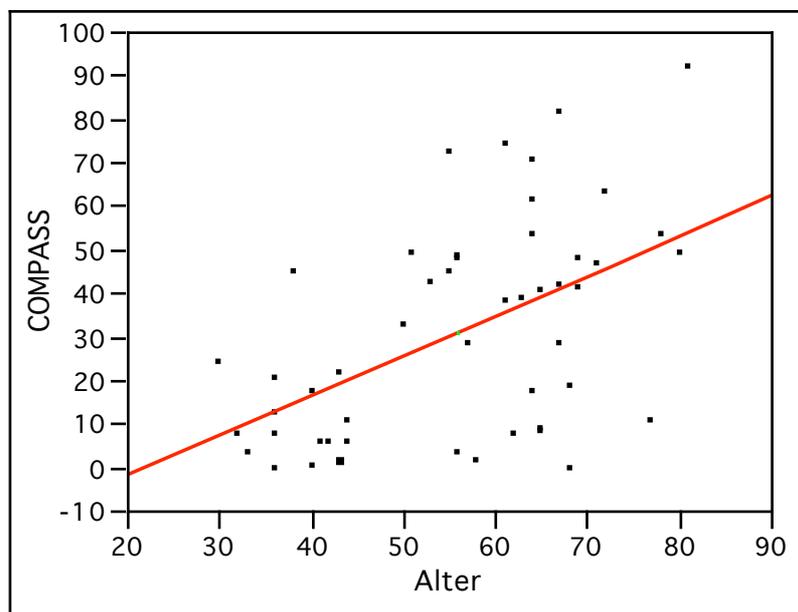


Abb.5: *Lineare Regression von COMPASS nach Patientenalter mit dem Korrelationskoeffizienten $r= 0,52$ ($p < 0,0001$)*

$x=$ Patientenalter in Jahren, $y=$ erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen

Abbildung 5 zeigt eine positive Korrelation zwischen den Parametern Patientenalter und COMPASS-Score mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= 0,52$ und einer Signifikanz von $p < 0,0001$. Demnach kommt es mit zunehmendem Alter signifikant häufiger zu autonomen Funktionsstörungen.

Es wurde weiterhin untersucht, ob ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens vegetativer Symptomen zwischen den Krankheitsstadien 1, 2 und 3 besteht.

Hierzu wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt, welche mit $p=0,0041$ einen signifikanten Unterschied ergab (Abb.6). Anschließend wurde zwischen allen Gruppen ein Mittelwertvergleich mittels Post-hoc-Tuckey HSD durchgeführt .

Dieser ergibt auf einem Signifikanzniveau von $p^{***}<0,001$ einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3.

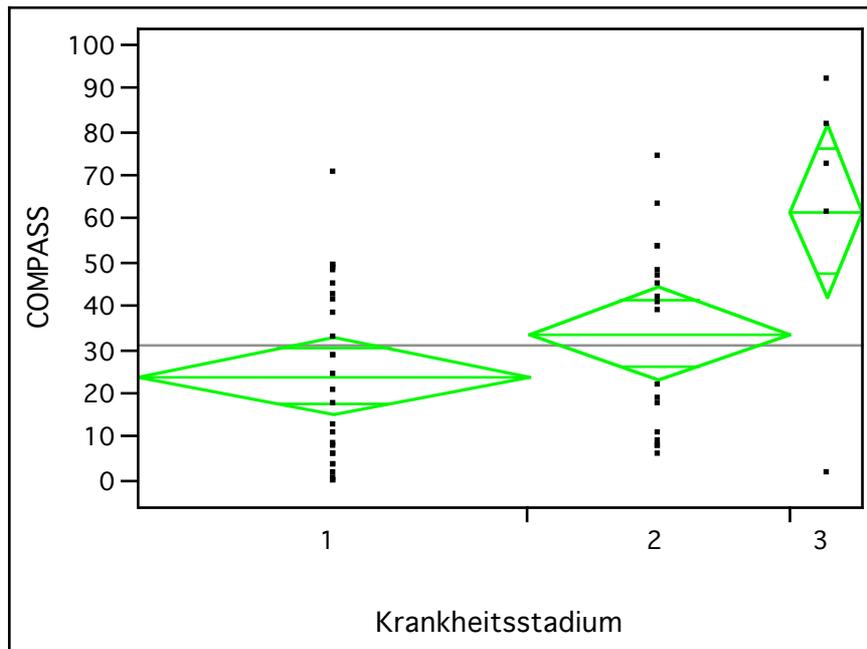


Abb.6: Einfaktorielle Varianzanalyse von COMPASS nach Krankheitsstadium mit 95 % Konfidenzintervallen

$x = \text{Krankheitsstadium}$, $y = \text{erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen}$

Patienten im Krankheitsstadium 1 erreichten im Mittel einen Score von 23,9 mit einer Standardabweichung von $\pm 20,22$. Bereits auf eine Gehhilfe angewiesene Patienten im Stadium 2 erreichten durchschnittlich einen Score von $33,61 \pm 21,51$ und rollstuhlpflichtige Patienten im Stadium 3 einen Wert, der im Mittel bei $61,79 \pm 35,59$ lag. Vor allem rollstuhlpflichtige Patienten im Krankheitsstadium Stadium 3 leiden folglich signifikant häufiger an vegetativen Symptomen als Patienten der Gruppe 1, welche noch frei oder mit Gehhilfe gehen können.

Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen vegetativen Funktionsstörungen und Krankheitsdauer untersucht (Abbildung 7)

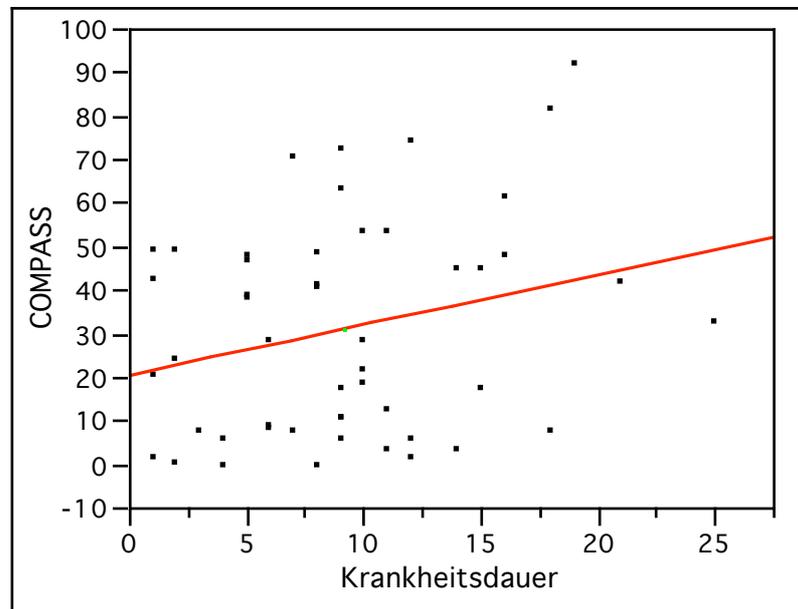


Abb.7: Lineare Regression von COMPASS nach Krankheitsdauer mit dem Korrelationskoeffizienten $r= 0,25$ ($p= 0,069$, nicht signifikant)

$x=$ Krankheitsdauer in Jahren, $y=$ erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen

Hier zeigte sich tendenziell eine positive Korrelation ($r= 0,25$) der beiden Faktoren, wobei ein Signifikanzlevel mit $p=0,069$ knapp verfehlt wurde.

3.1.2 Auswertung des Fragebogen EuroQol (EQ-5D)

a) Beurteilung der Lebensqualität von SAOA-Patienten anhand der fünf Dimensionen des EQ-5D.

Im ersten Teil des EQ-5D wurde die allgemeine Lebensqualität mittels 5 verschiedener Dimensionen erfragt. Die Auswertung dieser Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) ergab die folgenden Ergebnisse:

Zur Mobilität gaben 8 Patienten (16 %) an, sie haben keine Probleme zu gehen, 41 haben einige Probleme (80 %) und 2 haben erhebliche Probleme (4 %). Dies entspricht der folgenden prozentualen Verteilung (Abbildung 8).

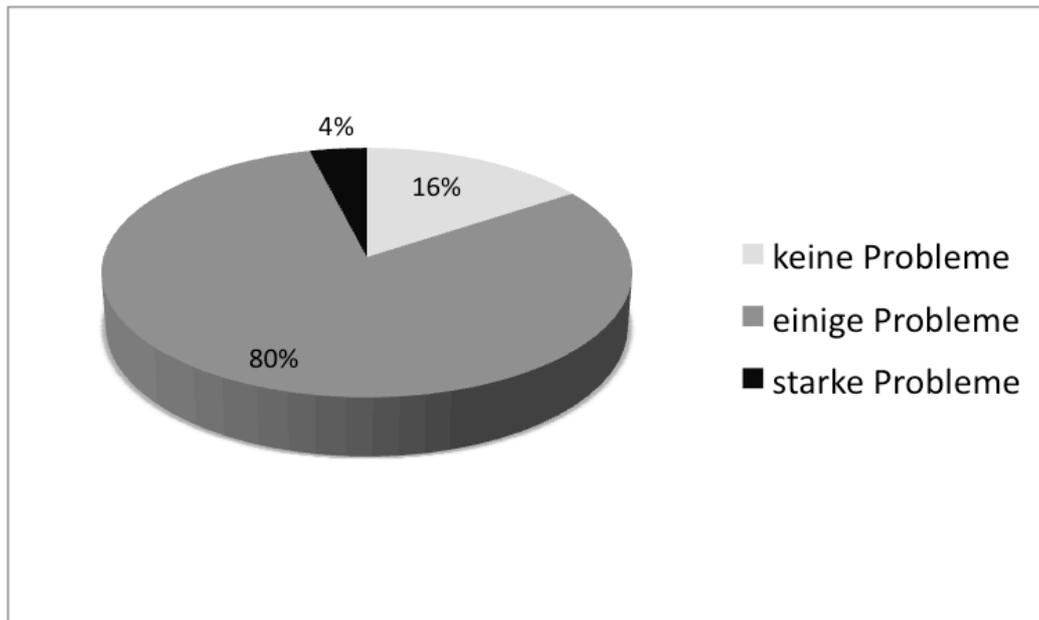


Abb.8: *Patienten mit Mobilitätseinschränkung in Prozent*

Folglich sind 84 % aller Patienten durch die Gang- und Standataxie bedingte Mobilitätseinschränkung in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt.

Bezüglich der Selbstversorgung gaben 32 Patienten (63 %) an, dass sie keine Probleme haben sich selbst zu versorgen. 14 Patienten (27 %) haben einige Erschwernisse, und 5 Patienten (10 %) gaben an, dass sie erhebliche Probleme haben (Abbildung 9).

Immerhin fast zwei Drittel der befragten Ataxiepatienten können sich also ohne Schwierigkeiten selbst versorgen.

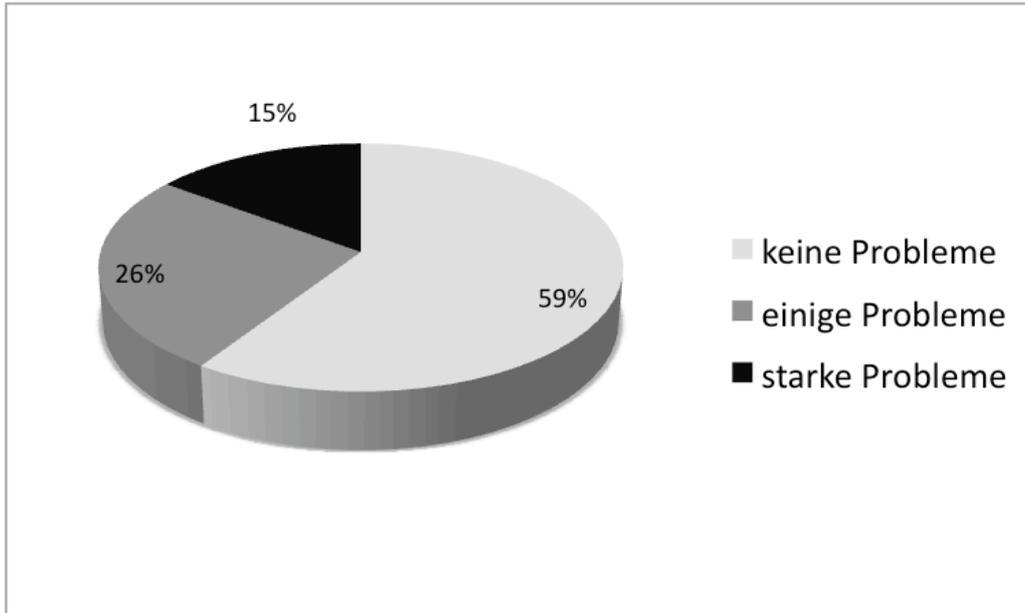


Abb.9: *Patienten mit Problemen bei der Selbstversorgung in Prozent*

Des Weiteren haben 16 der 51 befragten Patienten (31 %) keine Probleme bei der Bewältigung allgemeiner Tätigkeiten wie zum Beispiel Arbeit, Studium und Hausarbeit. 25 Patienten (49 %) gaben an, sie haben einige Probleme, und 10 Patienten (20 %) haben starke Schwierigkeiten diesen Tätigkeiten nach zu gehen (Abbildung 10).

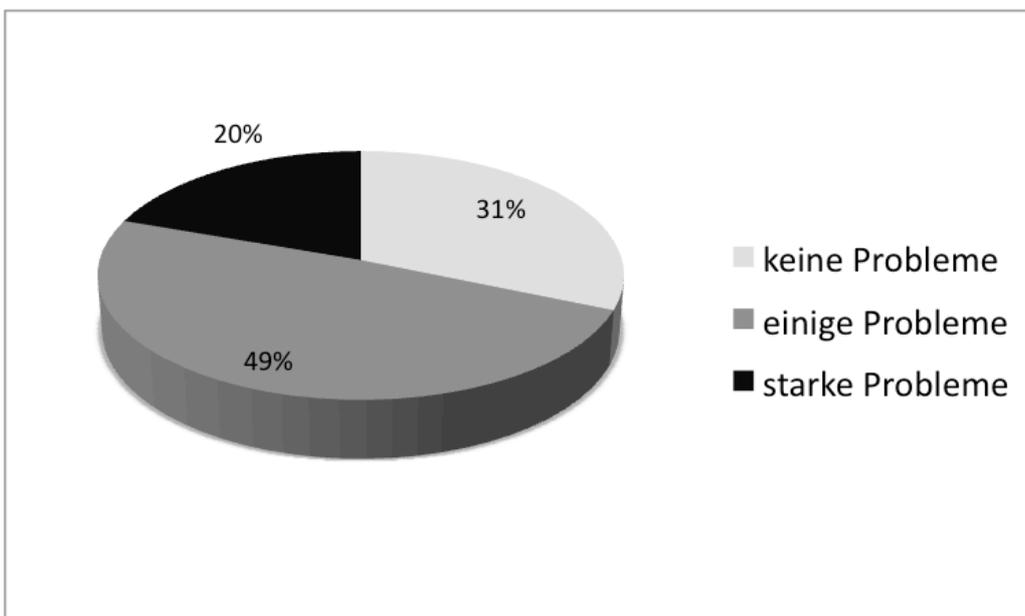


Abb.10: *Patienten mit Problemen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen in Prozent*

69 % aller Ataxiepatienten können demnach allgemeinen Tätigkeiten nur eingeschränkt nachgehen.

Für den Bereich Schmerzen/körperliche Beschwerden gaben 20 Patienten (39 %) an keine Probleme mit Schmerzen zu haben. 20 Patienten (39 %) haben einige durch Schmerzen verursachte Probleme und 11 Patienten (22 %) starke Probleme (Abbildung 11).

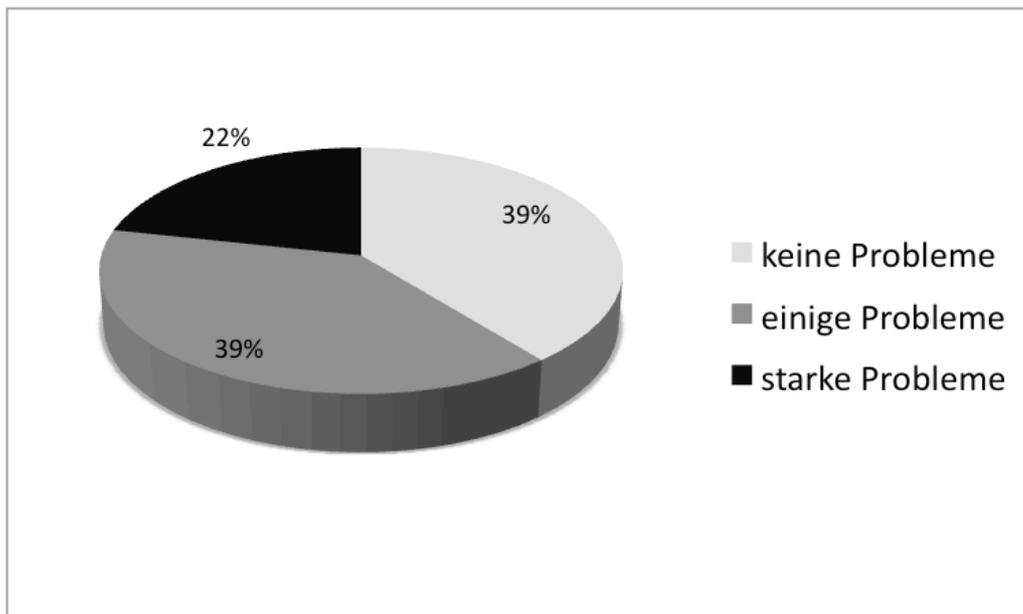


Abb.11: *Patienten mit Schmerzen/körperliche Beschwerden in Prozent*

Demzufolge haben 61 % der befragten Patienten eine durch Schmerzen verringerte Lebensqualität. Fast jeder vierte Patient ist durch Schmerzen sogar stark beeinträchtigt.

Außerdem gaben, wie Abbildung 12 zeigt, 24 der 51 befragten Patienten an (47 %), keine Probleme mit Angst oder Niedergeschlagenheit zu haben. 20 Patienten (39 %) haben einige Probleme und 7 Patienten (14 %) starke, durch Angst und Niedergeschlagenheit, verursachte Probleme. Unsere Befragung zeigt somit, dass über die Hälfte der Ataxiepatienten unter Angst und Niedergeschlagenheit leiden.

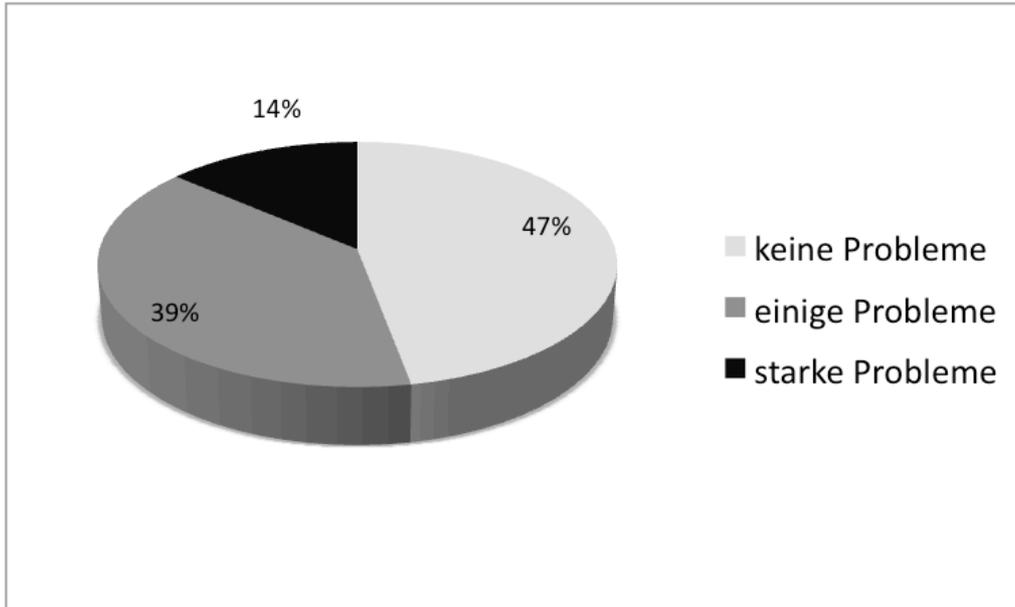


Abb.12: *Patienten mit durch Angst und Niedergeschlagenheit verursachten Problemen in Prozent*

Zusammengefasst, wird die Lebensqualität der meisten SAOA-Patienten durch Mobilitätseinschränkung verringert. Über die Hälfte aller Patienten leiden außerdem unter Schmerzen und Depressionen und können allgemeinen Tätigkeiten nur noch eingeschränkt nachgehen. Die Selbstversorgung ist jedoch zumindest bei zwei Dritteln der Patienten gewährleistet.

b) Lebensqualitätsbeurteilung durch den EQ-5D VAS

Mittels EQ5-D VAS schätzten die Patienten ihren eigenen Gesundheitszustand ein, wobei 100 % der bestmögliche Gesundheitszustand war. Zur Auswertung wurde eine Verteilungsanalyse durchgeführt. Im Mittel schätzten die Ataxiepatienten ihren Gesundheitszustand auf einem Niveau von 45,78 % ein. Die Standardabweichung beträgt 20,5. Die Verteilung entspricht Abbildung 13.

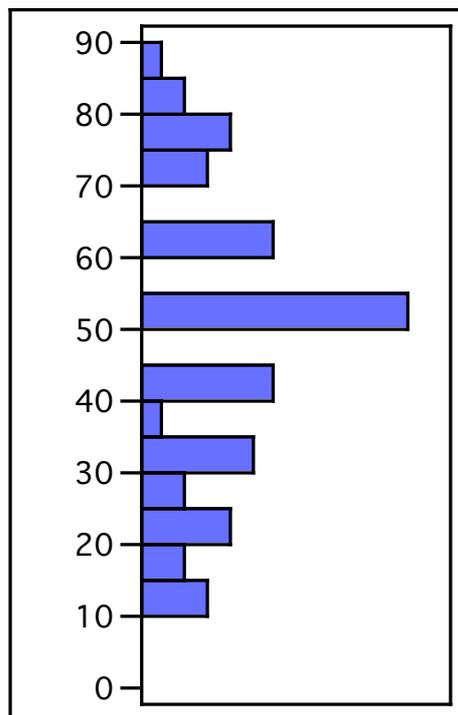


Abb.13: *Verteilungsanalyse des Gesundheitszustandes der SAOA-Patienten durch den EQ-5D VAS, x= Anzahl der Patienten die diesen Wert erreichten, y= momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen*

Die befragten Patienten empfinden also durchschnittlich eine durch Ihre Krankheit bedingte relevante Verschlechterung ihrer Gesundheit von über 50 %. Der Mittelwert lag bei 45,78 ±20,5.

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit autonome Funktionsstörungen die Lebensqualität beeinflussen. Es wurde eine Regressionsanalyse zwischen EQ-5D VAS und COMPASS durchgeführt (Abbildung 14). Die Graphik zeigt einen mit einem p-Wert von 0,0002 deutlichen Zusammenhang zwischen dem EQ5-D VAS und dem COMPASS-Score mit dem Korrelationskoeffizienten $r = - 0,50$. Folglich beeinträchtigen autonome Funktionsstörungen die Lebensqualität signifikant.

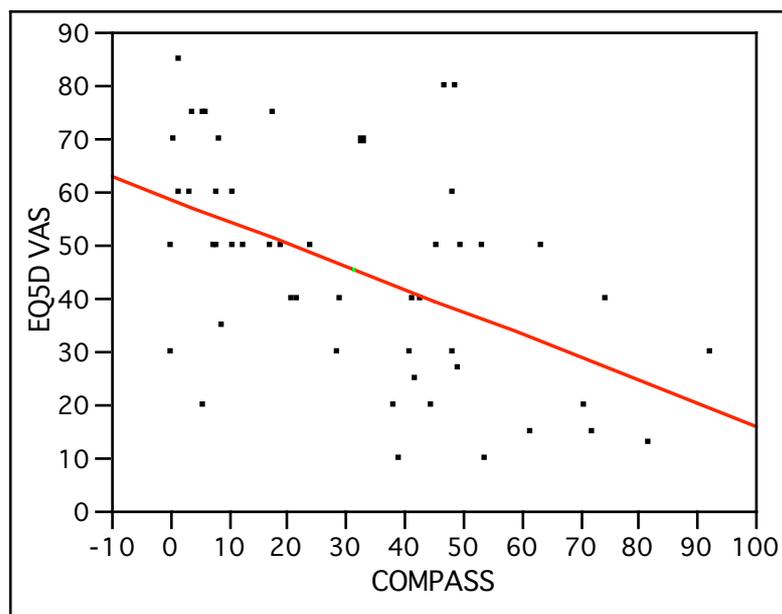


Abb.14: *Lineare Regression von EQ-5D VAS nach COMPASS mit dem Korrelationskoeffizienten $r = - 0,50$ ($p = 0,0002$)*

x = erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen, y = momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen

Darüber hinaus besteht, wie aus Abbildung 15 hervor geht, nach univariater Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0254$) zwischen den jeweiligen Krankheitsstadien im Hinblick auf die Einschätzung des eigenen Gesundheitszustandes im EQ-5D VAS. Patienten im Krankheitsstadium 1 schätzen ihren eigenen Gesundheitszustand durchschnittlich bei $51,5 \% \pm 20,08$ ein, Patienten im Krankheitsstadium 2 durchschnittlich bei $42,2 \% \pm 18,09$ und rollstuhlpflichtige Patienten im Krankheitsstadium 3 lediglich bei $26,6 \% \pm 19,88$. Folglich wird der subjektiv empfundene Gesundheitszustand durch das Krankheitsstadium maßgeblich negativ

beeinflusst. Der anschließende Post-hoc-Mittelwertvergleich zwischen allen Gruppen ergab, auf einem Signifikanzniveau von $p^* < 0,05$ einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3. Mit der Rollstuhlpflichtigkeit verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten somit nochmals deutlich.

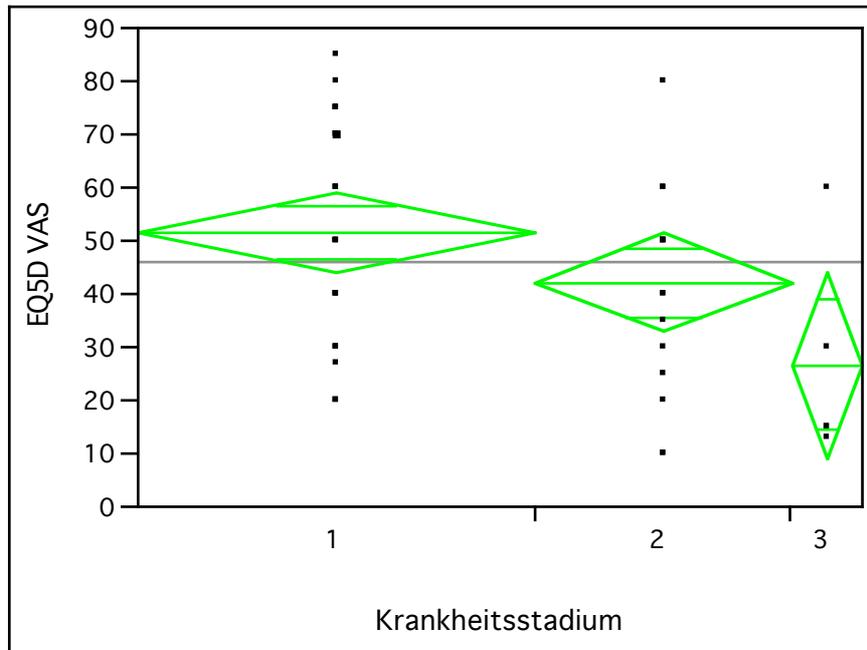


Abb.15: *Univariate Varianzanalyse von EQ-5D VAS nach Krankheitsstadium mit 95 % Konfidenzintervallen, x= Krankheitsstadium, y= momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen*

Eine weitere Regressionsanalyse zwischen EQ-5D VAS und Krankheitsdauer, Patientenalter und Krankheitsstadium ergab keinen Zusammenhang zwischen EQ-5D VAS und Krankheitsdauer sowie Patientenalter.

3.1.3 Auswertung des Beck Depression Inventory (BDI)

a) Prävalenz von leichten bis schweren Depressionen bei SAOA-Patienten

Die Auswertung des Beck Depression Inventory nach den in Kapitel 2 beschriebenen Kriterien ergab, dass von den 51 befragten Patienten insgesamt 27 und damit über die Hälfte aller Patienten (52,94 %) an einer Depression leiden. Von diesen wiederum sind 14 Personen (27 %) von einer leichten, 10 (20 %) von einer mittelgradigen und 3 (6 %) von einer schweren Depression betroffen. 24 Patienten (47 %) zeigen keine Anzeichen einer Depression (Abbildung 16).

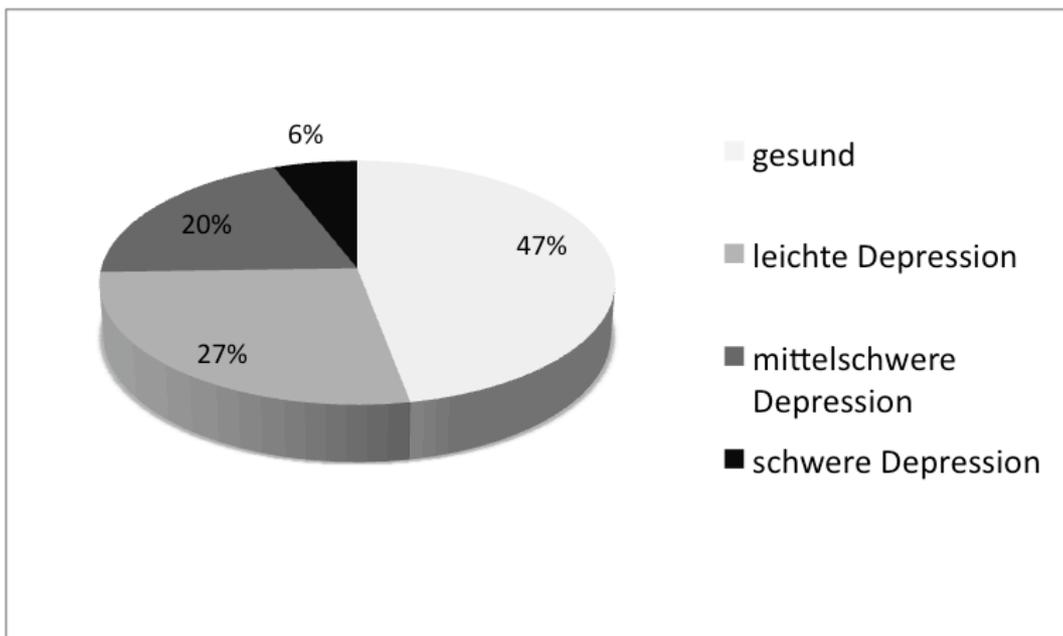


Abb.16: Von Depressionen betroffene Patienten in Prozent

b) Zusammenhang von Depressionen mit Patientenalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium

Es wurde eine Regressionsanalyse zwischen BDI-Score und Patientenalter durchgeführt. Sie ergibt eine signifikante positive Korrelation mit $p=0,048$ (Abbildung 17). Der Korrelationskoeffizient beträgt $r= 0,28$. Demnach treten Depressionen mit zunehmendem Patientenalter häufiger auf.

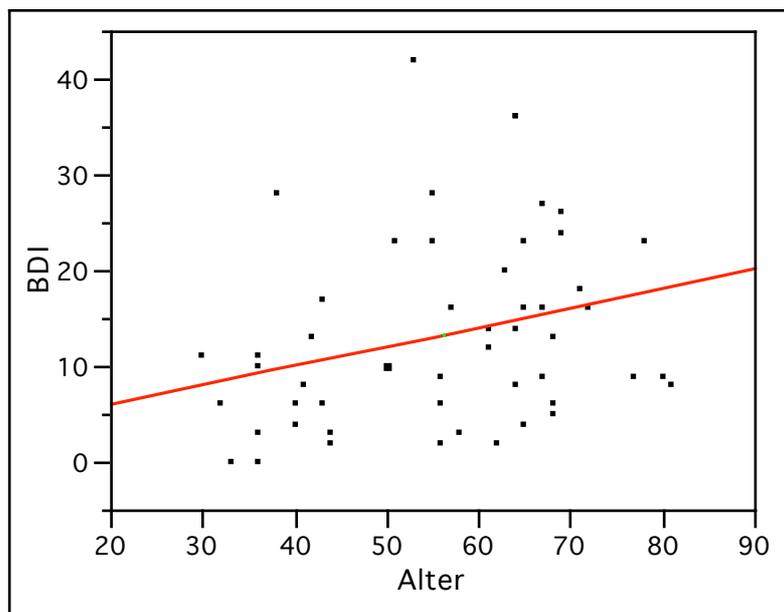


Abb.17: *Lineare Regression von BDI nach Patientenalter mit dem Korrelationskoeffizienten $r= 0,28$ ($p= 0,048$)*

$x=$ Patientenalter in Jahren, $y=$ erreichter Punktwert im BDI-Fragebogen

Ferner konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen erreichtem Punktwert im BDI und Krankheitsdauer sowie Krankheitsstadium festgestellt werden.

Demzufolge gibt es bei unserem Patientenkollektiv keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Depression und Dauer oder Schwere der Ataxieerkrankung.

c) Zusammenhang von Lebensqualität und Depressionen

Die Regressionsanalyse in Abbildung 18 zeigt einen hoch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,0001$) mit $r = -0,64$ zwischen dem Auftreten von Depressionen und der Verminderung der Lebensqualität (gemessen mit dem EQ5D VAS).

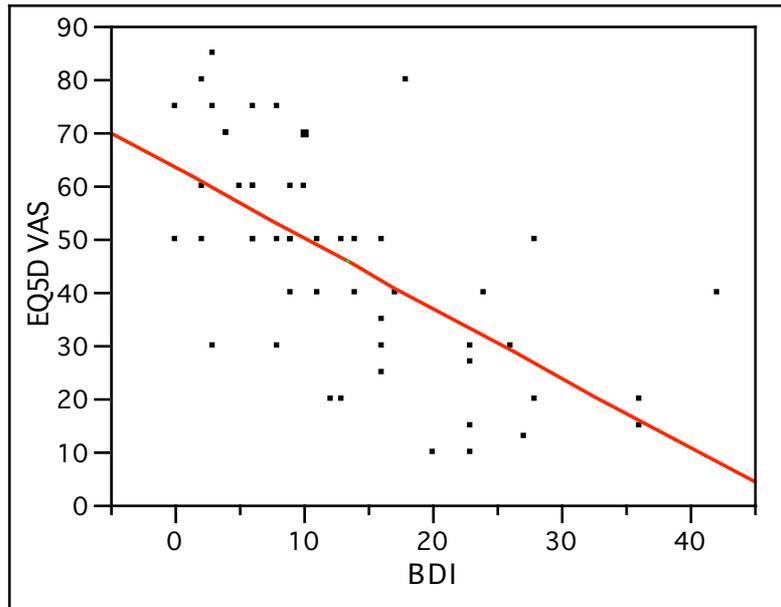


Abb.18: Lineare Regression von EQ-5D VAS nach BDI mit dem Korrelationskoeffizienten $r = -0,64$ ($p < 0,0001$)

$x =$ erreichter Punktwert im BDI-Fragebogen, $y =$ momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen

Bei genauerer Betrachtung der 5 Dimensionen als Einzelfaktoren zeigt sich, dass vor allem der Faktor „allgemeinen Tätigkeiten nachzugehen“ ($p < 0,0001$) und der Faktor „Angst/Niedergeschlagenheit“ ($p < 0,0001$) starken Einfluss auf die Höhe des BDI-Scores haben. Die Dimensionen „Schmerzen“ ($p = 0,0030$) und „Selbstversorgung“ ($p = 0,0035$) spielen ebenfalls eine wichtige Rolle wohingegen die „Mobilitätseinschränkung“ etwas weniger bedeutend ist ($p = 0,075$).

3.1.4 Auswertung des PSQI

a) Verminderte Schlafqualität bei SAOA-Patienten

Von den 51 Fragebögen, konnte einer wegen Unvollständigkeit nicht in die Auswertung mit eingeschlossen werden. Von den 50 auswertbaren Fragebögen geben, nach den in Kapitel 2 beschriebenen Kriterien, 27 Bögen Hinweis auf eine verminderte Schlafqualität. Dies entspricht einem Anteil von 54 %. 8 Patienten (16 %) erreichten einen Punktwert von über 10, was als manifeste Schlafstörung betrachtet wird (Abbildung 19). Folglich leiden über die Hälfte der befragten Patienten an einer verminderten Schlafqualität und fast jeder Fünfte an einer manifesten Schlafstörung.

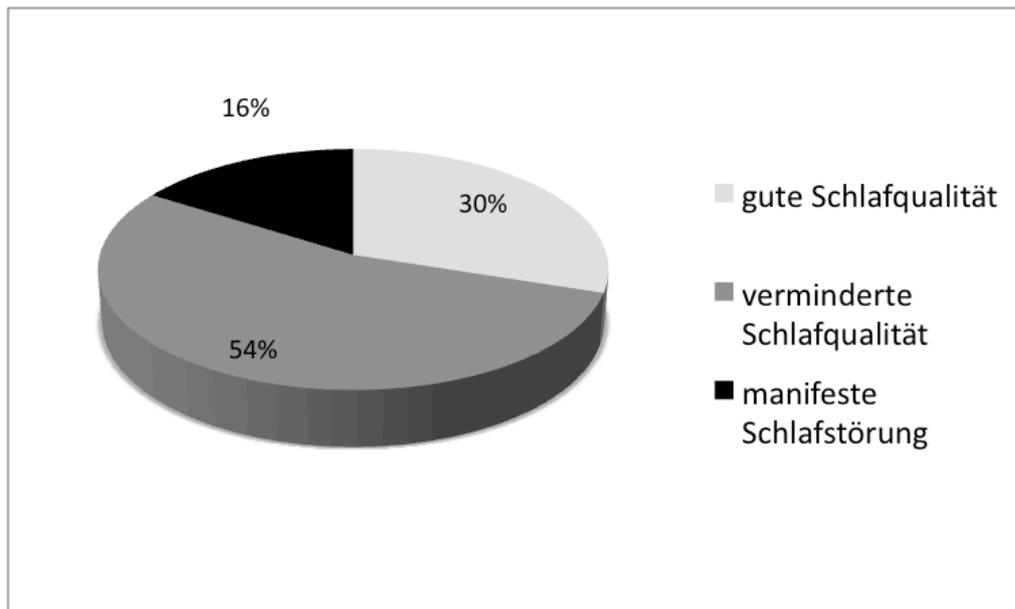


Abb.19: Von Schlafstörungen betroffene SAOA-Patienten in Prozent

b) Zusammenhang von Patientenalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium mit der Schlafqualität

Es ergibt sich, wie Abbildung 20 zeigt, nach der Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und der Schlafqualität ($p < 0,032$) und einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,30$. Die Schlafqualität der Patienten nimmt mit zunehmendem Alter ab.

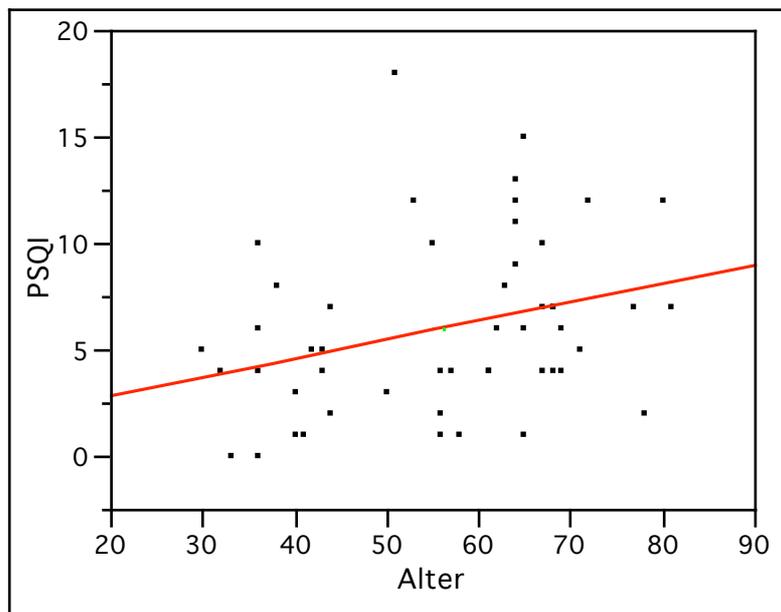


Abb.20: *Lineare Regression von PSQI nach Patientenalter mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,30$ ($p < 0,032$)*

$x =$ Patientenalter in Jahren, $y =$ erreichter Punktwert im PSQI-Fragebogen

Es besteht außerdem ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0451$) zwischen Schlafqualität und Krankheitsstadium (Abbildung 21). Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zeigen eine signifikant schlechtere Schlafqualität. Der Mittelwert der Gruppe 1 liegt bei $4,82 \pm 4,23$, der der Gruppe 2 bei $7,41 \pm 0,95$ und der Mittelwert der Gruppe 3 bei $8,4 \pm 1,75$. Anschließend wurde daraufhin bei erwiesener Signifikanz, zwischen allen Gruppen ein Mittelwertvergleich mittels Post-hoc-Tuckey HSD

durchgeführt welche auf einem Alphalevel von 0,5 keinen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen ergibt.

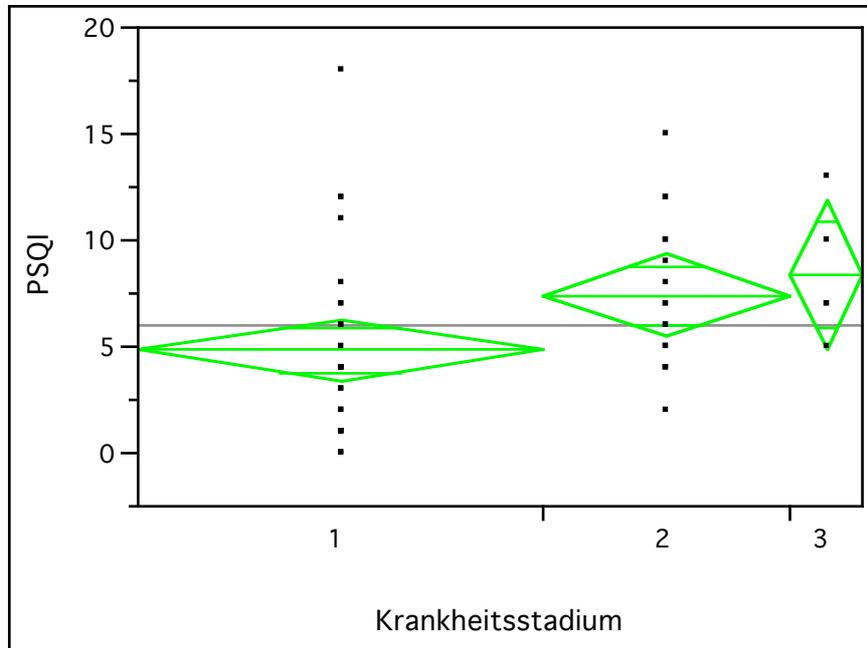


Abb.21: *Univariate Varianzanalyse von PSQI nach Krankheitsstadium mit 95 % Konfidenzintervallen*

x= Krankheitsstadium, y= erreichter Punktwert im PSQI-Fragebogen

Zwischen der Krankheitsdauer und der Schlafqualität hingegen besteht kein signifikanter Zusammenhang.

c) *Zusammenhang von Schlafqualität und Lebensqualität*

Die lineare Regressionsanalyse ergab eine signifikante ($p=0,0007$) negative Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten $r= - 0,46$ zwischen den Parametern Gesundheitszustand, beurteilt durch den EQ-5D VAS und der Schlafqualität. Abbildung 22 zeigt, wie eine schlechte Schlafqualität die Lebensqualität verringert.

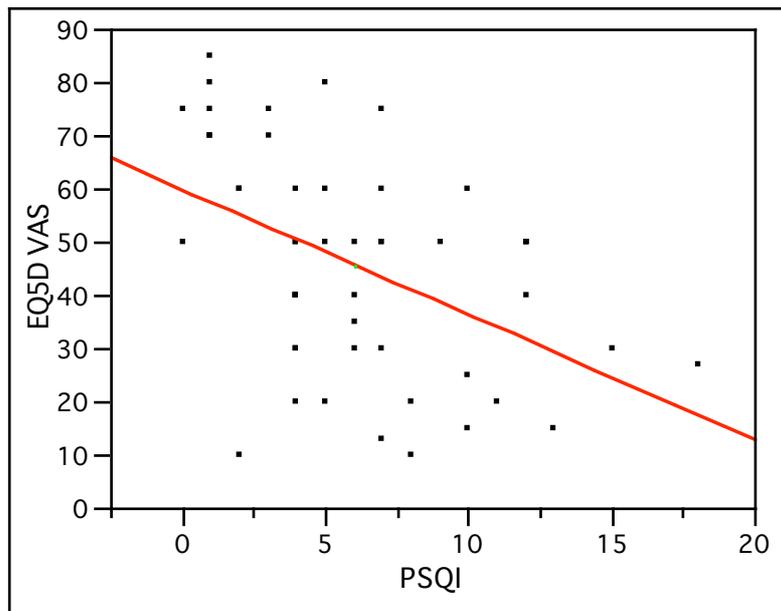


Abb.22: *Lineare Regression von EQ-5D VAS nach PSQI mit dem Korrelationskoeffizienten $r= - 0,46$ ($p= 0,0007$)*
 $x=$ erreichter Punktwert im PSQI-Fragebogen, $y=$ momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen

Werden die fünf Dimensionen wiederum einzeln betrachtet zeigt sich, dass vor allem der Faktor „Selbstversorgung“ ($p=0,0036$) Einfluss auf die Schlafqualität hat. Die Faktoren „allgemeinen Tätigkeiten nachkommen“ ($p=0,0216$) und „Angst/Niedergeschlagenheit“ ($p=0,030$) spielen außerdem eine Rolle, wohingegen die Faktoren „Mobilitätseinschränkung“ sowie „Schmerzen“ keinen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität der SAOA-Patienten haben.

3.1.5 Auswertung des ESS - Epworth Sleepiness Scale

Nach den in Kapitel 2 beschriebenen Kriterien leiden 13 der 51 befragten Patienten an vermehrter Tagesschläfrigkeit, dies entspricht etwa einem Viertel (25,49 %). Die Varianzanalyse ergibt einen prägnanten Zusammenhang zwischen vermehrter Tagesschläfrigkeit und dem Krankheitsstadium ($p=0,009$) (Abbildung 23) wobei Gruppe 1 im Mittel einen Punktwert von $6,54 \pm 3,95$, Gruppe 2 einen Mittelwert von $5,22 \pm 3,25$ und Gruppe 3 von $13,2 \pm 5,8$ erreicht. Die anschließende Post-hoc-Analyse ergab auf einem Signifikanzniveau von $p^{***}<0,001$ einen Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3. Folglich leiden vor allem Patienten in Krankheitsstadium 3 wesentlich stärker an Tagesschläfrigkeit als Patienten in Krankheitsstadium 1.

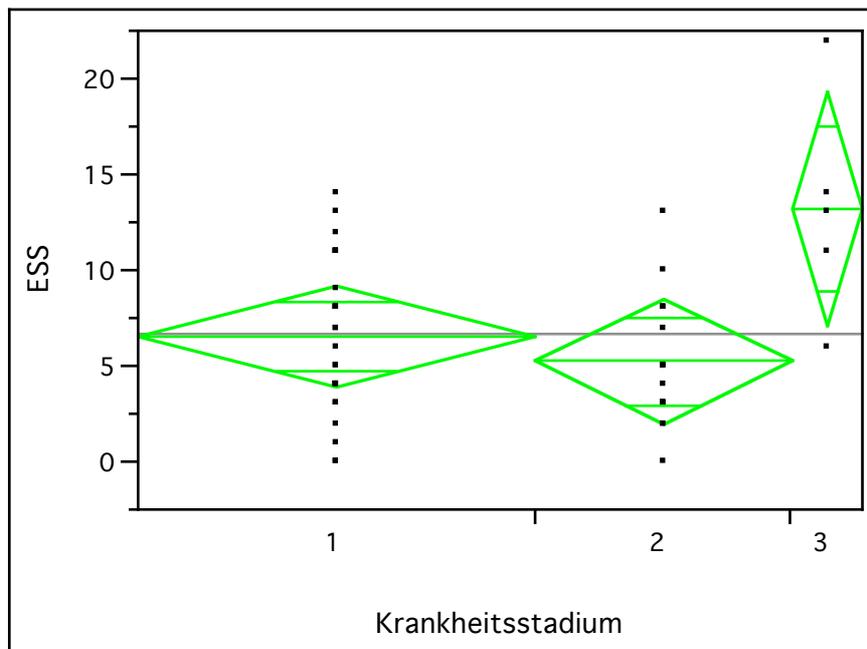


Abb.23: ANOVA von ESS nach Krankheitsstadium mit 95 % Konfidenzintervallen
x= Krankheitsstadium, y= erreichter Punktwert im ESS-Fragebogen

Zusätzlich konnte in weiteren Analysen weder ein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen vermehrt auftretender Tagesschläfrigkeit und Patientenalter sowie Krankheitsdauer gefunden werden. Tagesschläfrigkeit tritt also unabhängig von Alter

und Krankheitsdauer auf. Außerdem besteht nach Regressionsanalyse auch kein Zusammenhang zwischen vermehrter Tagesschläfrigkeit und der Lebensqualität

3.1.6 Auswertung der Ullanlinna Narkolepsieskala

Bei 5 der 51 SAOA Patienten konnte mittels der „Ullanlinna Narkolepsie Skala“ ein Narkolepsiesyndrom diagnostiziert werden, dies entspricht 9,80 % aller befragten Patienten.

3.1.7 Auswertung des FSS – The Fatigue Severity Scale

a) Prävalenz pathologischer Erschöpfung/Müdigkeit bei SAOA-Patienten

Von den 51 befragten Personen erreichten 29 (56,86 %) einen Punktescore $>3,7$ und erfüllten somit die Kriterien pathologischer Erschöpfung bzw. Müdigkeit. Im Mittel erreichten die Patienten einen Wert von 4,12, die Standardabweichung beträgt $\pm 1,78$. Die Verteilung ist wie folgt (Abbildung 24).

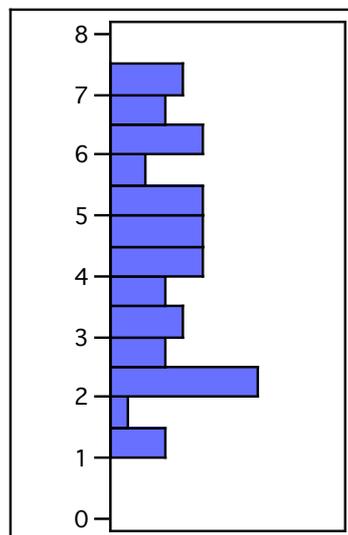


Abb.24: Verteilungsanalyse der Fatigue Severity Scale

x= Menge der Befragten die diese Punktwerte erzielten, y= erreichter Punktwert in der Fatigue Severity Scale

Folglich leiden über die Hälfte der von uns befragten Ataxiepatienten an pathologischer Erschöpfung und Müdigkeit.

b) Zusammenhang zwischen pathologischer Erschöpfung/Müdigkeit und Patientenalter, Krankheitsdauer sowie Krankheitsstadium

Mittels Regressionsanalysen wurde wiederum ein Zusammenhang zwischen FSS-Score und Patientenalter sowie Krankheitsstadium als auch Krankheitsdauer gesucht. Es ergibt sich jedoch zwischen den jeweiligen Parametern kein deutlicher Zusammenhang. Pathologische Müdigkeit tritt demzufolge bei Patienten mit sporadischer Ataxie unabhängig von Alter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium auf.

c) Zusammenhang zwischen pathologischer Erschöpfung/Müdigkeit und Lebensqualität

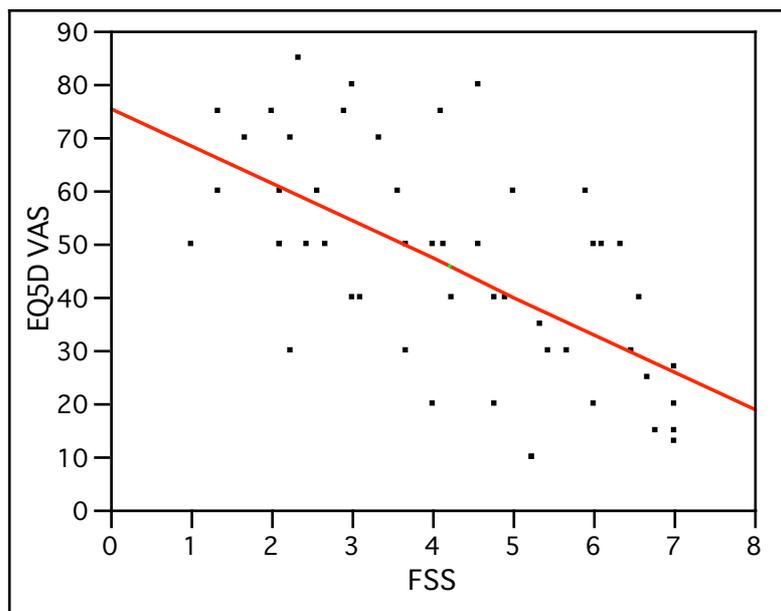


Abb.25: Lineare Regression von EQ5-D VAS nach FSS mit dem Korrelationskoeffizienten $r = -0,54$ ($p = 0,0002$)

$x =$ erreichter Punktwert in der Fatigue Severity Scale, $y =$ momentaner subjektiver Gesundheitszustand in Prozent des Bestmöglichen

Abbildung 25 zeigt die lineare Regression mit $r = -0,54$ von EQ-5D VAS nach Fatigue Severity Scale (FSS). Es besteht zwischen den beiden Parametern eine signifikante negative Korrelation mit einem p-Wert von $p = 0,0002$. Folglich beeinträchtigt pathologische Müdigkeit und Erschöpfung die Lebensqualität maßgeblich.

3.1.8 Auswertung der Fragebögen zu Restless-Legs-Syndrom und Verhaltensstörung im REM-Schlaf.

a) RLS – Restless-Legs-Syndrom

10 der 51 befragten SAOA Patienten erfüllen die Kriterien an einem Restless-Legs-Syndrom zu leiden. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 19,6 %. Demzufolge ist immerhin jeder fünfte Patient von einem RLS betroffen.

Darüber hinaus ergibt der T-test einen signifikanten Unterschied ($p = 0,0088$) zwischen Patienten mit und ohne Restless-Legs-Syndrom bezüglich deren Gesundheitszustand (Abbildung 26). Patienten mit RLS schätzten ihren Gesundheitszustand im Mittel auf $32,5 \pm 18,2$ und Patienten ohne RLS auf $49,87 \pm 19,58$. Ein bestehendes RLS trägt, wie aus Abbildung 26 hervor geht unverkennbar zur Minderung der Lebensqualität bei.

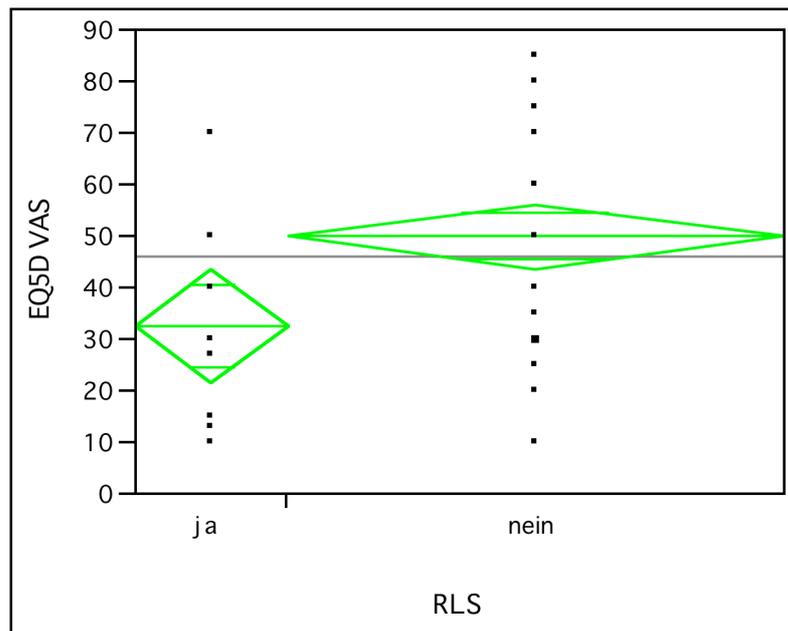


Abb.26: T-test von EQ5-D VAS nach Restless-Legs-Syndrom (RLS) mit 95 %
Konfidenzintervallen

x = Patienten die an einem RLS leiden, *y* = momentaner subjektiver Gesundheitszustand
in Prozent des Bestmöglichen

b) Verhaltensstörung im REM-Schlaf

25 der 51 befragten Patienten beantworteten die Frage: „Bewegen Sie sich im Traum so als ob Sie Ihre Träume ausleben würden?“ mit „Ja“. 5 von ihnen beantworteten ebenfalls die Frage: „Haben Sie Ihren Partner im Schlaf bereits verletzt?“ mit „Ja“. Dies entspricht, nach den in Kapitel 2 festgesetzten Kriterien, dem Hinweis auf eine Verhaltensstörung *im REM-Schlaf*. Es scheint also bei 49 % der Patienten ein „unruhiges“ Schlafverhalten zu bestehen. Zur genaueren Beurteilung des Auftretens einer Verhaltensstörung *im REM-Schlaf* bei SAOA-Patienten müsste jedoch eine umfassendere Analyse erfolgen.

3.2 Autonome Funktionsdiagnostik

3.2.1 Autonome Funktionsstörungen bei SAOA-Patienten

Die Autonome Funktionsdiagnostik wurde durchgeführt, um die Beteiligung des autonomen Nervensystems bei SAOA-Patienten anhand einer objektivierbaren Untersuchung zu diagnostizieren. Es wurden insgesamt 28 Patienten mittels autonomer Funktionsdiagnostik untersucht. Davon zeigten 6 Patienten ein pathologisches Untersuchungsergebnis in einem der 5 durchgeführten Tests (siehe Kapitel 2.3.2, Standardtests der autonomen Funktionsdiagnostik), und bei weiteren 6 Patienten waren mindestens zwei Untersuchungsergebnisse pathologisch. Die restlichen 16 Patienten zeigten ein physiologisches Ergebnis (Abbildung 27).

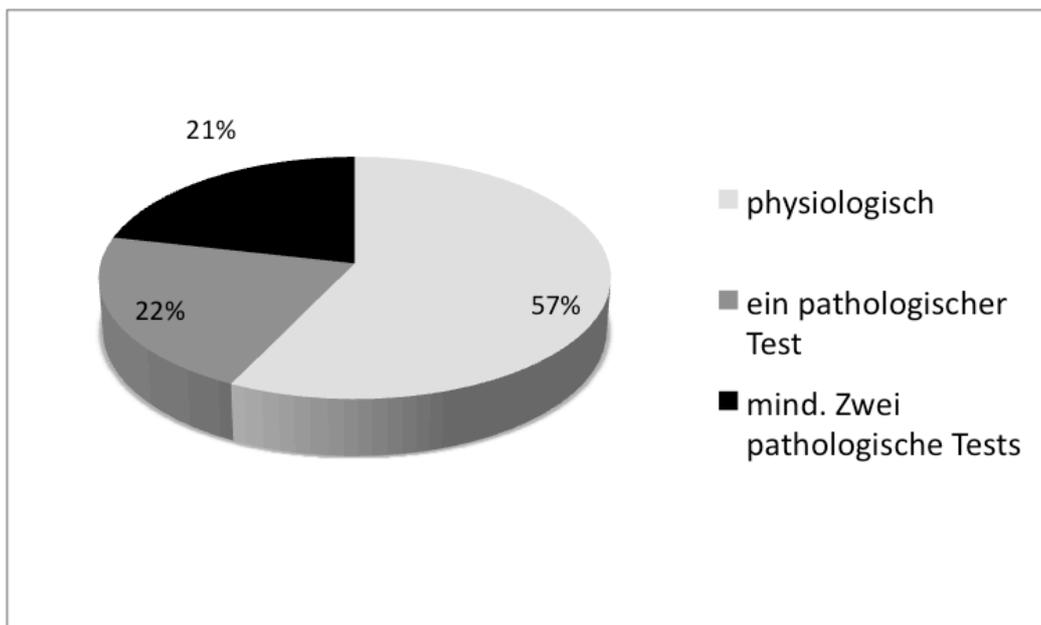


Abb.27: *Patienten mit pathologischen Untersuchungsergebnissen in der autonomen Funktionsdiagnostik in Prozent*

Nach den in Kapitel 2 festgelegten Kriterien haben somit 21,5 % der untersuchten Patienten eine manifeste Funktionsstörung des vegetativen Nervensystems und bei weiteren 22 % besteht ein Verdacht darauf.

3.2.2 Zusammenhang zwischen autonomen Funktionsstörungen in der Funktionsdiagnostik und Composite Autonomic Symptom Scale – COMPASS

Alle 6 Patienten, die in der autonomen Funktionsdiagnostik mindestens 2 pathologische Untersuchungsergebnisse zeigten, und damit die Kriterien für eine manifeste autonome Funktionsstörung erfüllen, erreichten auch im COMPASS einen Score oberhalb des Cut-off-Werts (32,5). Der T-test ergibt darüber hinaus einen signifikanten Unterschied ($p=0,034$) zwischen Patienten mit mindestens zwei pathologischen Untersuchungsergebnissen und Patienten mit weniger als zwei pathologischen Untersuchungen bezüglich des jeweilig erreichten COMPASS-Punktwertes. Abbildung 28 zeigt, dass Patienten mit manifester autonomer Dysfunktion einen deutlich höheren COMPASS-Score, im Mittel liegt er bei diesen 6 Patienten bei $44,16 \pm 9,62$, erreichen als Patienten mit normaler vegetativer Funktion. Sie erreichen im Mittel einen Score von $20,34 \pm 24,85$. Die Untersuchungsergebnisse stimmen demnach mit den Ergebnissen des COMPASS in ihrer Aussage überein.

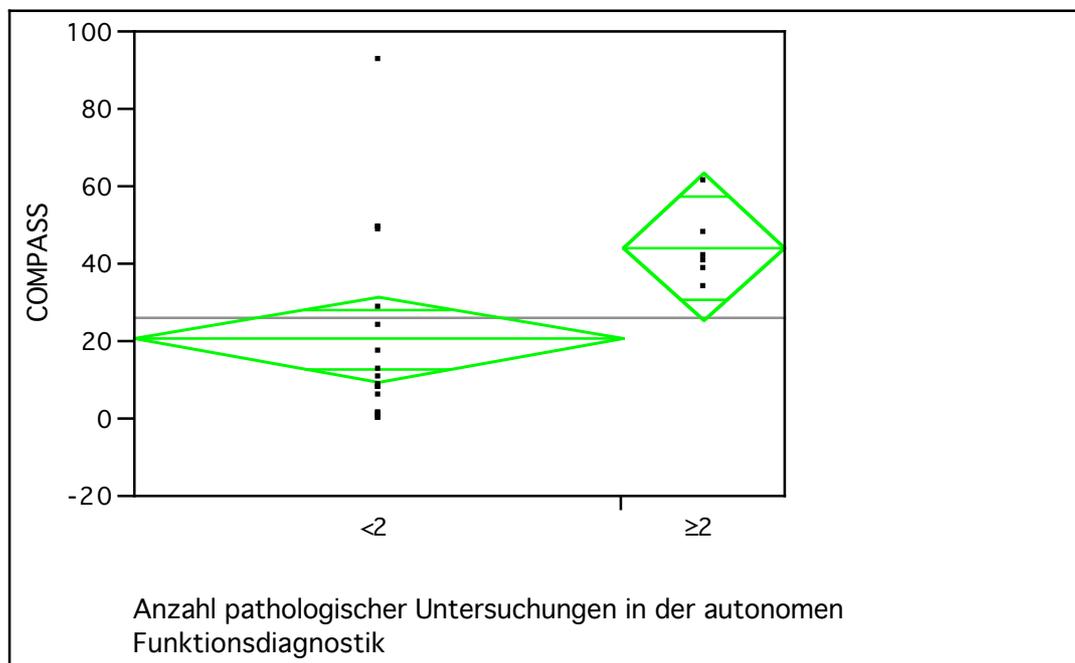


Abb.28: T-test von COMPASS nach autonomer Funktionsdiagnostik mit 95 %
Konfidenzintervallen

x = Patienten unterteilt in zwei Gruppen nach Anzahl der pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik, y = erreichter Punktwert im COMPASS-Fragebogen

3.2.3 Zusammenhang zwischen autonomer Funktionsstörung und Krankheitsdauer, Krankheitsstadium sowie Patientenalter.

Aus Abbildung 29 geht hervor, dass nach T-test bei unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0239$) zwischen dem Auftreten autonomer Funktionsstörungen und der Krankheitsdauer besteht. Die Patienten mit autonomen Störungen haben im Mittel eine Krankheitsdauer von $12,83 \pm 5,9$ Jahren. Patienten ohne vegetative Störungen eine Krankheitsdauer von durchschnittlich $6,7 \pm 5,3$ Jahren. Demnach wird das Auftreten autonomer Funktionsstörungen mit zunehmender Krankheitsdauer wahrscheinlicher.

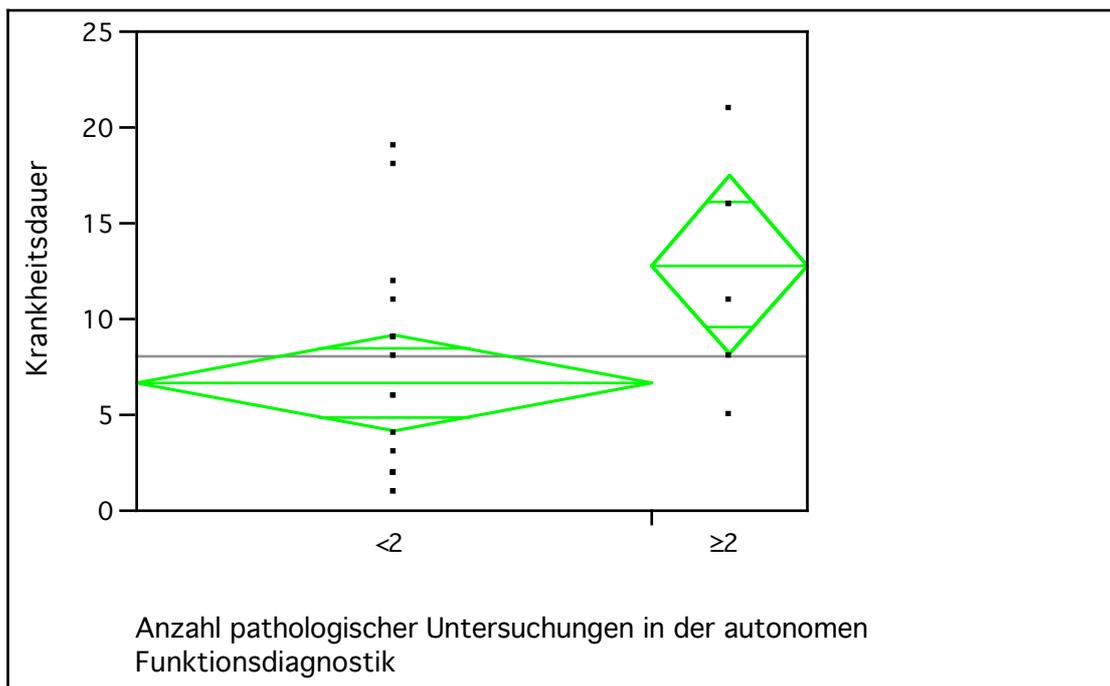


Abb.29: T-test von Krankheitsdauer nach pathologische autonome Funktionsdiagnostik mit 95 % Konfidenzintervallen

x = Patienten unterteilt in zwei Gruppen nach Anzahl der pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik, y = Krankheitsdauer in Jahren

Wie in Abbildung 30 deutlich wird, besteht des Weiteren ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten vegetativer Dysfunktion und dem Krankheitsstadium. Die durchgeführte Varianzanalyse ergibt mit einer Signifikanz von $p=0,0332$, dass Patienten in fortgeschritteneren Krankheitsstadien vermehrt an autonomen Funktionsstörungen leiden. Diejenigen Patienten mit autonomer Dysfunktion befanden sich im Mittel im Krankheitsstadium $1,83 \pm 0,75$ und die Patienten mit normaler vegetativer Funktion im Krankheitsstadium $1,21 \pm 0,53$.

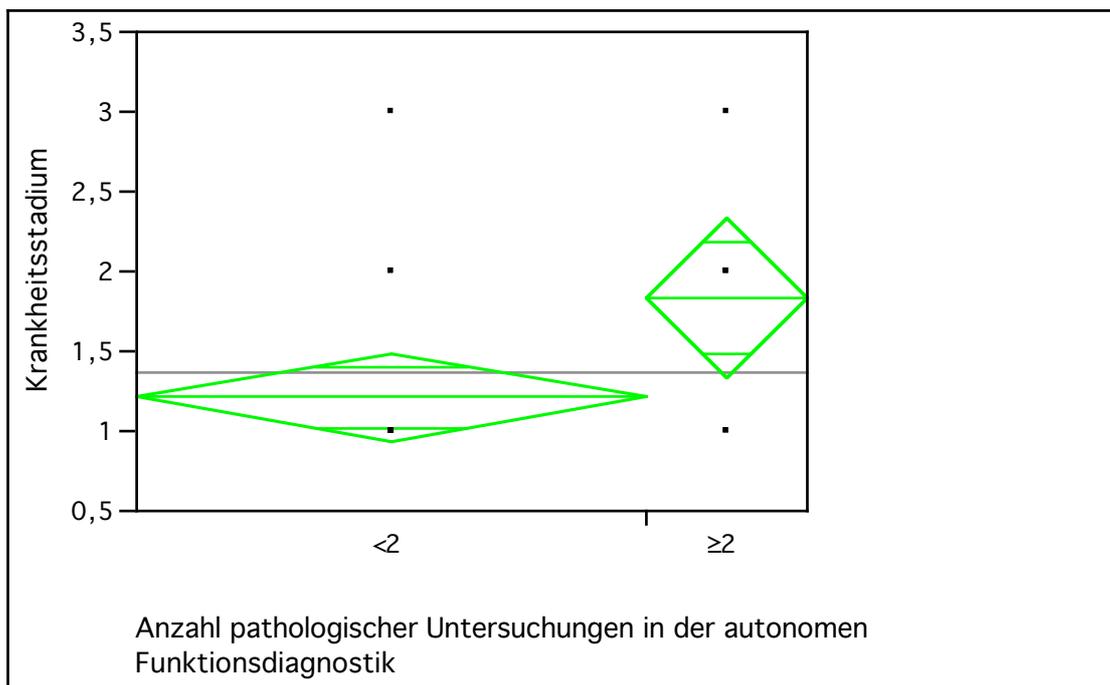


Abb.30: *T-test von Krankheitsstadium nach pathologischer autonomer Funktionsdiagnostik mit 95 % Konfidenzintervallen*

x= Patienten unterteilt in zwei Gruppen nach Anzahl der pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik, y= Krankheitsstadium

Ferner konnte kein wesentlicher Zusammenhang zwischen Patientenalter und dem Auftreten pathologischer Untersuchungsergebnisse in der autonomen Funktionsdiagnostik gefunden werden. Demnach ist das Auftreten autonomer Funktionsstörungen vom Patientenalter unabhängig.

3.3 Pupillographie

3.3.1 Lichtreaktion der Pupille im Vergleich

Die Pupillenweite wird bekannterweise über das vegetative Nervensystem gesteuert. Mit der Untersuchung der Pupillenlichtreaktion von MSA-Patienten, SAOA-Patienten und gesunden Probanden wurde untersucht, ob die Pupillenreaktion bei SAOA und MSA verändert ist. Zusätzlich wurde geprüft, ob zwischen der Pupillenlichtreaktion von SAOA-Patienten MSA-Patienten und Kontrollen ein signifikanter Unterschied besteht. Genauer betrachtet wurden hierbei die Geschwindigkeit der Kontraktion, die Geschwindigkeit der ersten, schnellen Phase der Dilatation und die Geschwindigkeit der zweiten, langsamen Phase der Dilatation betrachtet. Darüber hinaus wurden Ausgangspupillendurchmesser, Amplitude und relative Amplitude verglichen.

3.3.1.1 Ausgangsdurchmesser /Anfangsamplitude **A1**

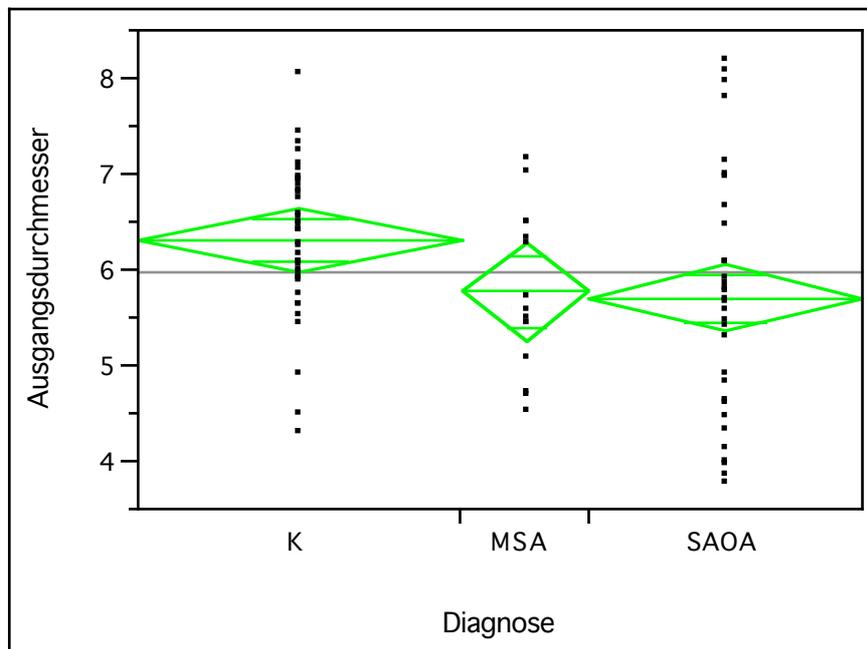


Abb.31: *Varianzanalyse von Ausgangspupillendurchmesser **A1** nach Diagnose mit 95 % Konfidenzintervallen, x= Patienten unterteilt in 3 Gruppen nach Diagnose, y= Ausgangspupillendurchmesser in mm*

Die Pupillographie zeigt signifikante Unterschiede in der Größe des Ausgangspupillendurchmessers zwischen MSA-, SAOA- und Kontrollgruppe mit einem p-Wert von $p=0,0346$. Der Mittelwert des Ausgangspupillendurchmessers der MSA-Patienten beträgt $5,77 \text{ mm} \pm 0,83$, der Mittelwert der SAOA-Patienten liegt bei $5,70 \text{ mm} \pm 0,18$ und der Mittelwert der Kontrollgruppe bei $6,3 \text{ mm} \pm 0,78$. Wie aus Abbildung 31 ersichtlich, haben SAOA-Patienten sowie MSA-Patienten einen kleineren Ausgangspupillendurchmesser als die gesunden Probanden. Die anschließend durchgeführte Post-hoc-Analyse aller Paare nach Tuckey-Kramer HSD beweist jedoch lediglich für die Differenz der Mittelwerte der SAOA-Gruppe und der Kontrollgruppe eine Signifikanz auf einem Niveau von $p^* < 0,05$.

3.3.1.2 Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit **V-Kontraktion**

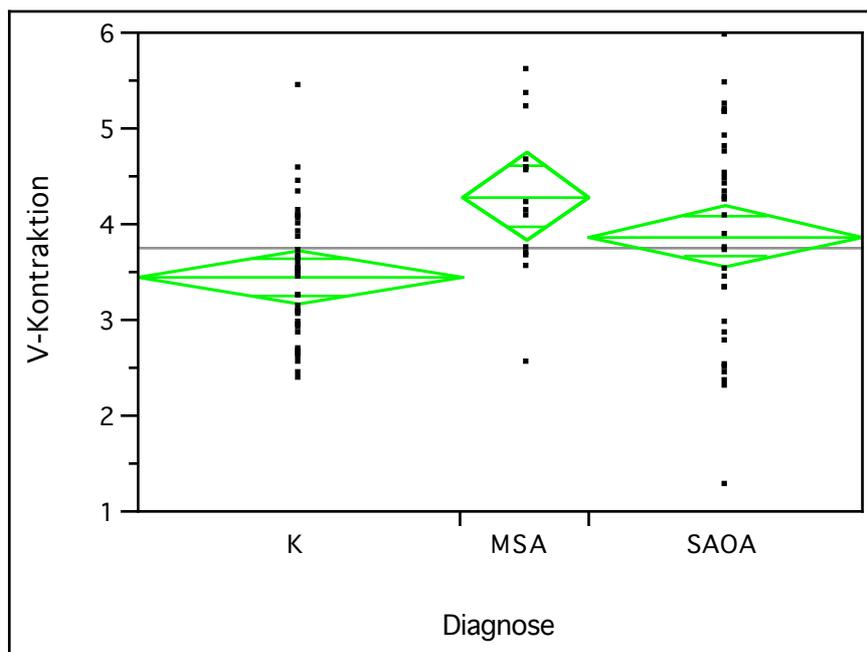


Abb.32: *Varianzanalyse von Pupillenkontraktion (V-Kontraktion) nach Diagnose mit 95 % Konfidenzintervall x = Patienten unterteilt in 3 Gruppen nach Diagnose, y = Kontraktionsgeschwindigkeit in mm/s*

Die Varianzanalyse zeigt einen signifikanten Unterschied für die Geschwindigkeit der Pupillenkontraktion mit einem p-Wert von $p=0,0076$ zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit der MSA-Patienten beträgt im Mittel 4,28 mm/s \pm 0,79, die der SAOA-Patienten 3,87 mm/s \pm 1,12 und die der gesunden Probanden 3,44 mm/s \pm 0,63. Die Post-hoc-Mittelwertvergleichsanalyse (Abbildung 32) beweist auf einem Signifikanzniveau von $p^{**}<0,01$, dass die Pupillenkontraktion der MSA-Patienten deutlich schneller verläuft als die der gesunden Probanden. Die Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit der SAOA-Patienten liegt dazwischen und zeigt keine maßgebliche Differenz zu einer der anderen Gruppen.

3.3.1.3 Schnelle Phase der Pupillendilatation **V-Dilatation 1**

Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen die Geschwindigkeit in der schnellen Phase der Pupillendilatation (**V-Dilatation1**) betreffend.

3.3.1.4 Langsame Phase der Pupillen Dilatation **V-Dilatation 2**

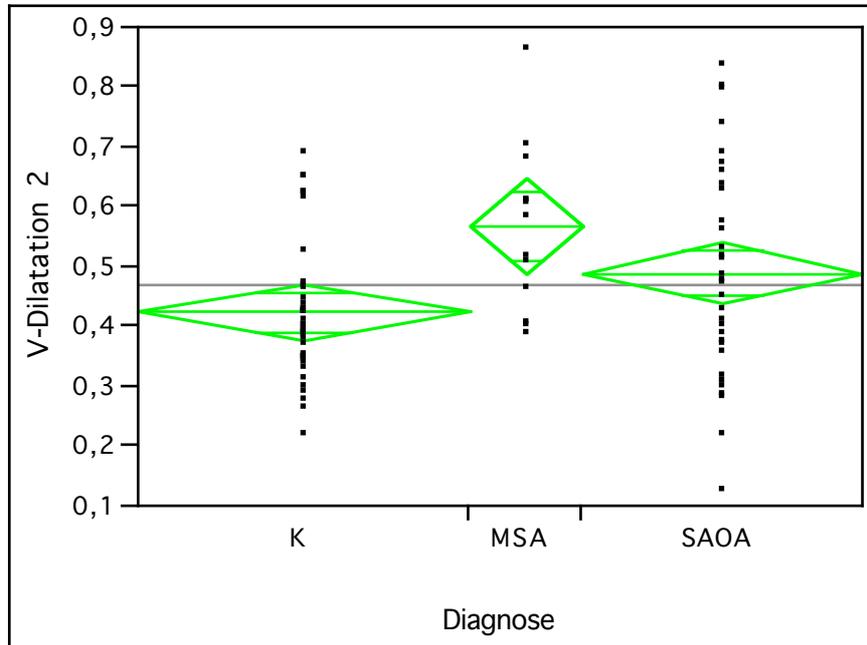


Abb.33: *Varianzanalyse von **V Dilatation 2** nach Diagnose mit 95 % Konfidenzintervallen, x= Patienten unterteilt in 3 Gruppen nach Diagnose, y= Dilatationsgeschwindigkeit in der langsamen Phase der Pupillendilatation in mm/s*

Die Varianzanalyse beweist einen signifikanten Unterschied ($p=0,008$) für die Geschwindigkeit der Dilatation in der langsamen Dilatationsphase (**V Dilatation 2**) zwischen den Gruppen. Die die Post-hoc-Analyse zeigt, wie auch in Abbildung 33 ersichtlich, dass die langsame Dilatationsphase bei den untersuchten MSA-Patienten auf einem Signifikanzniveau von $p^{**}<0,01$ deutlich schneller verläuft als bei den gesunden Probanden. Im Mittel beträgt die Geschwindigkeit der MSA-Patienten $0,57 \text{ mm/s} \pm 0,14$, die der SAOA-Patienten $0,489 \text{ mm/s} \pm 0,18$ und die der gesunden Probanden $0,42 \text{ mm/s} \pm 0,12$. Die V Dilatation 2 der SAOA-Patienten liegt wiederum in der Mitte und zeigt keine wesentliche Differenz zu einer der beiden anderen Gruppen.

3.3.1.5 Amplitude A

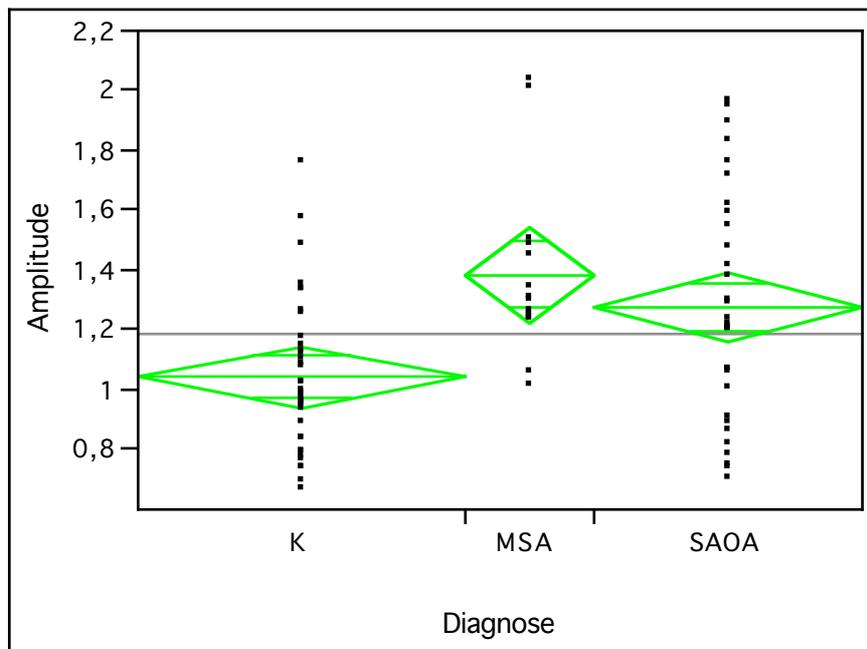


Abb.34: Varianzanalyse von Amplitude A nach Diagnose mit 95 % Konfidenzintervallen
 $x =$ Patienten unterteilt in 3 Gruppen nach Diagnose, $y =$ Pupillenamplitude in mm

Es wurde die maximale Änderung des Pupillendurchmessers in Millimetern zwischen den jeweiligen Gruppen verglichen. Die Varianzanalyse ergibt mit einem p-Wert von $p=0,0005$, dass zwischen MSA-Patienten, SAOA-Patienten und der Kontrollgruppe ein hoch signifikanter Unterschied bezüglich der Amplitude besteht. Der Post-hoc-Tuckey

Kramer HSD Mittelwertvergleich zeigt weiter, dass sich die im Mittel $1,39 \text{ mm} \pm 0,29$ große Amplitude der MSA-Patienten deutlich von der im Mittel $1,04 \text{ mm} \pm 0,25$ großen Amplitude der Kontrollgruppe unterscheidet. Die Amplitude der SAOA-Patienten beträgt im Mittel $1,28 \text{ mm} \pm 0,38$ und ist damit ebenfalls signifikant größer als die der Kontrollgruppe. Folglich zeigen MSA- und SAOA-Patienten im Verlauf des Lichtreflexes eine unverkennbar größere maximale Änderung des Pupillendurchmessers als die gesunden Kontrollpersonen. Die Pupille der Ataxiepatienten kontrahiert sich im Mittel also stärker als die der gesunden Probanden (Abbildung 34).

3.3.1.6 Relative Amplitude **Arel**

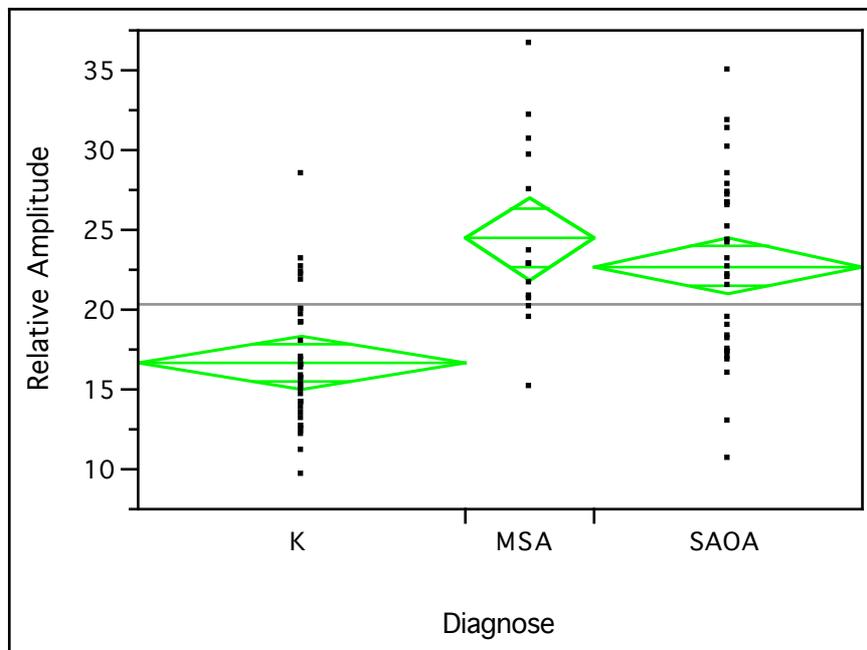


Abb.35: *Varianzanalyse von Relativer Amplitude (Arel) nach Diagnose mit 95 % Konfidenzintervallen x = Patienten unterteilt in 3 Gruppen nach Diagnose, y = relative Pupillenamplitude in Prozent*

Die relative Amplitude entspricht der maximalen Änderung der Pupille im Verhältnis zum Ausgangsdurchmesser in Prozent. Es wurde folglich untersucht, um wieviel Prozent sich die Pupille während des Lichtreflexes im Verhältnis zu ihrem Ausgangsdurchmesser

kontrahiert. Die durchgeführte Varianzanalyse beweist einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) bezüglich der relativen Amplitude zwischen den drei Gruppen. Im Mittel ändert sich die Pupillengröße der MSA-Patienten um $24,43 \% \pm 5,72$, die der SAOA-Patienten um $22,74 \% \pm 5,84$ und die Pupille der gesunden Probanden lediglich um $16,65\% \pm 4,00$. Die anschließende Post-hoc-Analyse ergibt weiter, dass sich sowohl der Mittelwert der MSA- als auch der SAOA-Patienten auf einem Signifikanzniveau von $p^{***} < 0,001$ maßgeblich vom Mittelwert der Kontrollgruppe unterscheiden. Demzufolge ändert sich die Pupillengröße der MSA- und SAOA-Patienten signifikant stärker als die der gesunden Probanden. Die Pupille der MSA-Patienten kontrahiert sich bei der Lichtreaktion im Mittel sogar um fast ein Viertel ihres Ausgangsdurchmessers (Abbildung 35).

3.3.2 Zusammenhang zwischen autonomer Funktion und Lichtreaktion der Pupille

In einer weiteren Analyse wurde die SAOA-Gruppe gesondert und im Vergleich mit der MSA-Gruppe betrachtet. Hierbei wurde eine Abhängigkeit bzw. ein Unterschied zwischen der Pupillenlichtreaktion und dem Auftreten vegetativer Funktionsstörungen gesucht. Die SAOA-Patienten wurden wiederum in zwei Gruppen unterteilt; zum Einen die Patienten mit manifester autonomer Dysfunktion (mindestens zwei pathologische Untersuchungsteile in der autonomen Funktionsdiagnostik) und zum Anderen alle Patienten mit normaler autonomer Funktion (weniger als 2 pathologische Funktionstests). Es wurde jeweils eine univariate Varianzanalyse zwischen den drei Gruppen durchgeführt.

3.3.2.1 Pupillenkontraktion **V-Kontraktion**

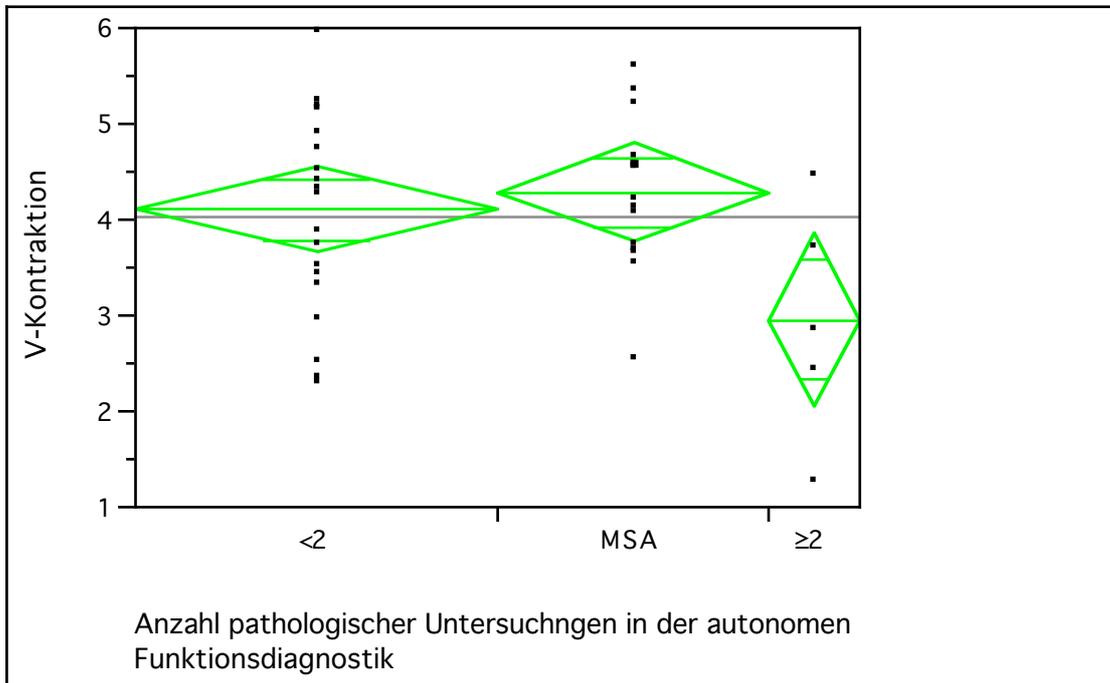


Abb.36: *Varianzanalyse von Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit (**V Kontraktion**) nach autonomer Funktionsstörung mit 95 %Konfidenzintervallen*
x= Patienten unterteilt in 3 Gruppen; SAOA-Patienten mit weniger als zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik , SAOA-Patienten mit mehr oder zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik und MSA-Patienten. y= Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit in mm/s

Die Varianzanalyse beweist einen Unterschied zwischen den 3 Gruppen ($p=0,0399$). Die Geschwindigkeit der Pupillenkontraktion beträgt bei Patienten mit pathologischer autonomer Funktion im Mittel $2,96 \text{ mm/s} \pm 1,22$, bei Patienten mit normaler autonomer Funktion $4,10 \text{ mm/s} \pm 1,06$ und bei MSA-Patienten $4,28 \text{ mm/s} \pm 0,79$. Die Post-hoc-Analyse zwischen allen Gruppen ergibt auf einem Signifikanzniveau von 0,05, dass diejenigen SAOA-Patienten, die an vegetativen Funktionsstörungen leiden, eine deutlich langsamere Pupillenkontraktion als MSA-Patienten und SAOA-Patienten ohne autonome Dysfunktion haben (Abbildung 36).

3.3.2.2 Schnelle Phase der Pupillendilatation **V-Dilatation 1**

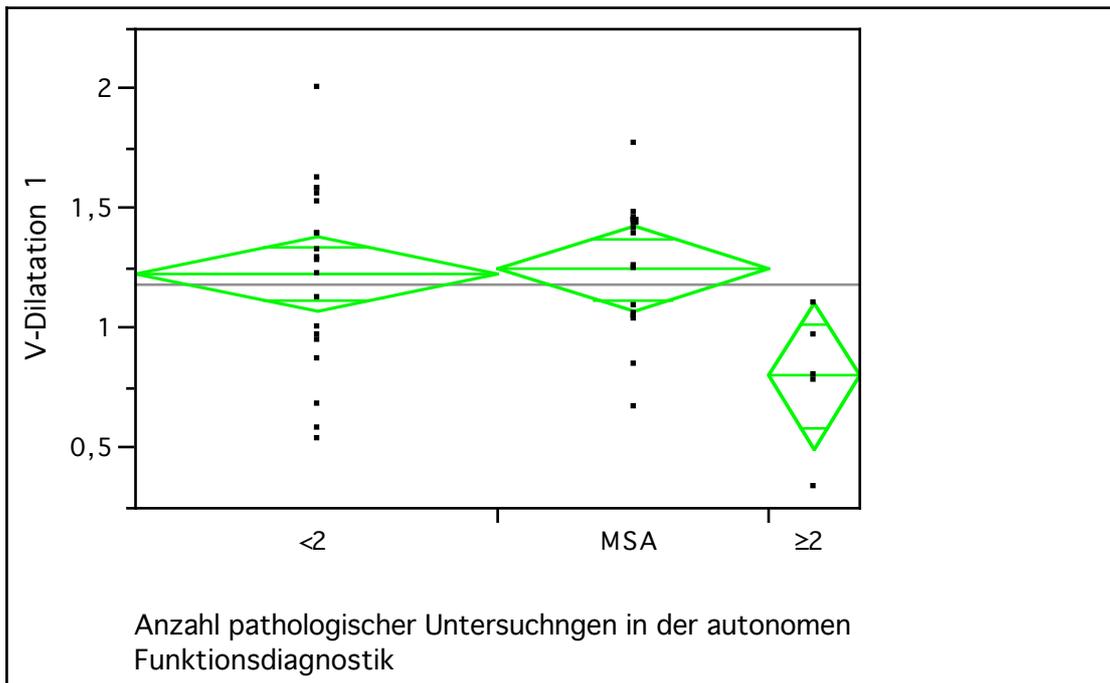


Abb.37: *Varianzanalyse von Dilatationsgeschwindigkeit in der schnellen Phase der Dilatation (**V Dilatation1**) nach autonomer Funktionsstörung mit 95 % Konfidenzintervallen, x= Patienten unterteilt in 3 Gruppen; SAOA-Patienten mit weniger als zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik , SAOA-Patienten mit mehr oder zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik und MSA-Patienten. y= Pupillendilatationsgeschwindigkeit in der schnellen Phase der Dilatation in mm/s*

Bezüglich der Pupillendilatationsgeschwindigkeit in der schnellen Phase der Pupillendilatation ergibt sich nach Varianzanalyse (Abbildung 37) ein signifikanter Unterschied ($p=0,0378$) zwischen 3 Gruppen. Im Mittel dilatiert sich die Pupille der Patienten mit pathologischer autonomer Funktionsdiagnostik mit einer Geschwindigkeit von $0,80 \text{ mm/s} \pm 0,29$, die der MSA-Patienten mit einer Geschwindigkeit von $1,246 \pm 0,29$ und die Pupille der Patienten mit regelrechter autonomer Funktionsdiagnostik mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von $1,23 \text{ mm/s} \pm 0,39$. Die Post-hoc-Analyse ergibt auf einem Signifikanzniveau von 0,05 dass die Pupillendilatation der SAOA-Patienten

mit vegetativen Störungen in der ersten schnellen Phase der Dilatation deutlich langsamer verläuft als die der restlichen Patienten.

3.3.2.3 Langsame Phase der Pupillen Dilatation **V-Dilatation 2**

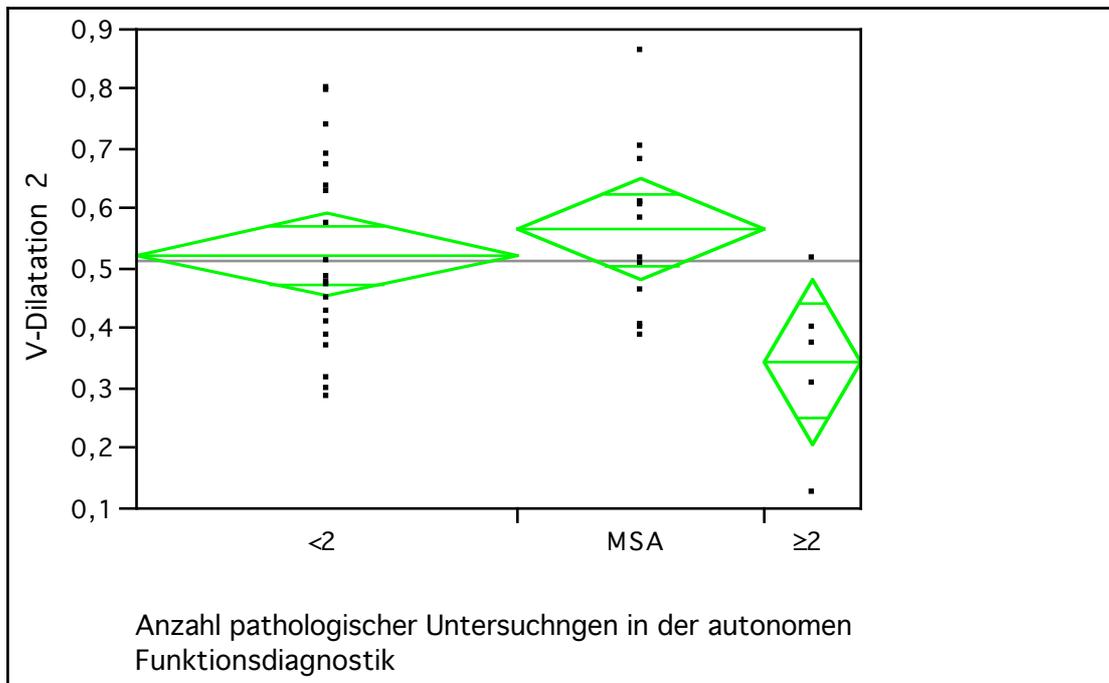


Abb.38: *Varianzanalyse von Dilatationsgeschwindigkeit in der langsamen Phase der Dilatation (**V Dilatation2**) nach autonomer Funktionsstörung mit 95 % Konfidenzintervall, x= Patienten unterteilt in 3 Gruppen; SAOA-Patienten mit weniger als zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik , SAOA-Patienten mit mehr oder zwei pathologischen Tests in der autonomen Funktionsdiagnostik und MSA-Patienten. y= Pupillendilatationsgeschwindigkeit in der langsamen Phase der Dilatation in mm/s*

Die Varianzanalyse (Abbildung 38) beweist mit einem p-Wert von $p=0,031$ einen deutlichen Unterschied bezüglich der Pupillendilatationsgeschwindigkeit in der langsamen, zweiten Phase der Pupillendilatation zwischen den 3 Patienten-Gruppen. Die mittlere Dilatationsgeschwindigkeit der Patienten mit autonomer Funktionsstörung beträgt $0,35 \text{ mm/s} \pm 0,14$, die der MSA-Patienten $0,57 \text{ mm/s} \pm 0,14$ und die der Patienten

ohne autonome Beeinträchtigung $0,52 \text{ mm/s} \pm 0,16$. Der Post-hoc-Analyse nach verläuft die Pupillendilatation bei Patienten mit vegetativen Funktionsstörungen auch in der langsamen Dilatationsphase der Pupillenlichtreaktion auf einem Signifikanzniveau von 0,05, signifikant langsamer als die der anderen Patienten.

4 Diskussion

Das in dieser Arbeit angewandte Studiendesign sollte zum einen eine umfassende Bestandsaufnahme des aktuellen Gesundheitszustandes und damit eine Evaluierung der Lebensqualität (HrQoL) eines repräsentativen Pools ($n= 51$) von SAOA-Patienten liefern und zum anderen mittels pupillographischer Augenuntersuchung und autonomer Funktionsdiagnostik Erkenntnisse über Symptome und Krankheitsentität von MSA- und SAOA-Patienten im Vergleich liefern. Die einzelnen Studienteile werden im Folgenden getrennt diskutiert.

4.1 Lebensqualität

Es ist bekannt, dass Symptome wie Depressionen und Schlafstörungen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie MSA, SCA6 und Morbus Parkinson weit verbreitet sind (Howell et al., 2006; Benrud-Larson et al., 2005; Fabbrini et al., 2002; Ghorayeb et al., 2005). Bisher gibt es jedoch lediglich eine kleinere Studie zur Lebensqualität von SAOA-Patienten (Abele und Klockgether 2007). Diese Untersuchung veranschaulichte anhand von verschiedenen Fragebögen, dass die Lebensqualität von SAOA-Patienten vermindert ist. Die Ergebnisse müssen jedoch aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl $n=22$ eingeschränkt betrachtet werden. Ungeachtet dessen zeigte sich, dass die Lebensqualität von Patienten mit sporadischen Ataxien besonders durch Depressionen, Bewegungseinschränkung und Schlafstörungen maßgeblich eingeschränkt wird.

Ähnlich dieser Studie war das Ziel unserer Studie, ebenfalls anhand von Fragebögen die Lebensqualität von SAOA-Patienten zu beurteilen und insbesondere behandelbare Symptome, welche die Lebensqualität besonders beeinträchtigen zu ermitteln und zu beschreiben. Allerdings beinhaltete unser Studiendesign die Befragung eines größeren

Patientenpools (51 Patienten) sowie einen größeren Umfang an Fragebögen. Wir verwendeten die Fragebögen COMPASS, EQ-5D, BDI, FSS ,ESS , PSQI, Ullanlinna Narkolepsie-Skala, einen Fragebogen zum Restless-Legs-Syndrom sowie einen Fragebogen zur Verhaltensstörung im REM-Schlaf. Letztendlich sollte betrachtet werden, welche dieser Symptome die Lebensqualität beeinflussen und in welchem Ausmaß sie dies tun.

Zusammengefasst ergab unsere Befragung, dass SAOA-Patienten ihren Gesundheitszustand lediglich auf 45,78 % des bestmöglichen denkbaren Gesundheitszustandes einschätzen. 84 % aller Befragten fühlen sich durch die Mobilitätseinschränkung in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, 70 % haben Probleme ihren alltäglichen Arbeiten nach zu gehen, 60 % aller Patienten leiden unter Schmerzen und 54 % unter Angst und Niedergeschlagenheit. Immerhin können sich zwei Drittel aller Patienten noch selbst versorgen. Darüber hinaus leiden 53 % aller Patienten unter leichten bis schweren Depressionen und genauso viele unter einer schlechten Schlafqualität. Fast 60 % aller SAOA-Patienten leiden außerdem unter pathologischer Müdigkeit und Erschöpfung und ein Viertel aller Patienten (25,5 %) ist von vermehrter Tagesschläfrigkeit betroffen. Ferner findet sich bei 19,6 % der Befragten ein Restless-Legs-Syndrom und bei 9,8 % Symptome einer Narkolepsie. Zudem fanden wir bei 5 der 51 befragten Patienten Hinweise auf eine Verhaltensstörung im REM-Schlaf.

Es zeigt sich in unserer Studie also vor allem, dass der Gesundheitszustand der SAOA-Patienten, der mittels EQ-5D VAS beurteilt wurde, maßgeblich vermindert ist und lediglich bei 45,78 % liegt. Dieser Wert liegt unter dem Wert der kürzlich für SCA-Patienten ermittelt wurde (48 %) und sogar noch unter dem Wert, welcher in einer jüngst durchgeführten russischen Studie für Parkinson-Patienten ermittelt wurde (47,7 %) (Lopez-Bastida et al., 2008, Winter et al., 2009). Entscheidende Faktoren für die Herabsetzung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten waren hierbei vor allem Alter, Krankheitsausmaß und Dystonie. In einer anderen Studie aus dem Jahre 2000 waren es besonders Depressionen, die bei Patienten mit Morbus Parkinson zu einer Verminderung der HrQoL führten (Schrag et al., 2000). Auch Patienten mit Multisystematrophie (MSA) leiden unter einer verminderten Lebensqualität, wie eine weitere Studie zeigte (Schrag et al., 2006). Einen besonders großen Einfluss auf die

Lebensqualität haben bei MSA-Patienten vor allem autonome Dysfunktion, motorische Beeinträchtigung und Depressionen.

Unsere Ergebnisse wiederum erbrachten, dass die Hr-QoL von SAOA-Patienten insbesondere durch Depressionen beeinträchtigt wird ($p < 0,0001$). Des Weiteren haben autonome Funktionsstörungen ($p = 0,0002$), eine verminderte Schlafqualität ($p = 0,007$) sowie pathologische Erschöpfung und Müdigkeit ($p = 0,0011$) einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Außerdem weisen Patienten mit Restless-Legs-Syndrom eine signifikant schlechtere Lebensqualität auf ($p = 0,0088$). Das Krankheitsstadium und die damit einhergehende Mobilitätseinschränkung hat lediglich einen untergeordneten Einfluss ($p = 0,0254$). Das Patientenalter sowie die Krankheitsdauer spielen bei unseren Ergebnissen indessen keine Rolle.

Depressionen stellen offensichtlich bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. MSA und Morbus Parkinson einen entscheidenden Faktor dar (Schrag et al., 2000; Schrag et al., 2006). Von unseren Patienten waren immerhin über die Hälfte von Depressionen betroffen. Auch die Studie zur Lebensqualität von SAOA-Patienten 2007 ergab, dass 38% aller Patienten an Depressionen leiden (Abele und Klockgether, 2007). Da so viele Patienten betroffen sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den Depressionen um ein endogenes, durch den neurodegenerativen Prozess bedingtes Phänomen handelt, welches mit der motorischen Beeinträchtigung einhergeht. Unsere Ergebnisse zeigen, was ebenfalls ein Argument für einen Krankheitsimmanenten Effekt sein könnte keinerlei Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und Krankheitsdauer bzw. Krankheitsstadium.

Nichtsdestotrotz sind Depressionen in unserer, wie auch den bereits oben erwähnten Studien, ein großer, wenn nicht sogar der entscheidende Faktor, welcher die Lebensqualität von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen maßgeblich beeinträchtigt. Daher sollte bei Patienten mit diesen Erkrankungen in jedem Fall auf depressive Symptome geachtet und gegebenenfalls eine entsprechende Behandlung erfolgen.

Es ist außerdem bekannt, dass bei Patienten mit MSA insbesondere die Dysautonomie die Lebensqualität negativ beeinflusst (Schrag et al., 2006). Wir konnten anhand unserer Daten erstmals nachweisen, dass auch die Lebensqualität von SAOA-Patienten durch autonome Funktionsstörungen signifikant ($p = 0,0002$) beeinträchtigt wird.

Schlafassoziierte Probleme wie eine verminderte Schlafqualität, pathologische Erschöpfung und Müdigkeit sowie Restless-Legs-Syndrom verschlechtern die Lebensqualität unserer Patienten, wie oben bereits diskutiert, signifikant. Bei der ebenfalls oben erwähnten, vorausgegangenen Studie zur Lebensqualität waren 40 % der SAOA-Patienten von Schlafstörungen betroffen, von den von uns befragten Patienten waren es sogar über die Hälfte (Abele und Klockgether 2007). Eine andere Studie, die ebenfalls den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und die Epworth Sleepiness Scale (ESS) verwendete, zeigte für Patienten mit spinocerebellärer Ataxie Typ 6 (SCA6) ebenfalls eine herabgesetzte Schlafqualität und ein vermehrtes Auftreten von Tagesschläfrigkeit (Howell et. al 2006). Bei spinocerebellärer Ataxie Typ 2 hingegen tritt eine verminderte Schlafqualität Tuin zufolge äußerst selten auf. (Tuin et al., 2006). Andere Untersuchungen ergaben, dass auch viele Parkinson-Patienten von Schlafstörungen betroffen sind und bis zu 45 % an vermehrter Tagesschläfrigkeit leiden (Paus et al., 2003; Thorpy und Adler, 2005). Ebenfalls treten bei MSA-Patienten schlafbezogene Probleme wie Schlafapnoe-Syndrom, Verhaltensstörung im REM-Schlaf und vermehrte Tagesschläfrigkeit gehäuft auf (Ghorayeb et al.,2005). Und auch das Restless-Legs-Syndrom, unter welchem 19,6 % unserer Patienten leiden und welches die Hr-QoL stark beeinträchtigt, ist ein häufiges schlafbezogenes Problem, das auch bei 28 % der Patienten mit Spinocerebellären Ataxien auftritt (Abele et al., 2001).

Zur Verbesserung der Lebensqualität sollte also bei Patienten mit sporadischen Ataxien eine eingehende Schlafanamnese und gegebenenfalls weitere Schlafdiagnostik durchgeführt werden sowie die Notwendigkeit einer Behandlung eventueller Schlafstörungen diskutiert werden. Da außerdem stark bewegungseingeschränkte und rollstuhlpflichtige Patienten mehr unter Tagesschläfrigkeit ($p= 0,009$) und schlechter Schlafqualität ($p= 0,045$) leiden als mobile Patienten, sollte bei diesen Patienten auch aus diesem Grund eine intensive Physiotherapie nicht versäumt werden, da hierdurch möglicherweise über eine Verbesserung des Schlafverhaltens auch die Lebensqualität verbessert werden kann.

4.2 Autonome Funktionsstörungen bei SAOA-Patienten

Zusammengefasst ergab unsere Patientenbefragung von 51 SAOA-Patienten mittels der Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS), dass bei 44 % der Patienten autonome Funktionsstörungen auftreten, welche mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ signifikant mit dem Patientenalter positiv korreliert sind. Des Weiteren besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium und dem Auftreten von autonomer Dysfunktion mit einem p-Wert von $p = 0,0041$. Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und vegetativen Störungen konnte mit einem nicht signifikanten p-Wert von $p = 0,069$ nicht bewiesen werden.

Die autonome Funktionsdiagnostik, die bei 28 der befragten Patienten durchgeführt wurde, ergab für insgesamt 43 % der Patienten mindestens ein pathologisches Untersuchungsergebnis in einem der 5 Untersuchungsteile. 21,5 % der Untersuchten zeigten ein deutlich pathologisches Untersuchungsergebnis mit mindestens zwei pathologischen Testergebnissen. Auch hier zeigte sich mit einem p-Wert von $p = 0,033$, dass autonome Funktionsstörungen mit zunehmendem Krankheitsstadium häufiger auftreten. Außerdem konnte mit einem p-Wert von $p = 0,0239$ gezeigt werden, dass die Patienten mit zunehmender Krankheitsdauer vermehrt vegetative Symptome aufweisen. Es ergab sich jedoch bei diesem Testverfahren keinen Zusammenhang zwischen Patientenalter und dem Auftreten vegetativen Funktionsstörungen.

Vergleichen wir die Ergebnisse des COMPASS-Fragebogens mit denen der autonomen Funktionsdiagnostik, so zeigt sich, mit einem p-Wert von $p = 0,0034$, ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem oder keinem pathologischen Untersuchungsergebnis und Patienten mit zwei oder mehr pathologischen Untersuchungsergebnissen in der autonomen Funktionsdiagnostik, den erreichten Punktwert im COMPASS-Fragebogen betreffend. Alle Patienten mit 2 oder mehr pathologischen Untersuchungsergebnissen liegen auch beim COMPASS-Score über dem Cut-off Wert und damit im pathologischen Bereich. Wie zu erwarten stimmt dies auch mit den Ergebnissen von Suarez überein (Suarez et al., 1999). Es wird außerdem unsere Annahme bestätigt, dass bei Patienten mit zwei oder mehr pathologischen Untersuchungsergebnissen von einer manifesten autonomen Funktionsstörung ausgegangen werden kann und bei lediglich einem pathologischen Wert nur ein

Verdacht darauf besteht und rechtfertigt demnach unsere Unterteilung der Patienten in diese zwei Gruppen zur weiteren Analyse.

Wir fanden des Weiteren zwar eine hoch positive Korrelation zwischen COMPASS-Score und Patientenalter, welche andererseits jedoch nicht zwischen der pathologischen autonomen Funktionsdiagnostik und dem Patientenalter besteht. Dies lässt darauf schließen, dass der Fragebogen nicht unterscheiden kann, ob Symptome wie zum Beispiel erektile Dysfunktion, Blasenfunktions- und Schlafstörungen tatsächlich durch autonome Funktionsstörungen bedingt sind. Es scheint, dass hier Symptome, die in der allgemeinen Bevölkerung bekanntlich in höherem Alter vermehrt auftreten, mit erfragt werden und somit ältere Patienten oftmals falsch hohe Werte erreichen. Daher betrachteten wir die Ergebnisse der autonomen Funktionsdiagnostik im Gegensatz zu Suarez als die dem COMPASS Fragebogen überlegen (Suarez et al., 1999). Dessen ungeachtet musste die Verwendung von Fragebögen und damit die Möglichkeit von Fehlern bei der Beantwortung in Kauf genommen werden, um ein größeres Patientenkollektiv zu erreichen. Um Fehler zu minimieren, wurden, wie bereits in Kapitel 2 erläutert, standardisierte, spezifiziertere und möglichst sensitive Fragebögen verwendet. Letztendlich ergibt sich durch beide angewendete Untersuchungsverfahren eine Mitbeteiligung oder zumindest der Verdacht auf eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems bei 43% beziehungsweise 44 % der jeweils untersuchten SAOA-Patienten. Ein beachtlicher Anteil von SAOA-Patienten weist demnach vegetative Störungen auf. Dies zeigte ferner auch eine Studie von 2007, welche bei äquivalenter Patientenzahl sogar für 58 % der untersuchten SAOA-Patienten autonome Funktionsstörungen nachweisen konnte (Abele et al., 2007). Indessen kann aufgrund der kurzen Krankheitsdauer einiger Patienten, in dieser wie auch in unserer Studie, nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich unter den SAOA-Patienten Fälle von bisher nicht diagnostizierter MSA befinden und sich die hohe Prävalenz von autonomen Funktionsstörungen ein Stück weit auch dadurch erklären lässt. .

In unserem Studiendesign wurden die Patienten jedoch streng nach den Kriterien des Consensus-Statement zur Diagnose der MSA von Gilman, 1999, auf eine mögliche MSA überprüft, womit viele dieser Patienten im Voraus ausgeschlossen werden konnten. Außerdem zeigte sich bei unseren Patienten im Gegensatz zu der Studie von Abele 2007 interessanterweise, dass gerade Patienten mit langer Krankheitsdauer vermehrt

autonome Symptome aufweisen (Abele et al., 2007). So lag die mittlere Krankheitsdauer der von uns untersuchten 6 Patienten mit autonomen Funktionsstörungen bei 12,83 Jahren und die der anderen 22 Patienten lediglich bei 6,7 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer von 12,83 Jahren wiederum lässt es darüber hinaus äußert unwahrscheinlich erscheinen, dass bei diesen Patienten eine unentdeckte MSA besteht. Zusätzlich konnten wir eine signifikante Zunahme von vegetativen Symptomen mit zunehmendem Krankheitsstadium und damit zunehmender motorischer Beeinträchtigung beweisen.

Alles in allem zeigen unsere Ergebnisse eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems bei fast der Hälfte aller SAOA-Patienten, die in ihrer Häufigkeit und Intensität mit Krankheitsdauer und Krankheitsstadium signifikant zunimmt und darüber hinaus zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. Die Ergebnisse verdeutlichen somit die Notwendigkeit einer auch auf autonome Störungen fokussierten Evaluation und Therapie bei SAOA-Patienten.

4.3 Pupillenfunktion bei MSA und SAOA-Patienten

Bisherige Studien ergaben eine abnorme Pupillenfunktion bei 66% der Patienten mit autonomen Versagen unterschiedlicher Ätiologie (Bremner and Smith, 2006). Darüber hinaus wurde die Pupillographie bereits erfolgreich eingesetzt um Patienten mit supranukleärer Blickparese von Patienten mit anderen extrapyramidalen Störungen wie Morbus Parkinson oder Multisystematrophie abzugrenzen (Schmidt et al., 2007). Über die Pupillenfunktion von SAOA-Patienten ist jedoch bisher nichts bekannt. Unser Studienziel war es, durch eine genauere Betrachtung der Pupillenfunktion von SAOA- und MSA-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen, Pupillenfunktionsstörungen zu erkennen, zu vergleichen und den Zusammenhang zwischen autonomen Funktionsstörungen und Pupillenfunktionsstörungen genauer zu beschreiben.

Durch unsere Ergebnisse stellte sich heraus, dass der Ausgangsdurchmesser der Pupille in Dunkelheit bei MSA sowie SAOA-Patienten signifikant ($p=0,0346$) kleiner ist als der Pupillendurchmesser der gesunden Kontrollen. Dies lässt am ehesten auf eine Störung des Sympathikus schließen. Außerdem zeigte sich, dass die Pupillenkontraktion auf einen Lichtreiz bei MSA-Patienten signifikant schneller verläuft als die der gesunden

Kontrollen ($p= 0,0076$). Dies weist ebenfalls auf eine Affektion des Sympathikus und damit auf einen vermehrten Parasympathikustonus hin. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der SAOA-Patienten liegt dazwischen.

In der darauffolgenden Redilatation, welche aus einer schnellen und einer langsamen Phase besteht, findet sich in der schnellen Phase kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die langsame Phase der Redilatation verläuft jedoch bei MSA-Patienten ebenfalls signifikant schneller ($p= 0,008$). Dies spräche indessen allerdings eher für eine erhöhte Sympathikusaktivität (Wilhelm und Wilhelm 2003).

Betrachten wir die Amplitude, sprich die maximale Änderung des Pupillendurchmessers in Millimetern, zeigt sich mit einem p -Wert von $p < 0,0005$ ein unverkennbarer Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Pupillen der MSA- und SAOA-Patienten kontrahieren sich deutlich stärker als die der gesunden Kontrollen. Relativ zum Ausgangsdurchmesser ändert sich der Pupillendurchmesser bei MSA- und SAOA-Patienten prozentual ebenfalls deutlich stärker ($p < 0,0001$), was nach unseren Kriterien wiederum für einen vermehrten Parasympathikustonus spricht.

Es scheint sich letztendlich um eine komplexe Störung von sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus zu handeln.

Weiter ist eine Tendenz zu erkennen, dass die Pupillenlichtreaktion von SAOA-Patienten etwas und die der MSA-Patienten wesentlich schneller und stärker verläuft als die der gesunden Probanden. Anders jedoch als zu erwarten, zeigen eher die SAOA-Patienten mit autonomer Funktionsstörung eine normale Pupillenfunktion ähnlich den Kontrollen.

Die Pupillographie kann demnach deutlich zwischen gesunden Probanden und MSA-Patienten unterscheiden, jedoch nicht wie erhofft zwischen MSA und SAOA-Patienten. Bei beiden Krankheitsbildern ist, im Vergleich zu Gesunden ein verminderter Pupillendurchmesser in Dunkelheit und ein verstärkter und schneller ablaufender PLR zu finden.

Betrachten wir allerdings die SAOA-Gruppe gesondert, also unterteilt in zwei Gruppen, zum einen Patienten mit und zum anderen Patienten ohne vegetative Störungen und vergleichen diese mit den MSA-Patienten, kommen wir zu einem Interessanten Ergebnis. Es zeigt sich, dass sowohl Kontraktion ($p= 0,040$) als auch die beiden Phasen der Dilatation ($p= 0,031$ und $p= 0,038$) bei den Patienten mit autonomen

Funktionsstörungen signifikant langsamer verlaufen als bei den Patienten mit normaler autonomer Funktion und den MSA-Patienten. Bezüglich Pupillendurchmesser und Amplitude ergibt sich kein Unterschied. Es scheint sich also bei der vegetativen Dysfunktion der MSA-Patienten und der der SAOA-Patienten um verschiedenartige Störungen zu handeln. Dies würde die Annahme unterstützen, dass es sich bei diesen Krankheitsbildern um 2 unterschiedliche Entitäten handelt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl (n= 6) und der relativ schwachen Signifikanz müssten diesbezüglich noch umfassendere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Ataxieerkrankungen stellen ein komplexes Krankheitsbild dar und die richtige Diagnosefindung bleibt weiterhin eine große Herausforderung der Neurologie. Zwar konnten in den letzten Jahren gerade auf den Gebieten der Klassifizierung der verschiedenen Ataxieformen und deren Diagnosestellung sowie dem klinischen Management solcher Patienten durch die Betreuung und Anbindung an Spezialambulanzen große Fortschritte erzielt werden (Abele et al., 2002; Brusse et al., 2007; Klockgether, 2010). Die Prognose vieler Patienten konnte jedoch aufgrund fehlender Therapieoptionen bislang nicht verbessert werden. Besonders schwierig ist der Umgang mit den sporadisch auftretenden degenerativen Ataxien wie der sporadischen Ataxie des Erwachsenenalters (SAOA) und der Multisystematrophie (MSA). Die Ätiologie dieser Erkrankungen bleibt somit seit der Erstbeschreibung als idiopathic late-onset cerebellar ataxia (IDCA) durch Anita Harding vor über 25 Jahren (1983) unklar und es fehlen immer noch erfolgversprechende Therapieoptionen (Abele et al., 2002). Außerdem besteht aufgrund von zahlreichen Überschneidungen der beiden Krankheitsbilder immer noch Unklarheit darüber, ob es sich bei SAOA und MSA überhaupt um zwei verschiedene Krankheitsentitäten oder doch um ein und dieselbe handelt (Abele et al., 2007).

Ziel dieser Arbeit war es anhand einer umfassenden Patientenbefragung die Lebensqualität von SAOA-Patienten zu untersuchen. Besonderes Augenmerk lag auf der Erkennung und Identifizierung von Problemen und in welchem Ausmaß diese Probleme die Patienten in Ihrer Lebensqualität beeinträchtigen. Ferner wurde mittels

autonomer Funktionsdiagnostik untersucht, inwieweit SAOA-Patienten von autonomer Dysfunktion betroffen sind, ob sich anhand der Pupillenreaktion eine Beteiligung des autonomen Nervensystems erkennen lässt und ob ein signifikanter Unterschied im Auftreten und der Art und Weise von Pupillenstörungen zwischen den beiden Krankheitsbildern MSA und SAOA besteht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Lebensqualität von SAOA-Patienten stark vermindert ist und sie besonders durch Depressionen, vegetative Symptome und Schlafstörungen herabgesetzt wird. Wir fanden außerdem heraus, dass fast die Hälfte aller SAOA-Patienten eine Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems aufweisen, welche mit stärkerer motorischer Beeinträchtigung zunimmt. Außerdem konnten wir bei MSA- und SAOA-Patienten einen im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschleunigten Pupillenlichtreflex (PLR) sowie einen signifikant kleineren Ausgangspupillendurchmesser in Dunkelheit nachweisen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der PLR bei SAOA-Patienten mit autonomer Dysfunktion signifikant langsamer verläuft als bei MSA-Patienten und SAOA-Patienten ohne vegetative Dysfunktion.

Alles in allem verdeutlicht unsere Arbeit, dass die Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems bei der sporadischen Ataxie des Erwachsenenalters eine wichtige Rolle spielt und nicht unerkannt bleiben darf, da durch adäquate Behandlung dieser Symptome eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden könnte und sollte.

6 Literaturverzeichnis

Abele M, Bürk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol.* 2001; 248: 311-314

Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 2002; 125: 961-968

Abele M, Schöls L, Schwartz S, Klockgether T. Prevalence of anti-gliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology.* 2003; 60: 1674-1675

Abele M. Ätiologie und Klinik der sporadischen Ataxien des Erwachsenenalters, Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität Bonn für das Lehrgebiet Neurologie, 2005

Abele M, Klockgether T. Health-related quality of life in sporadic adult-onset ataxia. *Mov Disord.* 2007; 22: 348-352

Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol.* 2007; 254: 1384-1389

Adams RD, van Bogaert L, van der Eecken H. Degenerescences nigrostriees et cerebello-nigro-striees (Unicite clinique et variabilite pathologique des degenerescences preseniles a forme de rigidite extrapyramidale). *Psychiatr Neurol* 1961; 142: 219-220

Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry.* 1974; 7 :151-169

Benrud-Larson LM, Sandroni P, Schrag A, Low PA. Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20: 951–957

Böttcher, M. Pupillography in clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology* 1999; 18: 13-26

Bremner F, Smith S. Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalised autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1163-1168

Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet*. 2007; 71: 12-24

Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, Besenthal I, Skalej M, Ruck P, Ferber S, Klockgether T, Dichgans J. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001; 124: 1013-1019

Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 2001; 49: 540-543

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. *Psychiatry Res*. 1989; 28: 193–213

Chrysostome V, Tison F, Yekhlef F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF. Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 201-208

Cocker, KD, Moseley, MJ, Stirling HF, Fielder AR. Delayed visual maturation: pupillary responses implicate subcortical and visual systems. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1998; 40: 160-162

Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470

Djerine J, Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. *Nouv Iconogr Salpetriere* 1990; 13: 330

Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Kuwert T, Neundörfer B. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci.* 2000; 175: 3-12

Dürr A, Cossée M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Moenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1169–1175

Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1026–1030

Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005; 112: 1669 –1675

Gilman S, Little R, Johanns J, Heumann M, Kluin KJ, Junck L, Koeppe RA, An H. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology.* 2000; 55: 527-532

Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1999; 163: 94-98

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71: 670-676

Graham JG Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 28-34

Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünewald RA, Sharrack B, Sanders DS, Woodroffe N, Davies-Jones GA. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord*. 2008; 23: 1370-1377

Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet*. 1996; 347: 369-371

Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126: 685-691

Hanna PA, Jankovic J, Kirkpatrick JB. Multiple system atrophy: the putative role of environmental toxins. *Arch Neurol* 1999; 56: 90– 94

Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, Shimohata M, Terajima K, Onodera O, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Hirasawa M, Mizuno Y, Ogata K, Goto J, Kanazawa I, Nishizawa M, Tsuji S. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol*. 2007; 64: 545-551

Harding AE. Idiopathic late onset cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 1981; 51: 259–271

Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151–1155

Honorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, Maestre J, Fabien N, Vighetto A, Casamitjana R, Thivolet C, Tavolato B, Antoine J, Trouillas P, Graus F. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol*. 2001; 58: 225-230

Howell MJ, Mahowald MW, Gomez CM. Evaluation of sleep and daytime somnolence in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Neurology* 2006; 66: 1430–1431

Hublin, Kaprio, Partinen, Koskenvuo, Heikkilä The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res.* 1994; 3: 52-59

Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology.

[No authors listed] *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 52: 1-304

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-545

Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 94-104

Klockgether T, Bürk K, Wüllner U, Wenning G, Schulz JB, Döller G, Wessel K, Huss P, Krämer A, Lüdtke R. Risk factors for idiopathic cerebellar ataxia of late onset. *J Neurol Sci* 1998; 60: 171–174

Klockgether T, Chamberlain S, Wüllner U, Fetter M, Dittmann H, Petersen D, Dichgans J. Late-onset Friedreich's ataxia. Molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 1993; 50: 803-806

Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998; 121: 589-600

Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 297-305

Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121-1123

Lantos PL, Papp MI. Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 129-133

Loewenfeld IE, Thompson HS. The tonic pupil: a re-evaluation *Am J Ophthalmol*. 1967; 63: 46-87

López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord*. 2008; 23: 212-217

Lowenstein O, Loewenfeld IE. Mutual role of sympathetic and parasympathetic in shaping of the pupillary reflex to light; pupillographic studies. *Arch Neurol Psychiatry*. 1950; 64: 341-377

Lüdtke H, Wilhelm B, Adler M, Schaeffel F, Wilhelm H. Mathematical procedures in data recording and processing of pupillary fatigue waves. *Vision Research* 1998; 38: 2889-2896

Muzaimi MB, Thomas J, Palmer-Smith S, Rosser L, Harper PS, Wiles CM, Ravine D, Robertson NP. Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1129-1134

Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2007; 100: 519-526

Ota S, Tsuchiya K, Anno M, Niizato K, Akiyama H. Distribution of cerebello-olivary degeneration in idiopathic late cortical cerebellar atrophy: clinicopathological study of four autopsy cases. *Neuropathology*. 2008; 28: 43-50

Pratt RTC. *The genetics of neurological disorders* Oxford University Press. 1967; 44: 20-29

Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003; 18: 659-667

Quinn NP. Multiple system atrophy – The nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 78–89

Saiz A, Arpa J, Sagasta A, Casamitjana R, Zarranz JJ, Tolosa E, Graus F. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity. *Neurology*. 1997; 49: 1026-1030

Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, Globas C, Schöls L, Antoni S, Ferger D, Reichmann H, Wilhelm H, Berg D, Ziemssen T. Pupil diameter in darkness differentiates progressive supranuclear palsy (PSP) from other extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*. 2007; 22: 2123-2126

Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717-1720

Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; 42: 924–932

Schöls L, Krüger R, Amoiridis G, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 67-73

Schöls L, Peters S, Szymanski S, Krüger R, Lange S, Hardt C, Riess O, Przuntek H. Extrapyrarnidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1495-1500

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308 –312

Shy GM, Drager GA. Neurological syndrome associated with orthostatic hypotension; a clinico-pathologic study. *Arch Neurol* 1960; 2: 5-11

Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, Gai WP, Blumbergs PC, Højrup P, Otzen D, Halliday GM, Jensen PH. p25alpha relocalizes in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol*. 2007; 171: 1291-1303

Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999; 52: 523-528

Thorpy MJ, Adler CH. Parkinson's disease and sleep. *Neurol Clin* 2005; 23: 1187–1208

Tuin I, Voss U, Kang JS, Kessler K, Rüb U, Nolte D, Lochmüller H, Tinschert S, Claus D, Krakow K, Pflug B, Steinmetz H, Auburger G. Stages of sleep pathology in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology*. 2006; 67: 1966-1972

Vidal JS, Vidailhet M, Elbaz A, Derkinderen P, Tzourio C, Alperovitch A. Risk factors of multiple system atrophy: a case-control study in French patients. *Mov Disord*. 2008; 23: 797-803

Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical feature and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835– 845

Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 93-103

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord.* 1997; 12: 133-147

Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M. Reliability and validity of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: A Study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1633-1637

Wilhelm H, Wilhelm B, Lüdtke H. Pupillographie, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten. *Z. prakt. Augenheilk.* 1996; 17: 327-336

Wilhelm H., Wilhelm B. Clinical applications of pupillography *J Neuroophthalmol.* 2003; 23: 42-49

Winter Y, von Campenhausen S, Popov G, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Kukshina A, Zhukova TV, Bertschi N, Bötzel K, Gusev E, Oertel WH, Dodel R, Guekht A. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16: 243-248

Wüllner U, Abele M, Schmitz-Huebsch T, Wilhelm K, Benecke R, Deuschl G, Klockgether T. Probable multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 924-925

Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med.* 1992; 9: 166-175

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen persönlichen Dank an alle Menschen richten die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Michael Abele,

allen Patienten für die Studienteilnahme,

Martina Minnerop für die Hilfe bei der Organisation der Untersuchungstermine,

Frau Gilles für die Hilfe bei der Autonomen Funktionsdiagnostik und der sonstigen Organisation,

Sebastian Janssen und Christian Weber für das Korrekturlesen

und

Max Friedrich für die moralische und seelische Unterstützung