

# **Digitalisierte Medizin im Kontext von Ataxien**

## **SARA<sup>home</sup>, prospektiv-klinische Entwicklung einer videobasierten App zur Beobachtung von Ataxie im heimischen Umfeld**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Arian Taheri Amin**

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Klockgether
2. Gutachter: PD Dr. Patrick Weydt

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.05.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klockgether

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Grundlagen zur Ataxie	7
1.2	Ataxien innerhalb der Studienpopulation	9
1.2.1	Spinocerebelläre Ataxien (SCA)	9
1.2.2	Friedreich-Ataxie (FA)	12
1.2.3	Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C)	13
1.2.4	Paraneoplastische cerebelläre Degeneration (PCD)	13
1.3	Klinische Scoringsysteme für Ataxien	14
1.3.1	Quantitative Skalen	15
1.3.2	Semiquantitative Skalen	16
1.4	Heimbasierte Scoringsysteme für Ataxien	21
1.4.1	Hardwarebasierte Scoringsysteme	22
1.4.2	Videobasierte Skalen	23
1.5	Fragestellungen der Dissertation	29
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>30</b>
2.1	Methodik	30
2.1.1	Einschlusskriterien und Rekrutierung	30
2.1.2	Studiendesign	32
2.1.3	Studienauswertung und Statistische Analyse	36
2.2	Materialien	38
2.2.1	Probandenmaterial	38
2.2.2	Atom5 <sup>®</sup> -App und Atom5 <sup>®</sup> -Plattform	42
2.2.3	Verwendete Software	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
3.1	Liveratings versus Videoratings	44
3.2	Machbarkeitsanalyse	47
3.3	Compliance bei persönlicher versus telefonischer Instruktion	49
3.4	Validierung von SARA <sup>home</sup> im heimischen Umfeld	51
3.5	Intraindividuelle Fluktuationen im SARA <sup>home</sup> -Score	54

3.6	Einfluss der Tageszeit auf den SARA <sup>home</sup> -Score und dessen intraindividuelle Fluktuation	57
3.7	Einfluss des Beobachtungszeitraums auf den SARA <sup>home</sup> -Score (Trainingseffekte) und dessen intraindividuelle Fluktuation	60
3.8	Mindestdauer des Beobachtungszeitraums	62
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>63</b>
4.1	Validierung von SARA <sup>home</sup> in der Heimanwendung	63
4.2	Intraindividuelle Fluktuationen ausgedrückt durch SARA <sup>home</sup>	66
4.3	Fazit und Ausblick	68
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95%-Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
BARS	Brief Ataxia Rating Scale
cm	Zentimeter
cMRT	kraniale Magnetresonanz-Tomographie
CTU	Clinical Trial Unit bzw. Klinische Studieneinheit des DZNE
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn
EUROSCA	European integrated project on spinocerebellar ataxias
<i>FAHM</i>	Schnell alternierende Handbewegung des SARA (Item 7) bzw. SARA <sup>home</sup> (Item 3)
<i>FC</i>	Fingerfolge-Versuch des SARA (Item 5)
<i>Gait</i>	Gangübung des SARA (Item 1) bzw. SARA <sup>home</sup> (Item 1)
HS	Knie-Hacke-Versuch des SARA (8)
ICC	Intraklassen-Korrelation
m	Meter
MSA-C	Multisystematrophie mit prädominanter cerebellärer Ataxie
MSA-P	Multisystematrophie mit prädominantem Parkinsonsyndrom
n	Fallzahl
<i>NF</i>	Finger-Nase-Versuch des SARA (Item 6) bzw. SARA <sup>home</sup> (Item 4)
<i>p</i>	P-Wert
PCD	Paraneoplastische cerebelläre Degeneration
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
<i>r</i>	Pearson Korrelationskoeffizient
SARA	Scale for the assessment and Rating of Ataxia
SCA	Spinocerebelläre Ataxien
SCAFI	Spinocerebellar ataxia functional Index
SD	Standartabweichung
<i>Sitting</i>	Sitzübung des SARA (Item 3)
<i>Speech</i>	Sprechübung des SARA (Item 4) bzw. SARA <sup>home</sup> (Item 5)
<i>Stance</i>	Standübung des SARA (Item 2) bzw. SARA <sup>home</sup> (Item 2)

Tab.        Tabelle

vs.        Versus

### Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen zur Ataxie

Der Begriff Ataxie beschreibt ein klinisches Syndrom, mit gestörter Koordination, der Willkürmotorik, Gang- und Sprechstörung. Weiterhin wird eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen des Kleinhirns und der hiermit verbundenen Hirnregionen als Ataxie-Erkrankungen zusammengefasst.

Ätiologisch lassen sich Ataxien in drei Gruppen gliedern (Klockgether, 2010): (1) Erworbene Ataxien, die sich unter Einwirkung endogener oder exogener Faktoren manifestieren; (2) Hereditäre Ataxien, die einen genetischen Defekt als Ursache haben; (3) Nicht-hereditäre degenerative Ataxien, die sporadisch ohne einen identifizierbaren Gendefekt eintreten. Eine weitere klinisch relevante Klassifikation der Ataxien richtet sich nach dem Ort der Läsion. Da die Rolle des Kleinhirns bei der Koordination von Willkürmotorik zu einem großen Teil durch Informationen aus dem visuellen, vestibulären und propriozeptiven System getragen wird, können neben cerebellären auch extracerebelläre Störungen zum klinischen Bild einer Ataxie führen (Ashizawa und Xia, 2016). Basierend hierauf unterscheidet man pathophysiologisch und klinisch drei verschiedene Ataxie-Entitäten: (1) Cerebelläre Ataxie, Läsionsort liegt im Kleinhirn; (2) Sensorische/spinale Ataxie, Läsionsort liegt in propriozeptiven Rückenmarksbahnen (Trc. Spinocerebellaris) oder im peripheren Nervensystem; (3) Vestibuläre Ataxie, Läsionsort liegt im vestibulären System.

Das klinische Bild der Ataxie-Erkrankungen ist vielfältig und erlaubt nur selten eine unmittelbare Diagnose anhand der neurologischen Untersuchung (Ashizawa und Xia, 2016). Ein häufiges Frühsymptom und damit Grund der neurologischen Konsultation ist eine Gang- und/oder Standstörung, welche sich in der Frühphase durch Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder Rennen sowie einem Schwanken im Stehen auf kleiner Querschnittsfläche oder unebenem Grund äußern können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nehmen diese Störungen zu und werden von weiteren Symptomen begleitet. Die Leitbefunde eines ataktischen Syndroms in der neurologischen Untersuchung sind dabei folgende (Ashizawa und Xia, 2016; Kuo, 2019):

- *Standataxie*: Schwanken beim ruhigen Stand mit Zunahme bei Verringerung des Querschnitts der Standfläche (beispielsweise Füße zusammen, voreinander oder einbeinig).

- *Gangataxie*: Je nach Schweregrad können eine verringerte Schrittlänge mit häufigeren Ausfallschritten, ein breitbasiges Gangbild oder Schwierigkeiten beim Wenden auftreten.
- *Rumpfataxie (im Sitzen)*: Schwanken des Oberkörpers im Sitzen ohne Rückenlehne, ähnlich der Störung beim Stehen.
- *Gestörte Feinmotorik*: Diese führt beispielsweise zu Schwierigkeiten beim Knöpfen von Hemden oder beim Schreiben (krakelige Schrift).
- *Intentionstremor*: Ein meist niedrigfrequenter Tremor bei Zielbewegungen mit Zunahme bei Annäherung an das Ziel. Es handelt sich hierbei um keinen Tremor im eigentlichen Sinne, da es nicht zu wechselseitiger Innervation von Agonsiten und Antagonisten kommt, sondern wiederholt überschießende Korrekturbewegungen erfolgen.
- *Dysdiadochokinese*: Schnelle und repetitive Bewegungen werden unregelmäßig und arrhythmisch durchgeführt.
- *Dysmetrie*: Willkürbewegungen in Richtung eines Zielpunktes werden zu klein (Hypometrie) oder zu groß (Hypermetrie) durchgeführt, was eine Korrekturbewegung zur Folge hat.
- *Sprechstörungen*: Diese umfassen sowohl eine Dysarthrie mit undeutlicher verwaschener Aussprache als auch weitere Störungen wie beispielsweise unkontrolliert wechselnde Lautstärke und Geschwindigkeit sowie das häufige Aufteilen von Wörtern in die einzelnen Silben.
- *Okulomotorikstörung*: Komplexe und heterogene Störungen mit unter anderem Blickrichtungsnystagmus (Langsames Abdriften des Blicks weg von einem Ziel mit anschließend schneller Korrekturbewegung zurück zum Ziel; untersucht bei Blickwendung horizontal oder vertikal), Hypo-/Hypermetrische Sakkaden (überschießende oder unzureichende Bewegung bei Blickwendung auf ein vorgegebenes Ziel) und Fixationsruck (unwillkürliche Sakkaden weg vom Ziel, untersucht bei Fixation in Normalstellung).

Neben der neurologischen Untersuchung liefern je nach Verdachtsdiagnose eine Bildgebung des Hirnschädels (MRT als Mittel der 1. Wahl), Laboruntersuchungen (vor allem bei Verdacht auf erworbene Ataxien), genetische Untersuchungen (vor allem bei

Verdacht auf hereditäre Ataxien), Liquordiagnostik und funktionelle Tests (Nystagmografie, Kalorik des Gleichgewichtsorgans etc.) Hinweise zur Ätiologie einer Ataxie.

Da es sich bei der Ataxie nicht um eine Krankheitsdiagnose, sondern um einen zum Syndrom zusammengefassten Symptomkomplex handelt, sind kausale Therapieoptionen und Therapieprognose stark von der Ätiologie abhängig. Für Physiotherapie als symptomatische Therapie konnte, unabhängig von der Ätiologie, eine Verbesserung der Ataxie-Symptomatik demonstrieren werden (Fonteyn et al., 2014).

## 1.2 Ataxien innerhalb der Studienpopulation

### 1.2.1 Spinocerebelläre Ataxien (SCA)

Autosomal dominant vererbte Ataxien werden als spinocerebelläre Ataxien bezeichnet. Der Begriff „Spinocerebellär“ wurde dabei ursprünglich gewählt, um die pathogenetische Involvierung von Kleinhirn und Rückenmark hervorzuheben. Mittlerweile sind jedoch SCAs bekannt, bei denen eine Atrophie im Rückenmark wahrscheinlich keine Rolle spielt und andere extracerebellär gelegene Hirnläsionen, zum Beispiel der Basalganglien, maßgeblich zum Krankheitsbild beitragen (Klockgether et al., 2019). Die Nomenklatur der SCAs richtet sich nach dem zugrundeliegenden Gendefekt und erfolgt durch das Akronym „SCA“ gefolgt von einer Zahl, die fortlaufend vergeben wird. Inzwischen wurden über 40 genetisch voneinander zu unterscheidende SCAs beschrieben

Unter den hereditären Ataxien sind die SCAs mit einer globalen Prävalenz von durchschnittlich 2,7 Fällen (Spannweite: 0 bis 5,6 Fälle) pro 100 000 Einwohner die häufigste Form. Weltweit ist die SCA 3 / *Machado Joseph Disease* der häufigste SCA-Subtyp, gefolgt von SCA 2 und SCA 6. Durch *Founder Effekte* lassen sich regionale Häufungen einzelner Subtypen (zum Beispiel SCA 3 in Portugal und Brasilien, SCA 2 in Kuba, SCA 7 in Skandinavien) nachweisen (Ruano et al., 2014). Pathogenetisch werden die SCAs in zwei Gruppen aufgeteilt (Klockgether et al., 2019):

- SCAs mit Repeat Expansionen, verursacht durch mehrfache Wiederholungen translaterter (SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7, SCA 17) oder nicht-translatierter (SCA 8, SCA 10, SCA 12, SCA 31, SCA 36. SCA 37) Nucleotidsequenzen.

- SCAs ohne Repeat Expansion, verursacht beispielsweise durch Missense, oder Nonsense Mutation, Deletionen oder Insertionen (alle übrigen SCA-Subtypen)

Die durch Wiederholung der translatierten Nucleotidsequenz Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) verursachten sog. Polyglutamin-SCAs („PolyQ-SCAs“): SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7 und SCA 17 sind die weltweit am häufigsten und am besten erforschten dominant vererbten Ataxie-Erkrankungen. Aus der genetischen Heterogenität der SCAs ergibt sich ein breites Spektrum in ihrer Pathogenese und klinischen Präsentation.

Pathophysiologisch stehen Proteintoxizität (dominierend bei translatierten Repeat Expansion-SCAs), RNA-Toxizität (dominierend bei nicht-translatierten Repeat Expansion-SCAs) und Ionenkanaldysfunktionen (dominierend bei Non-Repeat Expansion SCAs) im Vordergrund. In der gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke zeigt sich dabei meist eine Degeneration zerebellärer Purkinje-Neurone, deren Lokalisation, Ausmaß und Begleitsymptome sich je nach SCA-Subtyp stark unterscheiden können (Klockgether et al., 2019).

Bereits bevor Patienten erste Symptome der Ataxie wahrnehmen, kommt es zu einer sogenannten präataktischen Phase von mehreren Jahren. In dieser Zeit werden zwar durch die Patienten womöglich keine Beschwerden wahrgenommen, in der neurologischen Untersuchung können sich aber bereits diskrete Auffälligkeiten finden. Bildgebende Marker im MRT und Biomarker im Blut und Nervenwasser sind bereits noch früher verändert. (Du Tezenas Montcel et al., 2023; Garcia-Moreno et al., 2022; Wilke et al., 2020) Der Beginn einer (kausalen) Therapie in dieser präsymptomatischen Krankheitsphase ist langfristig vorrangiges Ziel, da die körperliche Beeinträchtigung der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch minimal ist (Klockgether et al., 2019). Nach der präataktischen Phase werden die meisten SCAs innerhalb der vierten Lebensdekade manifest, wobei im Allgemeinen das Manifestationsalter der Repeat-Expansion SCAs höher liegt als das der Non-Repeat-Expansion SCAs. Als Erstsymptom berichten viele Patienten von einer Gangstörung. Im weiteren Verlauf kommt es durch Progression zu einem Verlust der Feinmotorik, cerebellären Okulomotorikstörungen sowie Dysarthrie und Schluckstörungen (Dysphagie). Vor allem die Dysphagie ist aufgrund des Risikos einer Aspirationspneumonie ein wichtiger und potenziell lebenslimitierender Prognosefaktor. Das klinische Spektrum der SCAs wird neben den typischen Ataxie-Symptomen durch sog. Nicht-Ataxie-Symptome komplettiert. Dieser Überbegriff fasst, alle nicht durch eine

cerebelläre Degeneration bedingten Krankheitssymptome zusammen. Am häufigsten sind dabei motorische Störungen (Muskelschwäche, Spastik), Bewegungsstörungen (Dystonie, Chorea, Parkinsonismus), hirnstammbedingte Okulomotorikstörungen (Blickparesen), Sensorische Störungen (Missempfindungen, Schmerzen), Epilepsien, Miktionsstörungen, kognitive Störungen (eingeschränkte visuell räumliche Wahrnehmung und Exekutivfunktionen), affektive Störungen (Depression) und Schlafstörungen (*Restless Legs Syndrome*, REM-Schlafstörungen) (Schmitz-Hübsch et al., 2008a; Pedroso et al., 2011; Giocondo und Curcio, 2018; Schmitz-Hübsch et al., 2011). Der Verlauf und die Prognose der SCAs variieren stark, sowohl zwischen als auch innerhalb einzelner Subtypen (Klockgether et al., 2019). Eine progrediente Mobilitäteeinschränkung bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit, sowie vorzeitige Todesfälle sind häufig.

In der klinischen Praxis wird die Verdachtsdiagnose SCA bei einer chronisch progredienten Ataxie nach Ausschluss erworbener Ursachen gestellt. Eine positive Familienanamnese ist dabei zwar verdachtserhörend, jedoch keinesfalls obligat für die Diagnose einer SCA, da Neumutationen, reduzierte Penetranz, frühzeitige Todesfälle von Verwandten vor Krankheitsmanifestation oder falsche Vaterschaft zu falsch negativen Familienanamnesen führen können. Bei der Diagnosesicherung steht die genetische Testung an erster Stelle. Andere diagnostische Mittel wie MRT, elektrophysiologische Untersuchungen, Funktionstests und kognitive Testungen dienen der Feststellung der Nicht-Ataxie Symptome und der Differenzialdiagnostik. Empfehlungen zur Diagnostik von Ataxie Erkrankungen finden sich in der Leitlinie „Ataxien des Erwachsenenalters“ (Klockgether). Durch die (prädiktive) Testung von Angehörigen können präsymptomatische Mutationsträger identifiziert werden, was im Kontext von Beobachtungs- und künftigen Therapiestudien bedeutsam ist. Nach Diagnosesicherung werden regelmäßige neurologische Vorstellungen zur Dokumentation des klinischen Verlaufs an spezialisierten Zentren empfohlen.

Aktuell befinden sich mehrere krankheitsmodifizierende Therapien für verschiedene SCAs in Entwicklung oder klinischer Testung. Neben der erwähnten symptomatischen Physiotherapie werden je nach Symptomen zusätzlich Ergotherapie und Logopädie empfohlen.

### 1.2.2 Friedreich-Ataxie (FA)

Die Friedreich Ataxie ist die häufigste Form der autosomal-rezessiv erblichen Ataxien, welche insgesamt eine globale Prävalenz von 3,3 Fällen (Spannweite 0 bis 7,2 Fälle) pro 100 000 Einwohner aufweisen (Ruano et al., 2014). Das Manifestationsalter liegt meist in der Kindheit oder frühen Adoleszenz, kann aber in 15% der Fälle auch im Erwachsenenalter liegen (Kuo, 2019).

Ätiologisch liegen bei der Friedreich-Ataxie intronische Guanin-Adenin-Adenin (GAA) Repeat Expansionen im FXN-Gen vor. Dies führt über einer gestörten Produktion des Proteins Frataxin zu einer mitochondrialen Dysfunktion. Pathophysiologisch handelt es sich um eine sensorische/cerebelläre Ataxie durch Degeneration der Hinterstränge (Tractus spinothalamicus) mit konsekutiver Abnahme propriozeptiver spinaler Afferenzen des Kleinhirns (Tractus spinocerebellaris).

Kardinalsymptome sind die progrediente Gang- und Standataxie, welche die einzigen obligaten Diagnosekriterien darstellen (Schulz et al., 2009). Neben einer Ataxie imponieren klinisch häufig Okulomotorikstörungen, abgeschwächte oder ausgefallene Muskeleigenreflexe (Hyporeflexie) durch periphere Neuropathie und orthopädische Fehlbildungen (insbesondere Hohlfuß und Skoliose) und internistische Komplikationen (Kardiomyopathie, Diabetes Mellitus). Eine spinale Atrophie im MRT sowie elektrophysiologische Auffälligkeiten (verlängerte Latenzzeiten von evozierten Potentialen und periphere Neuropathie) können die klinische Verdachtsdiagnose stützen. Der molekulargenetische Nachweis von GAA-Repeat-Expansionen im FXN-Gen bestätigt die Diagnose. Aufgrund der häufigen vorkommenden Begleiterkrankungen, sind die internistische/kardiologische und ggf. orthopädische Untersuchung Teil des Diagnosealgorithmus und der Behandlung (Schulz et al., 2009).

Aktuell existiert in Deutschland keine zugelassene Therapie für die FA. In den USA wurde kürzlich Omaveloxolon zugelassen, welches durch Aktivierung des Nrf2-Signalwegs oxidativen Stress reduziert. Eine Zulassung in Deutschland wurde beantragt. Aktuell dominiert die symptomatische Therapie, bestehend aus Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie. Die FA führt regelhaft zu einer progredienten Mobilitätseinschränkung bis zur Rollstuhlpflichtigkeit und vorzeitigem Tod.

### 1.2.3 Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C)

Die MSA-C zählt zu den sporadischen Ataxien. Die MSA-C hat gemeinsam mit der Parkinson-Variante MSA-P eine globale Prävalenz von 1,9 bis 4,9 Fälle pro 100 000 (Krismer und Wenning, 2017).

Neuropathologisch kommt es zu cytoplasmatischen Einschlusskörperchen aus abnormal gefaltetem  $\alpha$ -Synuclein in Oligodendrozyten. Diese sog. „*glial cytoplasmatic inclusions*“ finden sich hauptsächlich im Hirnstamm und olivopontocerebellären Bahnen. Klinisch steht eine autonome Dysfunktion in Kombination mit dem ataktischen Syndrom im Vordergrund. Die autonome Dysfunktion umfasst eine orthostatische Dysregulation und urogenitale Symptome (Inkontinenz sowie erektile Dysfunktion bei Männern). Neben den motorischen und autonomen Störungen treten bei der MSA zahlreiche Begleitsymptome, wie Dysphagie und respiratorischer Stridor auf, welche neben der autonomen Dysfunktion prognosebestimmend sein können. Der klinische Verlauf der MSA ist meist rasch progredient und die mittlere Überlebensdauer nach Symptombeginn liegt nach Literaturangaben bei 9 Jahren (Krismer und Wenning, 2017).

Neben der Anamnese und neurologischen Untersuchung kann die Verdachtsdiagnose durch Zusatzdiagnostik gestützt werden (autonome Funktionstests, MRT). Die aktuell gültigen Diagnosekriterien der MSA unterscheiden zwischen einer *clinically probable* und einer *clinically established* MSA. Die sichere Diagnose (neuropathologically established MSA) ist nur post-mortem möglich (Wenning et al., 2022).

Zugelassene krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen stehen für die MSA nicht zur Verfügung. Der Erfolg symptomatischer Therapien ist begrenzt (Krismer und Wenning, 2017). Auch bei der MSA sollten regelmäßige Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie erfolgen.

### 1.2.4 Paraneoplastische cerebelläre Degeneration (PCD)

Die paraneoplastische cerebelläre Degeneration (PCD) gehört zu den immunvermittelten erworbenen Ataxien. Sie kann im Rahmen von Neoplasien, hauptsächlich bei kleinzelligem Bronchialkarzinom, gynäkologischen Tumoren (Mamma- und Ovarialkarzinom) und Hodgkin-Lymphomen auftreten (Klockgether, 2010). Pathophysiologisch geht die PCD meist mit der Bildung antineuronaler Autoantikörper (Bsp. Anti-Yo, -Hu, -Ri, -Ma) und rascher cerebellärer Degeneration einher. Die

pathophysiologische Rolle der Antikörper ist teilweise umstritten, sie dienen jedoch als diagnostischer Marker und können zur Identifikation des Tumors beitragen, da dieser häufig erst nach Auftreten der Ataxie entdeckt wird. (Balint et al., 2018; Scheid et al., 2006).

Die Verdachtsdiagnose PCD wird bei subakut einsetzender und rasch progredienter Ataxie gestellt (Graus et al., 2004). Gesichert wird die Diagnose durch den Nachweis antineuronaler Antikörper im Serum und / oder Liquor. Eine Atrophie des Kleinhirns zeigt sich bildgebend, trotz schwerer klinischer Symptomatik, häufig erst im zeitlichen Verlauf. Vordringliches Ziel der Behandlung ist die Identifikation und Therapie des Malignoms. Therapierfolge durch Plasmapherese, intravenöse Immunglobulin- oder Glucocorticoidgabe sind gering, werden aber regelhaft durchgeführt (Mitoma et al., 2019).

### 1.3 Klinische Scoringsysteme für Ataxien

Klinische Skalen (Scoringsysteme / Scores) zählen zu den wichtigsten Instrumenten bei der Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Ataxien (Saute et al., 2012). Ideale klinische Skalen sollten leicht durchzuführen sein und die Symptome der Ataxie valide, reliabel und sensitiv über das gesamte Spektrum der möglichen Ätiologien hinweg erfassen. Weiterhin sollten sie für den Einsatz in klinischen Studien geeignet sein und die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten abbilden. Es werden quantitative und semiquantitative Skalen unterschieden sowie krankheitsspezifische Skalen (erfassen meist mehrere Dimensionen einer spezifischen Ataxie-Entität inklusive nicht-Ataxie-Symptomen) und krankheitsunspezifische Skalen (erfassen meist ausschließlich das Konstrukt Ataxie).

Die Limitierung der meisten Skalen liegt bei Patienten am Anfang und Ende des Schweregradspektrums der Ataxie, sowie bei pädiatrischen Patientenkollektiven (Perez-Lloret et al., 2021). Obwohl kein Bedarf bei der Entwicklung neuer Ataxie-Scoringsysteme besteht, wird eine Validierung bestehender Scoringsysteme für die oben genannten Patientengruppen sowie für seltenere Ataxie-Entitäten empfohlen (Perez-Lloret et al., 2021). Im Folgenden werden die am häufigsten zum Einsatz kommenden quantitativen und semiquantitativen Skalen erläutert.

### 1.3.1 Quantitative Skalen

Quantitative Skalen werden auch als cerebelläre Funktionstests bezeichnet und quantifizieren einzelne Funktionsdomänen des Kleinhirns meist mittels Zeitmessungen. Der am häufigsten angewendete krankheitsunspezifische Funktionstest ist dabei der „*Spinocerebellar ataxia functional Index*“ (SCAFI). Der SCAFI besteht aus drei Übungen, die jeweils eine spezifische Kleinhirnfunktion messen sollen (Schmitz-Hübsch et al., 2008b):

- *8m-Walk-Test* (8MW): Hierbei wird die Zeit gemessen, welche der Proband benötigt, um eine 8 m-Gehstrecke bei Bedarf mit Unterstützung in maximaler Geschwindigkeit zurückzulegen. Der 8MW soll die Gangataxie quantifizieren.
- *9-hole peg test* (9HPT): Hier muss der Proband neun Stäbchen einzeln mit einer Hand aus einem flachen Behälter nehmen und in die dafür vorgesehenen Löcher auf einem Lochbrett stecken. Wenn alle Löcher bestückt sind, werden mit derselben Hand alle Stäbchen wieder einzeln vom Testbrett in den Behälter zurücklegen (Kellor et al., 1971). Die Zeitmessung erfolgt getrennt für die dominante und nicht-dominante Hand. Der 9HPT soll die Extremitätenataxie quantifizieren.
- *PATA-Rate*: Hierbei wiederholt der Proband 10 Sekunden lang so schnell und präzise wie möglich die Silben „PATA“. Durch den Untersucher zählt die Anzahl der Wiederholungen. Dieser Test soll die Dysarthrie quantifizieren.

Für jeden Test haben die Probanden jeweils zwei Versuche. Anschließend werden für jeden Test einzeln die Zeitwerte in eine sog. Standardisierte Zufallsvariable (Z-Score) umgerechnet, welche ein statistisches Maß mit dem Erwartungswert null und der Varianz eins darstellt. Somit entstehen drei Z-Werte, aus deren arithmetischem Mittel sich das endgültige Ergebnis im SCAFI ergibt. Der SCAFI wurde an einer großen Kohorte an SCA-Patienten validiert (Schmitz-Hübsch et al., 2008b) und seine Anwendung wird von der Movement Disorder Society für die SCA empfohlen (Perez-Lloret et al., 2021).

Limitierungen des SCAFI ergeben sich durch die im Allgemeinen geringe Interpretierbarkeit der Testergebnisse (Monte et al., 2017). Das Ziel, mit quantitativen Scoringssystemen, wie dem SCAFI, die Inter-Rater-Reliabilität von klinischen Skalen zu verbessern, konnte bisher nicht erreicht werden. Stattdessen weisen quantitative Skalen ähnliche Schwächen wie semiquantitative Skalen auf (Perez-Lloret et al., 2021).

### 1.3.2 Semiquantitative Skalen

Semiquantitative Skalen werden auch als Ataxie-Bewertungsskalen (Engl. „*Ataxia Rating Scales*“) bezeichnet und quantifizieren einzelne Funktionsdomänen des Kleinhirns meist durch Vergabe von Punktwerten. In der klinischen Praxis und im Rahmen von Studien wird dabei die „*Scale for the assessment and Rating of Ataxia*“ (SARA) am häufigsten angewendet. Der SARA besteht aus acht neurologischen Untersuchungen bzw. *Items*, die jeweils spezifische Kleinhirnfunktionen prüfen und in Punkten bewerten (Schmitz-Hübsch et al. 2006):

- *Item 1 / Gait / Gangübung:*

Der Proband muss bei dieser Übung Schuhe tragen und die Nutzung von Hilfsmitteln ist bei Bedarf erlaubt. Im ersten Teil (normaler Gang) geht der Proband eine Strecke von zehn Meter in normalem Tempo, kehrt um und läuft dieselbe Strecke zurück. Im zweiten Teil (Tandemgang) führt der Proband mindestens zehn Tandemschritte aus, wobei die Ferse des einen Fußes die Zehen des anderen Fußes bei jedem Schritt berühren muss. Die Gangübung quantifiziert eine Gangataxie und wird aufgrund ihrer enormen Relevanz für die Mobilität von Patienten durch den größten Punktebereich im SARA mit eins bis acht Punkten bewertet.

- *Item 2 / Stance / Standübung:*

Der Proband darf bei dieser Übung keine Schuhe tragen und die Nutzung von Hilfsmitteln ist bei Bedarf erlaubt. Im ersten Teil stehen die Füße schulterbreit (Normaler Stand), im zweiten zusammen, sodass sich die Fußinnenseiten berühren (Füße-zusammen Stand) und im dritten Teil in Tandemposition, sodass die Ferse des einen Fußes die Zehen des Anderen berührt (Tandemstand). Jede Standposition muss dabei für mindestens zehn Sekunden aufrecht gehalten und darf maximal Dreimal wiederholt werden. Die Standübung quantifiziert eine Standataxie und wird entsprechend ihrer hohen Alltagsrelevanz für Patienten durch dem zweitgrößten Punktebereich im SARA mit eins bis sechs Punkten bewertet.

- *Item 3 / Sitting / Sitzübung*

Der Proband sitzt, bei Bedarf mit Abstützung der Beine am Boden, auf einer Liege und streckt die Arme in Supination aus, während die Augen geöffnet bleiben. Diese Position muss für mindestens zehn Sekunden aufrecht gehalten werden. Die

Sitzübung quantifiziert eine Rumpfataxie und wird entsprechend ihrer moderaten Alltagsrelevanz für Patienten mit einem Punktbereich von Null bis Vier bewertet.

- *Item 4 / Speech Disturbance / Sprechübung*

Hierbei wird die Sprechverständlichkeit in normaler Konversation mit dem Probanden bewertet. Diese Übung quantifiziert eine Dysarthrie und wird mit einem Punktbereich von Null bis Vier bewertet

- *Item 5 / Finger chase (FC)/ Finger-Folgeversuch*

Der Proband sitzt, bei Bedarf mit Abstützung der Beine am Boden, auf einer Liege und folgt mit seinem Zeigefinger dem Zeigefinger des Untersuchers, welcher sich in einer planaren Ebene fünfmal ohne Vorankündigung in verschiedene Richtungen bewegt. Bei dieser Übung wird die Dysmetrie der oberen Extremitäten quantifiziert und beide Arme seitengetrent mit einem Punktwert von Null bis Vier bewertet.

- *Item 6 / Nose-Finger-Test (NF) / Finger-Nase-Versuch*

Der Proband sitzt, bei Bedarf mit Abstützung der Beine am Boden, auf einer Liege und berührt in moderater Geschwindigkeit mit seiner Fingerspitze abwechselnd die eigene Nase und die Fingerspitze des Untersuchers, wobei sein Arm um 90% gestreckt sein sollte. Diese Übung quantifiziert einen Intentionstremor der oberen Extremitäten und wird für beide Arme seitengetrent mit einem Punktwert von Null bis Vier bewertet.

- *Item 7 / Fast alternating hand movements (FAHM) / Schnell alternierende Handbewegung*

Der Proband sitzt, bei Bedarf mit Abstützung der Beine am Boden, auf einer Liege und wechselt zehnmal in maximaler Geschwindigkeit mit seiner Hand von eine Pro- in eine Supinationsposition, wobei vor jeder Bewegung der Arm vom Oberschenkel abgehoben wird. Bei dieser Übung wird die Dysdiadochokinese quantifiziert und beide Arme seitengetrent mit einem Punktwert von Null bis Vier bewertet.

- *Item 8 / Heel-shin-slide (HS) / Knie-Hacke-Versuch*

Der Proband liegt ohne Sicht auf seine unteren Extremitäten auf einer Liege und fährt Dreimal mit der Ferse des einen Fußes die Tibiavorderkante des anderen Fußes innerhalb einer Sekunde ab. Diese Übung quantifiziert einen

Intentionstremor der unteren Extremitäten und wird mit einem Punktwert von Null bis Vier bewertet.

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Items des SARAs kann der Originalpublikation (Abb. 1) entnommen werden. Bei den Übungen zur Untersuchung der Extremitätenataxie (Item 5 bis 8) wird das arithmetische Mittel aus den seitengetrennt vergebenen Punktwerten gebildet, sodass sich summiert ein Gesamtpunktwert von 0 (keine Ataxie) bis 40 (schwerste Ausprägung) ergibt.

Der SARA wurde im Rahmen von fünf klinischen Studien bei Ataxien unterschiedlicher Genese validiert (Schmitz-Hübsch et al., 2006; Schmitz-Hübsch et al., 2010; Weyer et al., 2007; Yabe et al., 2008; Bürk et al., 2009) und gilt als reliables Instrument zur Schweregrad- und Verlaufsbeurteilung einer Ataxie jeglicher Genese. Der Score findet sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen von Beobachtungs- und Interventionsstudien Verwendung. Die Anwendung des SARA wird von der Movement Disorder Society zur Beurteilung von cerebellären Symptomen bei u.a. SCA, Friedreich Ataxie, cerebellären Infarkten und Kindern mit Kleinhirntumoren empfohlen (Perez-Lloret et al., 2021).

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

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

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

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

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

**Abb. 1 Der SARA nach (Schmitz-Hübsch et al., 2006)**

#### 1.4 Heimbasierte Scoringsysteme für Ataxien

Heimbasierte Scoringsysteme unterscheiden sich von klinischen Scoringsystemen darin, dass Erstere im heimischen Umfeld durch den Patienten selbst ausgeführt werden und nicht wie Letztere auf die Anwesenheit eines Arztes angewiesen sind. Es wird zwischen *hardware*-basierten Systemen, welche die Nutzung von sog. „*Wearables*“ (am Körper oder Kopf getragene Sensoren) erfordern und videobasierten Systemen, die eine Kamera erfordern, unterschieden.

Der Bedarf an solchen Instrumenten ergibt sich unter anderem aus der Beobachtung, dass vor allem die Mobilitätserschaffung von Patienten, welche bei Ataxien prognosebestimmend ist, sich im klinischen Umfeld gravierend von Untersuchungen im heimischen Umfeld unterscheidet (Hillel et al., 2019; van Ancum et al., 2019). Diese Beobachtung wird von PET-Untersuchungen unterstützt, die nahelegen, dass beaufsichtigte Bewegungsabläufe während einer klinischen Untersuchung andere Hirnregionen aktivieren als unbeaufsichtigte Bewegungsabläufe im Alltag (Jahanshahi et al., 1995). Weiterhin sind diverse psychologische Effekte, wie der sog. „*White-coat effect*“ (Verschlechterung von Parametern im klinischen Umfeld, „*reverse white-coat effect*“ (Verbesserung von Parametern im klinischen Umfeld) oder „*Hawthorne effect*“ (Verhaltensänderung von Probanden sobald sie unter Beobachtung stehen) bekannt, die das klinische-Bild eines Patienten während einer Untersuchung verzerren können. Beaufsichtigte Untersuchungen im klinischen Umfeld erfassen daher eher die maximale Kapazität statt die durchschnittlichen Performance von Patienten (Warmerdam et al., 2020).

Ein weiterer Bedarf ergibt sich aus der Tatsache, dass eine klinische Untersuchung im besten Falle nur den Ist-Zustand eines Patienten zum spezifischen Untersuchungszeitpunkt abbilden kann. Zahlreiche für die Patientenversorgung relevante Punkte, wie die Langzeitentwicklung der Mobilität, Intraindividuelle Schwankungen der Symptomintensität oder seltene Krankheitsereignisse (beispielsweise Sturzereignisse) bleiben unerfasst. Die Alltagsfunktionalität von Patienten wird durch die Untersuchung in der Klinik teilweise insuffizient charakterisiert. Diese Lücke sollten heimbasierte Skalen schließen, indem sie eine longitudinale, alltagsbegleitende Beurteilung von Patienten ermöglichen. Da anhand der hierdurch gewonnen Daten der Effekt von Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen am zuverlässigsten gemessen werden kann, wird die Entwicklung von digitalen heimbasierten Skalen als primärer oder sekundärer

Endpunkte in klinischen Studien von der der „*American Food and Drug Administration*“ und der „*European Medicines Agency*“ empfohlen (Warmerdam et al., 2020).

Im Kontext der teleneurologischen Versorgung ermöglichen heimbasierte Scoringsysteme zudem eine klinische Beurteilung von Patienten, ohne dass diese dafür ihr Haus verlassen müssen. Vor allem im Bereich niedrigprävalenter Erkrankungen wie den Ataxien, bei denen das Patientenkollektiv meist geographisch weit verteilt liegt, können heimbasierte Skalen lange Anfahrtszeiten zu den spezialisierten Zentren ersparen. Sie sind somit Zeit- und Kosteneffizient. Dies stellt vor allem in Ländern mit begrenzten gesundheitsökonomischen Ressourcen eine wichtige Bereicherung des Gesundheitssystem dar (Dorsey et al., 2018). Die COVID-19 Pandemie führte im Rahmen Infektionsschutzmaßnahmen zu einer Unterbrechung zahlreicher klinischer Interventions- und Beobachtungsstudien im Bereich der Ataxien (Shaikh et al., 2020; Maas, Roderick P. P. W. M. et al., 2021). Teleneurologische Untersuchungsmethoden erwiesen sich dabei als reliable Mittel um primäre Studienendpunkte in Interventionsstudien und jährliche *Follow-Up*-Untersuchungen in Beobachtungsstudien zu ersetzen (Bloem et al., 2020). Somit unterstreicht die COVID-19 Pandemie den dringenden Bedarf heimbasierter Skalen im Bereich der Ataxien.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass heimbasierte Skalen die klinikzentrierte Perspektive auf Bewegungsstörungen in eine patientenzentrierte Richtung bewegen und dadurch eine individuelle Patientenversorgung im heimischen Umfeld, bei der die Verbesserung der Alltagsfunktionalität im Vordergrund steht, ermöglichen können.

#### 1.4.1 Hardwarebasierte Scoringsysteme

Als Korrelat zu den cerebellären Funktionstest im Bereich der klinischen Skalen wurden im Bereich der Heimanwendung hardwarebasierte Skalen entwickelt. Indem diese Systeme spezifische Symptome des ataktischen Syndroms untersucherunabhängig quantifizieren, sollen vor allem in der prä-ataktischen Phase die Sensitivität und die Inter- und Intra-raterreliabilität im Vergleich zu semiquantitativen Ataxie-Scoringsystemen verbessert werden. (Matsushima et al., 2015). Bisher wurden drei Systeme entwickelt, welche einzelne SARA-Items durch die Nutzung von Wearables quantifizieren sollen. Eine selbständige Anwendung durch den Patienten im heimischen Umfeld fand bei keinem der Systeme statt (Arcuria et al., 2020; Yabe et al., 2008; Gajos et al., 2020).

Zwei dieser Systeme nutzen triaxiale Beschleunigungssensoren, welche Beschleunigungen innerhalb der Frontal-, Sagittal- und Transversalebene registrieren. Diese Geräte wurden entweder verbaut in Smartphones (Arcuria et al., 2020) oder isoliert als Wearables (Matsushima et al., 2015) im Rumpfbereich der Probanden fixiert, um Gang-, Stand- und Rumpfataxie zu detektieren. Die Messungen fanden dabei im klinischen Umfeld, während neurologischer Standarduntersuchen (Gangübung, Standübung, Sitzübung) statt, welche in ähnlicher Form Bestandteil des SARA sind. Dabei konnte gezeigt werden das beide Systeme Ataxie-Patienten zuverlässig von gesunden Kontrollen unterscheiden können. Die registrierten Bewegungsparameter und die aus ihnen errechneten Koeffizienten korrelierten signifikant mit der Krankheitsdauer (Matsushima et al., 2015) oder den entsprechenden SARA-Items *Gait*, *Stance* und *Sitting* (Arcuria et al., 2020). Interater- und Intra-raterreliabilität wurden dabei bei einem System von den Autoren (Arcuria et al., 2020) als exzellent eingestuft (ICC-Werte: 0,90-0,96).

Bei dem dritten System (Gajos et al., 2020) wurde eine Ataxie der oberen Extremitäten mithilfe einer herkömmlichen Computermaus quantifiziert, indem Probanden auf insgesamt 90 nacheinander erscheinende rote Zielpunkte klicken sollten. Dabei wurden 32 Bewegungseigenschaften registriert, durch welche mit hoher Spezifität ( $\geq 0,90$ ) und Sensitivität ( $\geq 0,91$ ), sowohl zwischen Ataxie-Patienten und gesunden Kontrollen als auch zwischen Ataxie- und Parkinson-Patienten unterschieden werden konnte. Weiterhin zeigte sich eine hohe Korrelation mit dem *Brief Ataxia Rating Scale* (BARS), einer weiteren semiquantitativen klinischen Skala, ähnlich dem SARA.

#### 1.4.2 Videobasierte Skalen

Als Korrelat zu den Ataxie Bewertungsskalen (Engl. „Ataxia Rating Scales“) im Bereich der klinischen Skalen wurden im Bereich der Heimanwendung videobasierte Skalen entwickelt. Bei diesen Systemen werden einzelne Untersuchungen, zum Beispiel modifizierte SARA-Items, per Video aufgezeichnet und automatisiert oder manuell (durch einen Untersucher) ausgewertet.

Jaronesri und Kollegen haben eine Methode zur automatisierten Auswertung von Videoaufzeichnungen des Finger-Nase-Versuchs (Jaroensri et al., 13.12.2016). Die hierbei registrieren quantitativen Bewegungsparameter wurden automatisch in die Punktwerte des BARS umgerechnet, wobei eine hohe Korrelation und ähnliche Fehlerrate zur BARS-Auswertungen von Klinikern demonstriert werden konnte. Eine

selbstständige Durchführung und Aufzeichnung des Finger-Nase-Versuchs durch den Patienten zu Hause erfolgte nicht.

Summa und Kollegen demonstrierten in einer Kohorte von zehn pädiatrischen Ataxie-Patienten die Machbarkeit eines auf den SARA basierenden Scoringsystem, welches die Verwendung von sog. *Motion Capturing* Technologie beinhaltet. Diese in kommerziell verfügbaren Geräten (Microsoft Kinect® und Leap Motion Controller®) enthaltene Technologie, erstellt unter Verwendung von Infrarotstrahlung ein virtuelles Skelett des im Kamerabild stehenden Nutzers. Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfes können so registriert werden. Summa und Kollegen nutzten sowohl die Microsoft Kinect® als auch den Leap Motion Controller® um Gang- Stand- und Rumpfataxie, Dysmetrie und Dysdiadochokinese bei der Durchführung der SARA-Items *Gait*, *Stance*, *Sitting*, *FC* und *FAHM* registrieren. *Dysarthrie* im Rahmen des Items *Speech* wurde durch das Mikrofon der Kinect® aufgezeichnet. Die Durchführung der Items wurde dabei entsprechend der technischen Limitationen und zur Ermöglichung einer selbstständigen Ausführung modifiziert oder teilweise komplett verändert. So wurde beispielsweise *Dysarthrie*, nicht wie im SARA vorgegeben, anhand eines freien Gesprächs bewertet, sondern durch die PATA-Rate (siehe Oben) anhand einer standardisierten Sprechübung. Bei dieser Studie fanden keine Heimaufzeichnungen statt und die Probanden mussten im klinischen Umfeld nach mündlicher oder videogestützter Instruktion die Übungen selbstständig vor der Kamera durchführen. Eine Auswertung der generierten Bewegungsdaten sowie eine Validierung stehen im Rahmen weiter Studien aus.

Grobe-Einsler et al. entwickelten mit SARA<sup>home</sup> eine modifizierte Version des SARA, welche zur selbstständigen Heimanwendung vorgesehen ist. Unter Berücksichtigung der beiden Aspekte (1) Eignung zur eigenständigen Durchführung und (2) Sicherheit bei der eigenständigen Durchführung, wurden fünf der insgesamt acht SARA-Items ausgewählt (Items *Gait*, *Stance*, *FAHM*, *FN* und *Speech*) und hinsichtlich ihrer Durchführung geringfügig auf eine Heimwandwendung angepasst. Die Punktbereiche der einzelnen Items blieben dabei unverändert, sodass sich bei SARA<sup>home</sup> summiert ein Gesamtpunktwert von 0 (keine Ataxie) bis 28 (schwerste Ataxie) ergibt. Tab. 1 stellt die Unterschiede zwischen SARA und SARA<sup>home</sup> dar.

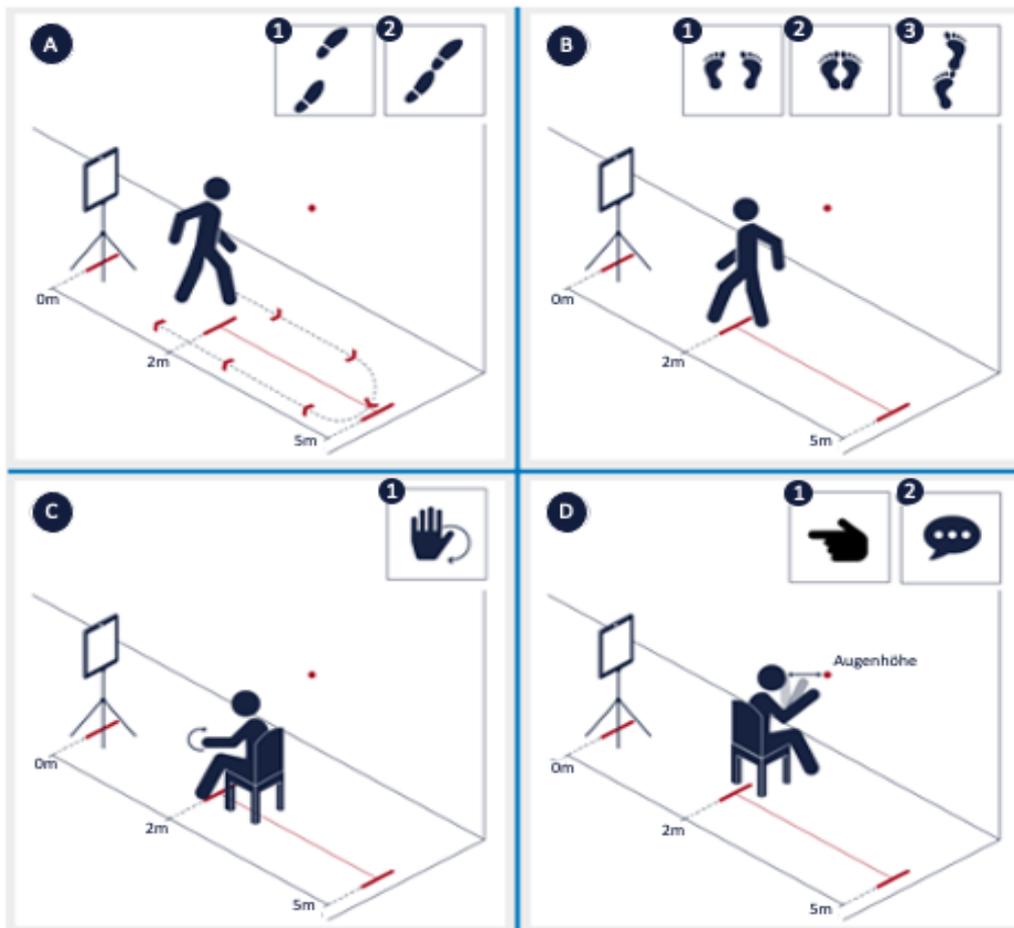
Zur Aufzeichnung von SARA<sup>home</sup> werden ein Smartphone oder Tablet mit Frontkamera, ein Stativ, Klebeband und eine fünf Meter lange barrierefreie Gehstrecke benötigt. Das auf Hüfthöhe (ca. 80 cm) ausgefahrene Stativ und Kameragerät werden auf dem 0 m-

Punkt positioniert. Zwei Meter entfernt davon wird mit Klebeband auf dem Boden ein 2 m-Punkt für *Stance*, *Speech* und *FAHM* markiert. Ebenfalls am 2m-Punkt wird an der Wand auf Augenhöhe des sitzenden Probanden eine Markierung zur Durchführung von *NF* angebracht. Eine weitere Markierung wird am Boden fünf Meter entfernt vom 0 m-Punkt angebracht und markiert das Ende der Gehstrecke für *Gait*. Der 2 m- und 5 m-Punkt werden anschließend durch einen Streifen Klebeband miteinander verbunden. Die entstehende Linie dient als Orientierungshilfe beim Tandemgang. Alle Übungen werden vom Probanden eigenständig mithilfe der Frontkamera des Handys oder Tablets aufgezeichnet und die Aufnahmen anschließend von einem erfahrenen Untersucher ausgewertet. Abb. 2 zeigt den Aufbau und die Durchführung von SARA<sup>home</sup>.

		<u>SARA</u>	<u>SARA</u> <sup>home</sup>
<b>Gait</b>	I.	Nummer 1	
	D.	Normaler Gang über 10 m	Normaler Gang über 5 m
		Es müssen Schuhe getragen werden	
		Unterstützung durch Gehhilfe / Person ist erlaubt	
		Tandemgang über mehr als 10 Schritte	
<b>Stance</b>	I.	Nummer 2	
	D.	Es dürfen keine Schuhe getragen werden	
		Unterstützung durch Wand / Person ist erlaubt	
		Augen müssen offen bleiben	
		Normaler Stand, Füße-Zusammen-Stand, Tandemstand für jeweils 10 Sekunden	
<b>Nose-finger test</b>	I.	Nummer 6	Nummer 3
	D.	Unterstützung durch Rumpf und Beine ist <b>bei Bedarf</b> erlaubt	Unterstützung durch Rumpf und Beine ist <b>immer</b> erlaubt
		Probandenfinger wird von Probandennase zu Untersucherfinger bewegt	Probandenfinger wird von Probandennase zu Wandmarkierung bewegt
		Anzahl an Wiederholungen ist Untersucherabhängig	Anzahl an Wiederholungen beträgt 5 pro Seite
<b>Fast alternating hand movements</b>	I.	Nummer 7	Nummer 4
	D.	Unterstützung durch Rumpf und Beine ist <b>bei Bedarf</b> erlaubt	Unterstützung durch Rumpf und Beine ist <b>immer</b> erlaubt
		10 Wiederholungen von abwechselnd Pro- und Supination im Handgelenk bei maximaler Geschwindigkeit	
<b>Speech disturbance</b>	I.	Nummer 4	Nummer 5
	D.	Freies Sprechen, für untersucherabhängige Dauer	Freies Sprechen, für 30 Sekunden.

Tab. 1 Vergleich von SARA und SARA<sup>home</sup>

I.: Itemnummer; D.: Durchführung



**Abb. 2 Aufbau & Durchführung von SARA<sup>home</sup>**

(modifiziert nach Grobe-Einsler et al.). A) Die Gangübung (*Gait*) findet entlang einer 5 m langen Gehstrecke vor der Frontkamera des auf einem Stativ platzierten Geräts statt. Für den normalen Gang (A1) beginnt der Proband auf der 0 m-Markierung, geht in Richtung 5m-Markierung, dreht dort auf der Stelle um und kehrt zur 0m-Markierung zurück. Beim Tandemgang (A2) läuft der Proband entlang der Verbindungslinie von der 5m-Markierung in Richtung 0m-Markierung. (B) Die Standübungen (*Stance*) finden an der 2m-Markierung statt. Der Proband steht in einem 45° Winkel zur Kamera jeweils für 10 Sekunden mit den Füßen schulterbreit (B.1), mit geschlossenen Füßen (B.2) und im Tandemstand (B.3). Für jede Standübung sind 3 Versuche erlaubt. (C) Zur Testung der Diadochokinese (FAHM) sitzt der Proband auf einem Stuhl ohne Armlehnen an der 2m-Markierung. Die Hand wird mit maximaler Geschwindigkeit 10 Mal von einer Pro- in eine Supinationsposition gebracht. Dabei muss die Hand vor jeder Drehung vom Oberschenkel abgehoben werden. Die rechte und linke Hand werden separat nacheinander getestet. (D) Für den Finger-Nase-Versuch (nf) (D1) dreht der Proband den Stuhl auf der 2m-Markierung um 90°, sodass der Stuhl zur Wand gerichtet ist. Bei einer Streckung des Arms um 90% tippt der Proband abwechselnd auf seine Nasenspitze und die auf Augenhöhe angebrachte Markierung an der Wand. Dabei wird die Übung in moderater Geschwindigkeit pro Seite wenigstens 5 Mal ausgeführt. Für die Sprechübung (D2) spricht der Proband anschließend 30 Sekunden lang frei.

In einer ersten retrospektiven Validierungsstudie konnte in den Daten der EUROSCA-Kohorte (Patienten mit SCA 1, 2, 3 und 6) eine hohe Korrelation zwischen den extrapolierten SARA<sup>home</sup> Items und SARA ( $r = 0,99$ ;  $p < 0,0001$ ) sowie dessen jährlicher Zunahme ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,0001$ ) demonstriert werden.

In einer prospektiven Validierung wurde anhand von 50 Patienten mit chronisch progredienten Ataxien unterschiedlicher Genese eine hohe Korrelation zwischen SARA<sup>home</sup> und SARA nachgewiesen werden, welche sowohl für den Gesamtscore ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,0001$ ) als auch für die Itemscores ( $r \geq 0,76$ ;  $p < 0,0001$ ) galt. Bland-Altman-Analysen zeigten weiterhin, dass die SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores über das Schweregradspektrum der Ataxie hinweg mit den SARA-Gesamtscores vergleichbar sind.

Da die Aufzeichnung von SARA<sup>home</sup> nach einer mündlichen Instruktion selbständig durch die Probanden ausgeführt wurde und dabei keinerlei Verletzungen oder Sturze ereignisse dokumentiert wurden, konnte weiterhin gezeigt werden, dass SARA<sup>home</sup> dem Prinzip der gefahrenlosen Selbstanwendung folgt. Somit handelt es sich bei SARA<sup>home</sup> um eine valide Modifikation des SARA, welche untersucherunabhängig und eigenständig durch Patienten im heimischen Umfeld angewendet werden kann. Im Rahmen der Vorpublikation zu dieser Arbeit (Grobe-Einsler et al., 2021) konnte SARA<sup>home</sup> erstmals in einer Pilotstudie bei  $n = 12$  Probanden über 14 Tage zwei Mal täglich (morgens und abends) in der Heimanwendung eingesetzt werden. Hier zeigte sich Folgendes:

- Über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen fluktuiert die Intensität der Ataxie ausgedrückt durch den SARA<sup>home</sup>-Score durchschnittlich um 3,30 Punkte (SD = 1,30).
- Die Tageszeit (morgens vs. abends) hat keinen statistisch signifikanten Einfluss ( $p = 0,2970$ ) auf den SARA<sup>home</sup>-Score
- Über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen unterscheiden sich die SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores statistisch nicht signifikant ( $p = 0,5770$ ) voneinander, sodass bei repetitiver Durchführung von SARA<sup>home</sup> kein Trainingseffekt eintritt.

## 1.5 Fragestellungen der Dissertation

Da innerhalb der heimbasierten Ataxie-Skalen SARA<sup>home</sup> eine hohe Praktikabilität aufweist und in der Vorpublikation zu dieser Arbeit bereits im klinischen Umfeld validiert wurde, ist es Ziel dieser Dissertation die erstmalige Validierung von SARA<sup>home</sup> im heimischen Umfeld zu erbringen. Hierzu sollen folgende Fragestellungen erörtert werden:

1. Ist die nachträgliche Auswertung von SARA bzw. SARA<sup>home</sup>-Untersuchungen anhand von Videoaufzeichnungen gleichwertig zu einer live-Auswertung vor Ort?
2. Ist SARA<sup>home</sup> im heimischen Umfeld durchführbar (Machbarkeitsanalyse)?
3. Sind SARA<sup>home</sup>-Instruktionen ohne persönliche Anwesenheit (remote) möglich, sodass SARA<sup>home</sup> als teleneurologisches Instrument eingesetzt werden kann?
4. Ist SARA<sup>home</sup> ein valides Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der Ataxie?
5. Zeigen sich im Beobachtungszeitraum intraindividuelle Fluktuationen im Schweregrad der Ataxie (SARA<sup>home</sup>-Score)?
6. Hat der Zeitpunkt der Aufzeichnung (morgens vs. abends) einen Einfluss auf den Schweregrad der Ataxie (SARA<sup>home</sup>-Score) sowie dessen intraindividuelle Fluktuation?
7. Besteht im Zeitraum der Durchführung ein Trainingseffekt?
8. Wie lang ist die mindestens erforderliche Aufzeichnungsdauer (SARA<sup>home</sup>), um intraindividuelle Fluktuationen reliabel erfassen zu können?

## **2 Material und Methoden**

### 2.1 Methodik

#### 2.1.1 Einschlusskriterien und Rekrutierung

Rekrutierung und Einschluss der Probanden fanden in der klinischen Studieneinheit (Clinical Trial Unit / CTU) des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn zwischen dem 01.08.2019 und 24.01.2022 statt. Rekrutiert wurden im Rahmen regulär laufender Studien zu Ataxien am DZNE Probanden mit folgenden Einschlusskriterien:

- Klinische Diagnose einer progredienten cerebellären Ataxie
- Geistige und körperliche Befähigung zur Durchführung der Übungen
- Einwilligungsfähigkeit

Die Ataxiestudien aus denen rekrutiert wurde, waren dabei die ESMI-, SCA-Registry-EFACTS- und SPORTAX-Kohorte. Einschlusskriterien und Beschreibungen der Studien finden sich in Tab. 2.

Alle Studienphasen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und mit Zustimmung der Ethikkommission am Universitätsklinikum Bonn konzipiert. Alle Untersuchungen erfolgten nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Probanden.

	<b><u>ESMI-Studie</u></b>	<b><u>SCA-Registry</u></b>	<b><u>SPORTAX</u></b>	<b><u>EFACTS</u></b>
<b>Titel</b>	European Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph Disease Initiative	Register für Spinocerebelläre Ataxien	Sporadische Ataxien im Erwachsenenalter und autoimmune Ataxien	European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetisch gesicherte SCA 3</li> <li>• Erstgradige Angehörige von Patienten mit SCA 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetisch Gesicherte SCA jeglichen Genotyps</li> <li>• Erstgradige Angehörige Patienten mit SCA</li> </ul>	Klinische Diagnose einer nicht-hereditären degenerativen Ataxie im Erwachsenenalter (Sporadic adult onset ataxia/SAOA) oder autoimmunen Ataxie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetisch gesicherte FA</li> </ul>
<b>Beschreibung</b>	Beobachtungsstudie mit jährlichen Studienvisiten, zur Zusammenstellung einer Trial-Ready-Kohorte für zukünftige Interventionsstudien	Beobachtungsstudie mit jährlichen Studienvisiten, zur Charakterisierung der SCA mit besonderem Fokus auf die präklinische Krankheitsphase	Beobachtungsstudie mit jährlichen Studienvisiten, zur Charakterisierung und Differenzierung von Multisystematrophie und sonstigen SCA sowie Verlauf autoimmuner Ataxien	Beobachtungsstudie mit jährlichen Studienvisiten zur Charakterisierung der FA

**Tab. 2 Studienbeschreibung am DZNE aktiver Ataxie-Studien**  
(Quelle: [www.dzne.de](http://www.dzne.de))

### 2.1.2 Studiendesign

Da es sich bei Ataxien um niedrigprävalente Erkrankungen handelt (Ruano et al., 2014), sollte zunächst eine Videodatenbank mit SARA-Untersuchungen erstellt werden. Hierzu wurden die im Rahmen klinischer Visiten am DZNE durchgeführte SARA Untersuchungen durch die Studienärzte nach einem standardisierten Protokoll aufgezeichnet. Die Videos wurden im Rahmen der Arbeit bearbeitet und eine Videodatenbank, bestehend aus mittlerweile >200 SARA Untersuchungen mit den dazugehörigen SARA-Gesamt und SARA-Itemscores aus den Daten der zugehörigen Studienvisiten erstellt.

In der ersten Phase (Phase I) wurden die Aufzeichnungen von n = 69 Probanden (Probandencharakteristika s. Tab. 3), deren Untersuchungsergebnisse das gesamte Punktespektrum des SARA adäquat repräsentierten, retrospektiv randomisiert selektiert und durch ein Gremium bestehend aus zwei Experten (Prof. Thomas Klockgether, Direktor der Klinik für Neurologie am Uniklinikum Bonn und der klinischen Forschungseinheit am DZNE sowie Prof. Matthias Synofzik, Oberarzt der Klinik für Neurologie am Uniklinikum Tübingen sowie Arbeitsgruppenleiter am Hertie-Institut für klinische Forschung) und einem erfahrenen Studienarzt (Marcus Grobe-Einsler, Assistenz- und Prüfarzt der Klinik für Neurologie am Uniklinikum Bonn) während Telefonkonferenzen im Konsens erneut bewertet. Die dabei vergebene SARA-Scores (SARA<sup>video</sup>) wurden mit denen der vor-Ort-Auswertung (SARA<sup>live</sup>) durch den Untersucher verglichen. Dadurch konnte untersucht werden, ob videobasierte Auswertungen des SARA und aufgrund der hohen Itemähnlichkeit auch des SARA<sup>home</sup> mit der bisherigen vor-Ort Auswertung vergleichbar sind.

Insgesamt n = 31 Probanden (Probandencharakteristika s. Tab. 3) nahmen an der zweiten prospektiven Phase (Phase II) zur Heimanwendung von SARA<sup>home</sup> teil, wovon fünf Probanden nach Ablauf von mindestens einem Jahr erneut eingeschlossen wurden. Bei n = 23 der 31 Probanden wurde im Rahmen der klinischen Visite durch einen Studienarzt zunächst ein Baseline-SARA erhoben. Anschließend erhielten die Probanden ein vollständiges SARA<sup>home</sup>-Paket inklusive Instruktionsmaterialien (s. Kapitel „Probandenmaterial“) und durften sich diese beliebig lang anschauen. Danach wurde in Anwesenheit eines geschulten DZNE-Mitarbeiters auf der CTU, eine komplette SARA<sup>home</sup>-Untersuchung durchgeführt und mit dem iPad aufgezeichnet (Tag 0). Die Aufzeichnung fand dabei selbständig durch den Probanden statt und der Mitarbeiter griff nur bei fehlerhafter Durchführung oder Sturzgefahr ein. Innerhalb von

maximal sieben Tagen nach Instruktion auf der CTU erfolgte die erste Heimaufzeichnung (Tag 1). Anschließend wurden über einen Studienzeitraum von 14 Tagen morgens (ab 06:00 Uhr) und abends (ab 19:00 Uhr) jeweils alle 5 Übungen des SARA<sup>home</sup> selbstständig vor der Kamera des iPads durchgeführt und aufgezeichnet. Bei n = 8 der 31 Probanden wurden während der Hochinzidenzphase der COVID-19-Pandemie die teleneurologischen Eigenschaften von SARA<sup>home</sup> untersucht. Hierzu erhielten die Probanden ohne vorherige Erhebung eines Baseline SARA und persönlicher Instruktion ein vollständiges SARA<sup>home</sup> Paket nachhause geschickt. Nach Durchsicht des Instruktionsmaterials fand die erste SARA<sup>home</sup>-Aufzeichnung (Tag 0) über ein Videogespräch mit einem geschulten DZNE-Mitarbeiter statt. Der restliche Studienablauf unterschied sich nicht von dem der übrigen Probanden. Während des gesamten Studienzeitraums konnte bei technischen Problemen oder gesundheitlichen Vorfällen ein DZNE-Mitarbeiter benachrichtigt werden. Dieser dokumentierte jegliche mit der Durchführung von SARA<sup>home</sup> verbundenen Sturzereignisse oder Verletzungen zu dokumentieren.

Nach Beendigung der Studie, wurden die SARA<sup>home</sup>-Pakete von den Probanden an das DZNE zurückgeschickt. Die Aufzeichnungen wurden anschließend gemäß eines standardisierten Protokolls sortiert, videobearbeitet und fehlende Aufnahmen dokumentiert. Die bei lückenloser Durchführung der Studie generierten 28 vollständigen SARA<sup>home</sup> Untersuchungen pro Proband wurden von zwei Untersuchern im Konsens anhand der SARA<sup>home</sup> Skala bewertet.

	Phase I (n = 69)	Phase II (n = 31)
SCA 1 (n)	3	6
SCA 2 (n)	2	1
SCA 3 (n)	14	15
SCA 6 (n)	9	4
MSA-C (n)	15	2
Rezessive Ataxien (n)	10	0
Friedreich Ataxie (n)	4	0
Andere Ataxien (n)	39	3
Alter (Jahre) Mittel $\pm$ SD (Min. - Max.)	51,78 $\pm$ 13,86 (21,00 - 80,00)	46,81 $\pm$ 14,04 (24,00 - 73,00)
Geschlecht (n) Frauen: (n) Männer	19 : 40	10 : 21
SARA-Score Mittel $\pm$ SD (Min. - Max.)	15,24 $\pm$ 7,07 (0,00 - 33,00)	11,13 $\pm$ 4,51 (0,50 - 24,00)
SARA <sup>home</sup> -Score Mittel $\pm$ SD (Min. - Max.)	10,68 $\pm$ 5,21 (0,00 - 23,00) (Kalk.)	7,61 $\pm$ 3,81 (0,00 - 19,00)

**Tab. 3 Probandencharakteristika der einzelnen Studienphasen**

Phase I: Retrospektive Validierung von videogestützten Auswertungen des SARA

Phase II: Prospektive Validierung von SARA<sup>home</sup> in der Heimanwendung

Kalk.: In der Phase I aus dem SARA kalkulierter SARA<sup>home</sup>-Score; Min.: Minimalwert; Max.: Maximalwert

Die Qualität der Aufzeichnung hinsichtlich ihrer korrekten Durchführung, wurde während der Betrachtung anhand von vier Kategorien (s. Tab. 4) bewertet.

Kat. 1: korrekte Durchführung,

Kat. 2: Inkorrekte aber auswertbare Durchführung,

Kat. 3: Inkorrekte und nicht auswertbare Durchführung.

Kat. 4: Fehlende Aufzeichnungen

	<u>Kat. 3</u>	<u>Kat. 2</u>	<u>Kat 1.</u>
<b>Gait (1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proband trägt keine Schuhe</li> <li>▪ Unvollständige Wendung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kein Beginn / Ende an 0m-Markierung</li> <li>▪ Unnötige Unterbrechungen</li> </ul>	Keine Kriterien von Kategorien 1 und 2 erfüllt
<b>Gait (2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proband trägt keine Schuhe</li> <li>▪ Zehen berührt nicht die Ferse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kein Beginn an 5m-Markierung</li> <li>▪ Unnötige Unterbrechungen</li> </ul>	
<b>Stance (1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proband trägt Schuhe</li> <li>▪ Standdauer <math>\leq</math> 5sek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Füße stehen nicht schulterbreit</li> <li>▪ Standdauer &gt; 5sek.</li> <li>▪ Keine 45°-Neigung</li> </ul>	
<b>Stance (2)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fußinnenflächen berühren sich nicht</li> <li>▪ Standdauer &gt; 5sek.</li> <li>▪ Keine 45°-Neigung</li> <li>Unruhiger Stand</li> </ul>	
<b>Stance (3)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zehen berühren nicht die Ferse</li> <li>▪ Keine 45°-Neigung</li> <li>Unruhiger Stand</li> </ul>	
<b>FAHM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hand wird nicht vollständig vom Oberschenkel abgehoben</li> <li>▪ Anzahl an Wiederholungen <math>\leq</math> 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchführung in geringer Geschwindigkeit.</li> <li>▪ Anzahl an Wiederholungen &gt; 5</li> </ul>	
<b>NF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spitze des Zeigefingers wird nicht genutzt</li> <li>▪ Keine Drehung im Handgelenk</li> <li>▪ Anzahl an Wiederholungen <math>\leq</math> 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durchführung in hoher Geschwindigkeit</li> <li>▪ Anzahl an Wiederholungen. &gt; 3</li> </ul>	
<b>Speech</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtes Gesicht ist nicht im Bild</li> <li>▪ Laute Geräusche im Hintergrund</li> <li>▪ Dauer &lt; 30sek.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exzessiver Gebrauch von Aufzählungen</li> </ul>	

**Tab. 4: Kategoriekriterien bei der Qualitätsbewertung der Aufnahmen**

Kat. 1: Korrekte Durchführung; Kat. 2: Inkorrekte aber auswertbar Kat. 3: Inkorrekt und nicht auswertbar; *Gait* (1): Normaler Gang; *Gait* (2): Tandemgang; *Stance* (1): Normaler Stand; *Stance* (2): FüÙe-zusammen Stand; *Stance* (3): Tandemstand

Bei einem Teil der Probanden (n=10) fanden Instruktion und anschließende Heimaufzeichnung über das in der Atom5® App der Firma Aparito® implementierte SARA<sup>home</sup> Modul statt. Die Entwicklung dieser App Version von SARA<sup>home</sup> erfolgte in Zusammenarbeit zwischen dem DZNE und der Firma Aparito®. Der Instruktionsprozess, die erstmalige Aufzeichnung auf der CTU (Tag = 0) sowie Aufzeichnungsvorgaben (Tag 1 muss innerhalb von 7 Tagen nach Tag 0 stattfinden) und Studiendauer (14 Tage) waren dabei identisch zu denen der nicht die App nutzenden Probanden. Unterschiede ergaben sich lediglich bei dem Aufbereitungsprozess der Aufzeichnungen. Die Videos wurden direkt nach ihrer Fertigstellung automatisch auf die Atom5®-Plattform hochgeladen, sodass keine weitere Videobearbeitung notwendig war und Sortierung der Aufnahmen sowie Dokumentation fehlender Aufnahmen automatisiert wurden. Das Auswertungsverfahren sowie die auswertenden Personen blieben unverändert. Weitere Erklärungen zur App finden sich unter 2.2.2 Atom5-App® und Atom5-Plattform®.

### 2.1.3 Studiauswertung und Statistische Analyse

Zur Untersuchung, ob SARA-Auswertungen anhand von Videoaufnahmen (SARA<sup>video</sup>) mit der herkömmlichen vor-Ort Auswertung (SARA<sup>live</sup>) vergleichbar sind, wurden SARA<sup>live</sup> und SARA<sup>video</sup> bei n = 69 Probanden retrospektiv in Korrelation zueinander gesetzt. Zur statischen Analyse wurden hierfür Bland-Altman-Analysen verwendet, Um die Machbarkeit von Heimaufzeichnungen zu analysieren, wurden die Meldungen über durchführungsbedingte Verletzungen sowie die Qualitätsbewertungen der Aufnahmen bei allen Probanden aus Phase II (n = 31) analysiert. Hierfür wurden deskriptive statistische Mittel verwendet.

Um die Eignung von SARA<sup>home</sup> als teleneurologisches Verfahren zu analysieren, wurden die Meldungen über durchführungsbedingte Verletzungen sowie die Qualitätsbewertungen der Aufnahmen zwischen den teleneurologisch instruierten Probanden (n = 8) und den persönlich instruierten Probanden (n = 3) miteinander verglichen. Hierfür wurden deskriptive statistische Mittel verwendet.

Zur Validierung von SARA<sup>home</sup>-Heimaufzeichnungen für die Beurteilung des Schweregrades einer Ataxie, wurde bei n = 23 Probanden der Baseline-SARA mit dem durchschnittlichen SARA<sup>home</sup> über 14 Tage verglichen. Zur statischen Analyse wurde wegen der unterschiedlichen Punktbereiche von SARA (0-40 Punkte) und SARA<sup>home</sup>

(0-28 Punkte) bei den Gesamt-Scores ein lineares Regressionsmodell unter Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten verwendet. Bei den Itemscores wurden aufgrund der gleichen Punktebereiche Bland-Altman-Analysen durchgeführt. Zur Untersuchung der intraindividuellen Fluktuation im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore sowie den SARA<sup>home</sup>-Itemscores, wurde bei n = 31 Probanden jeweils die Differenz zwischen maximalem und minimalem Score während der gesamten Beobachtungszeit von 14 Tagen betrachtet. Hierfür wurden deskriptive statistische Mittel verwendet.

Zur Analyse des Einflusses der Tageszeit auf den SARA<sup>home</sup> und dessen intraindividuelle Fluktuation wurden bei n = 31 Probanden die durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores sowie SARA<sup>home</sup>-Itemscores der Morgen- versus Abendaufzeichnungen miteinander verglichen. Zur statistischen Analyse wurde ein gepaarter t-Test verwendet.

Zur Analyse des Einflusses der Beobachtungsdauer auf den SARA<sup>home</sup> (Trainingseffekt), wurden bei n = 31 Probanden die SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores der einzelnen Beobachtungszeitpunkte miteinander verglichen. Hierzu wurde eine Varianzanalyse nach ANOVA mit Prüfung auf einen linearen Trend verwendet. Um den Einfluss der Beobachtungsdauer auf die intraindividuelle Fluktuation im SARA<sup>home</sup> zu prüfen wurde die Fluktuation in der ersten Studienhälfte (Tag 01 bis 07) mit der in der zweiten Studienhälfte mittels eines gepaarten t-Tests verglichen.

Um die minimal erforderliche Studiendauer zur reliablen Erfassung des Schweregrades der Ataxie feststellen zu können, wurden die SARA<sup>home</sup>-Scores der n = 31 Probanden zu Durchschnittswerten für die einzelnen Studientage kumuliert und die jeweilige Breite des 95%-Konfidenzintervalls bestimmt.

Für die Bland-Altman-Analysen wurden mittlere Abweichungen unter 1,00 Punkten akzeptiert und Gleichwertigkeit der Methoden angenommen, sobald 95% der Datenpunkte im 95%-Konfidenzintervall lagen. Pearson-Korrelationswerte >0,80 wurden als akzeptabel und P-Werte <0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

## 2.2 Materialien

### 2.2.1 Probandenmaterial

Im Rahmen der Studie erhielt jeder Proband ein SARA<sup>home</sup> Paket, mit folgendem Inhalt: Willkommensschreiben mit einer Kontakt-Telefonnummer, Wandmarkierung zur standardisierten Auswertung des Finger-Nase-Versuchs, Klebeband zur Anbringung der Bodenmarkierungen, Stativ zur Fixierung des iPads, ein iPad Pro und Instruktionsmaterial. Die Inhalte eines SARA<sup>home</sup> Pakets sind in Abb. 3 dargestellt.

Das Instruktionsmaterial lag in zwei Ausfertigungen vor:

- Sechs Kurzvideos (Dauer < 1min) in denen Aufbau und Durchführung der einzelnen Übungen erläutert werden, waren auf dem iPad hinterlegt.
- Ein sechsseitiges gedrucktes Instruktionsheft, in dem Aufbau und Durchführung der einzelnen Übungen erläutert werden (s. Tab. 4)



**Abb. 3: Inhalt eines SARA<sup>home</sup> Pakets**

Ein SARA<sup>home</sup> Paket (A) besteht aus einem Stativ (B), einem iPad Pro (C), Markierband (D), Wandmarkierung für den Finger-Nase Versuch (E), Instruktionsheft (F) und Willkommensschreiben (G).

## 0. Aufbau



- 1) Die 0m Markierung befindet sich am Anfang dieser insgesamt 5m langen Gehstrecke.
- 2) Die zweite Markierung wird 2m entlang der Gehstrecke auf dem Boden geklebt.
- 3) Die dritte Markierung wird 5m entlang der Gehstrecke auf dem Boden geklebt
- 4) Auf Höhe der 2m Markierung wird eine zusätzliche Markierung an der Wand angebracht. Diese befindet sich auf Augenhöhe eines auf dem Stuhl sitzenden Probanden
- 5) Das Tablet wird auf dem Stativ befestigt und steht auf der 0m Markierung. Das Display zeigt in Richtung der Gehstrecke, sodass Anweisungen auf dem Tablet während der Übungen gesehen werden können.

**Der gesamte Bereich der Gehstrecke zwischen der 2m und 5m Markierung, die Wandmarkierung und der auf der 2m- Markierung stehenden Proband müssen vollständig im Bild sein. Falls notwendig, passen Sie die Kameraposition bitte an.**

## 1. Gangübung



### Teil 1: Normaler Gang

- 1) Stellen Sie sich mit dem Rücken direkt vor die Kamera
- 2) Gehen Sie weg von der Kamera zu der 5m-Markierung
- 3) Dort angekommen drehen Sie auf der Stelle um und gehen zurück zur 0m Markierung auf die Kamera zu

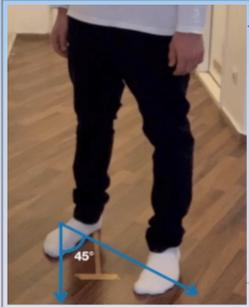


### Teil 2: Tandemgang

- 1) Gehen Sie von der 5m Markierung im Seiltänzerengang auf einer geraden Linie auf die Kamera zu.
- 2) Achten sie darauf dass, die Ferse des vorderen Fußes die Zehen des hinteren Fußes bei jedem Schritt berührt.
- 3) Sie können die Klebebandlinie als Orientierungshilfe verwenden, um ihre Füße stets in einer geraden Linie aufzustellen.

**Bitte tragen Sie bei allen Gangübungen Schuhe.**

## 2. Standübung



### Teil 1: Normaler Stand

- 1) Stellen Sie sich auf die 2m-Markierung in einem Winkel von 45° schräg zur Kamera.
- 2) Der Blick ist geradeaus gerichtet, die Arme liegen locker seitlich am Körper an und die **Füße stehen schulterbreit**.
- 3) Stehen Sie für **mindestes 10 Sekunden** still.

### Teil 2: Füße zusammen

- 1) Stellen Sie sich auf die 2m-Markierung in einem Winkel von 45° schräg zur Kamera.
- 2) Schließen Sie die Füße, sodass sich die **Zehen beider Füße berühren**.
- 3) Stehen Sie für **mindestens 10 Sekunden** still.



### Teil 3: Tandemstand

- 1) Stellen Sie sich auf die 2m-Markierung in einem Winkel von 45° schräg zur Kamera.
- 2) Diesmal stehen Sie in **Tandemposition**, sodass die Ferse des vorderen Fußes die Zehen des hinteren Fußes berührt.
- 3) Stehen Sie für **mindestens 10 Sekunden** still.

**Bitte ziehen Sie bei allen Standübungen die Schuhe aus.**

## 3. Schnell alternierende Handbewegung



- 1) Positionieren Sie einen Stuhl **ohne Armlehne** an die 2m-Markierung.
- 2) Setzen Sie sich auf den Stuhl und legen Sie **beide Hände auf Ihre Oberschenkel**.
- 3) Nun **wenden** Sie Ihre rechte Hand so schnell wie möglich **mindestens 10mal** von der Handfläche auf die Rückseite und wieder zurück.
- 4) Wiederholen Sie die Übung mit der linken Hand ebenfalls in **maximaler Geschwindigkeit**.

**Achten Sie darauf, dass Sie die Hand nicht über die Handkante rollen, sondern heben Sie die Hand bei jeder Wendung vom Oberschenkel ab und schlagen Sie nach der Drehung wieder leicht auf Ihren Oberschenkel.**

## 4. Finger-Nase Versuch



- 1) Drehen Sie den Stuhl um 90° sodass er auf die Wand ausgerichtet ist. Die Markierung an der Wand sollte sich nun genau gegenüber des Stuhls **auf Augenhöhe** befinden
- 2) Wenn Sie die Wand-Markierung mit Ihrer Zeigefinger-Spitze berühren, sollte der **Arm ca 90% gestreckt** sein
- 3) Tippen Sie nun in normaler Geschwindigkeit mit der Spitze ihres rechten Zeigefingers erst auf die Markierung an der Wand und dann auf Ihre Nase. Dabei sollten Sie **mindestens 5 mal** zwischen Wand und Nase hin und her wechseln.
- 4) Wiederholen Sie die Übung anschließend mit links ebenfalls in **moderater Geschwindigkeit**.

**Achten Sie darauf, dass beim Wechsel zwischen Wand und Nase eine Drehung im Handgelenk erforderlich ist, damit nur die Spitze des Zeigefingers genutzt wird. Alle anderen Finger sollten ähnlich, wie bei einer Zeigebewegung geschlossen sein.**

## 5. Sprachübung

### Teil 1: Freie Sprache

- 1) Setzen Sie sich vor das Tablet und sprechen Sie direkt in die Kamera. **Nur das Gesicht** sollte vollständig im Bild erfasst sein.
- 2) Bitte erzählen Sie etwas über Ihre Hobbys, Ihren Tagesablauf oder was Ihnen gerade spontan einfällt.
- 3) Erwähnen Sie dabei bitte keinerlei persönliche Informationen, wie Ihren Namen, Wohnort, oder Arbeitsplatz.



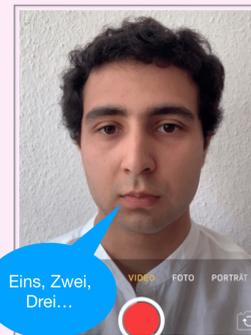
### Teil 2: PATA-Rate

Sagen Sie **10 Sekunden** lang immer wieder: **„PATA, PATA, PATA“**, so schnell und deutlich wie möglich. Sie können die Stoppuhr am oberen Bildrand als Orientierungshilfe verwenden.



### Teil 2: Zählen

Zählen Sie bitte von **1 bis 10** und wieder zurück von **10 bis 1** in gewöhnlicher Geschwindigkeit



### 2.2.2 Atom5<sup>®</sup>-App und Atom5<sup>®</sup>-Plattform

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit einem Industrie- Partner (Aparito<sup>®</sup>) wurde eine digitales SARA<sup>home</sup> Modul in Aparitos Atom5<sup>®</sup>-App implementiert. Die erhobenen Daten können in der *ATOM5 Investigator Plattform* unmittelbar eingesehen werden. Aparito<sup>®</sup> ist auf die Entwicklung appbasierter Outcomeparameter für klinische Studien spezialisiert und hat mit der Atom5<sup>®</sup>-App ein Grundprogramm konzipiert, welches je nach Bedürfnis einer Studie in seinen Funktionen und den erhobenen Parametern modular angepasst werden kann. In der hier vorgestellten Arbeit wird zunächst die für iOS und Android-Geräte verfügbare Atom5<sup>®</sup>-App auf dem Gerät installiert. Anschließend erfolgt die Aktivierung der für SARA<sup>home</sup> entwickelten Version der Atom5<sup>®</sup>-App, indem ein zuvor auf der Atom5<sup>®</sup>-Plattform erzeugter probandenspezifischer QR-Code eingescannt wird. Dies führt dazu, dass in der App zunächst drei sog. „Patient-Related-Outcome-Measures“ (PROs) angezeigt werden. PROs beschreiben Aufgaben, die der Patient erfüllen muss, wobei im Fall von SARA<sup>home</sup> PROs entweder Texte, Fragebögen oder Videoaufzeichnungen sein können. Die ersten drei PROs an Tag 0 bestehen dabei aus den Sicherheitsanweisungen, dem Instruktionsvideo zum Aufbau von SARA<sup>home</sup> und der Frage nach dem Gesundheitszustand. Nach Bearbeitung der drei PROs trifft die nächste Serie an fünf PROs ein. Diese entsprechen den fünf Items des SARA<sup>home</sup> und haben einen homogenen Aufbau: Zunächst erscheint eine Seite, auf welcher das entsprechende Instruktionsvideo zur Übung gesichtet werden kann. Auf der darauffolgenden Seite wird die Frontkamera geöffnet und die Aufzeichnung kann beginnen. Sobald der Proband die Aufzeichnung beendet und die korrekte Durchführung bestätigt hat, wird das nächste PRO bzw. die nächste Übung gestartet. Bei Übungen die Seitengetrennt stattfinden (*NF* und *FAHM*) wird der Proband zusätzlich gefragt, ob er die Übung für beide Seiten durchgeführt hat. An den folgenden Studientagen eins bis vierzehn erhält der Proband zweimal täglich morgens (ab 6:00 Uhr) und abends (ab 19:00 Uhr) jeweils fünf PROs auf sein Endgerät. Vergessene Aufzeichnungen können über einen extra dafür vorgesehenen Menüpunkt nachträglich hochgeladen werden. Sicherheitsanweisungen, Aufbauinformation und Durchführung der einzelnen SARA<sup>home</sup>-Items können jederzeit im Bibliotheksmodul der App nachgelesen werden.

Die Atom5<sup>®</sup>-Plattform wurde nach europäischen Datenschutznormen erstellt. Von der Studienleitung festgelegte Mitarbeiter der Studie erhalten per Mail einen

Registrierungslink durch den der Nutzernamen (E-Mail) und Passwort festgelegt werden können. Nach erfolgreicher Registrierung können die Mitarbeiter von allen Geräten aus neuen Probanden hinzufügen, indem sie ein Pseudonym sowie ein Datum für Studienstart (Tag 0) und erstmalige Heimaufzeichnung (Tag 1) festlegen. Mit dem anschließend generierten probandenspezifischen QR-Code kann die SARA<sup>home</sup>-Version der Atom5<sup>®</sup>-App auf dem Studiengerät aktiviert werden. Nach vollständiger Bearbeitung eines PROs wird das entsprechende Video auf die Atom5<sup>®</sup>-Plattform hochgeladen. Die Videoaufzeichnungen können entweder heruntergeladen oder direkt auf der Plattform eingesehen und bewertet werden. Nach Studienende werden die Aufnahmen gemäß studienspezifischen Vorgaben auf DZNE-Server heruntergeladen und von der Atom5<sup>®</sup>-Plattform gelöscht.

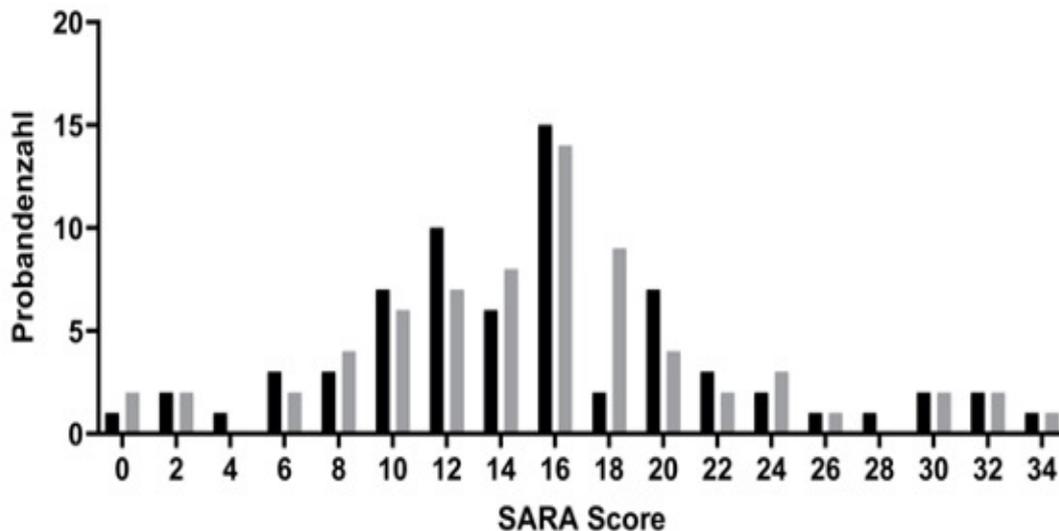
### 2.2.3 Verwendete Software

Die Bearbeitung aller Videoaufzeichnungen fand mithilfe der Videobearbeitungssoftware iMovie Version 10.1.12 statt. Statistische Analysen wurden mit Microsoft Excel Version 16.53 und GraphPad Prim Version 7.02 durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Liveratings versus Videoratings

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilungen der live ( $SARA^{live}$ ) und per Video ( $SARA^{video}$ ) vergebenen SARA-Scores, so liegt das Spektrum zwischen 0 bis 34 ( $SARA^{live}$ ) bzw. 0 bis 33 ( $SARA^{video}$ ) Punkten mit einem Durchschnittswert von 15,02 (SD = 7,07) bzw. 15,24 (SD = 7,08). Betrachtet man die Häufigkeitsverteilungen von  $SARA^{live}$  und  $SARA^{video}$  so zeigt sich eine Normalverteilung (s. Abb. 5), wodurch die Anwendung von Bland-Altman-Analysen erlaubt wird.



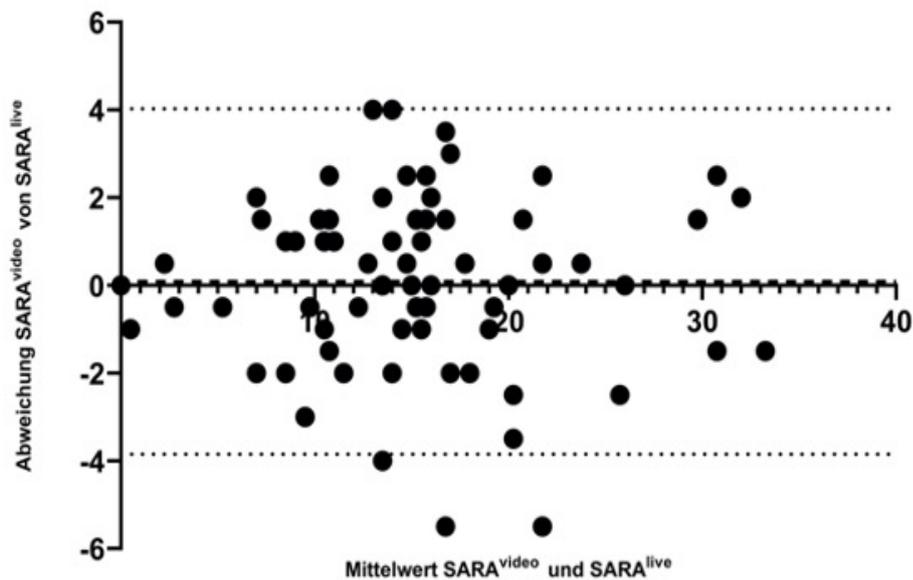
**Abb. 5 Histogramm  $SARA^{live}$  und  $SARA^{video}$**

Die live (grau) und per Video (schwarz) vergebenen Scores decken einen Großteil des Punktespektrums des SARA. Die Daten sind normalverteilt. (n=69)

Die Bland-Altman-Analysen zeigen für den SARA-Gesamtscore eine Abweichung zwischen Live- und Videoratings von 0,09 Punkten (95% KI [-3,85; 4,03]; SD = 2,01) während mehr als 95% der Werte im 95%-Toleranzbereich liegen (s. Abb. 6). Betrachtet man die für  $SARA^{home}$  ausgewählten Items des SARA, so zeigen sich auch hier geringe Abweichungen von -0,16 (95% KI [-1,60; 0,84]; SD = 0,51) für das SARA-Item 4 „Nosefinger test“ bis 0,14 (95% KI [-1,03; 1,32]; SD = 0,60) für das SARA-Item 1 „Gait“. Das SARA Item 4 „Speech“ weist eine Abweichung von -0,13 Punkten (95% KI [-1,69; 1,43]; SD = 0,80) auf, während die Abweichung beim SARA Item 7 „Fast alternating hand movements“ bei -0,03 Punkten (95% KI [-1,27; 1,22]; SD = 0,64) liegt.

Das SARA-Item 2 „Stance“ weist eine Abweichung von 0,00 Punkten (95% KI [-1,02; 1,01]; SD = 0,51) auf. Auch bei den SARA-Itemscores liegen stets 95% der Werte im 95%-Toleranzbereich (s. Abb. 7).

Ähnlich verhält es sich bei dem aus der Summe der SARA-Items 1, 2, 4, 6 und 7 kalkuliertem SARA<sup>home</sup>-Score. Hier liegen die Abweichungen zwischen Live- und Videoratings bei -0,13 Punkten 95% KI [-3,05; 2,79]; SD = 1,49), und 95% der Werte liegen im 95%-Toleranzbereich (s. Abb. 7).



#### Abb. 6 Bland-Altman-Analyse: Gesamt-SARA

Abweichung (Bias): 0,09 (SD = 2,01) 95%-Toleranzbereich: -3,85 bis 4,03. Die mittlere Abweichung (gestrichelte Linie) liegt unter einen Punkt. 95% der Werte liegen stets im 95%-Toleranzbereich (gepunktete Linie). (n=69)

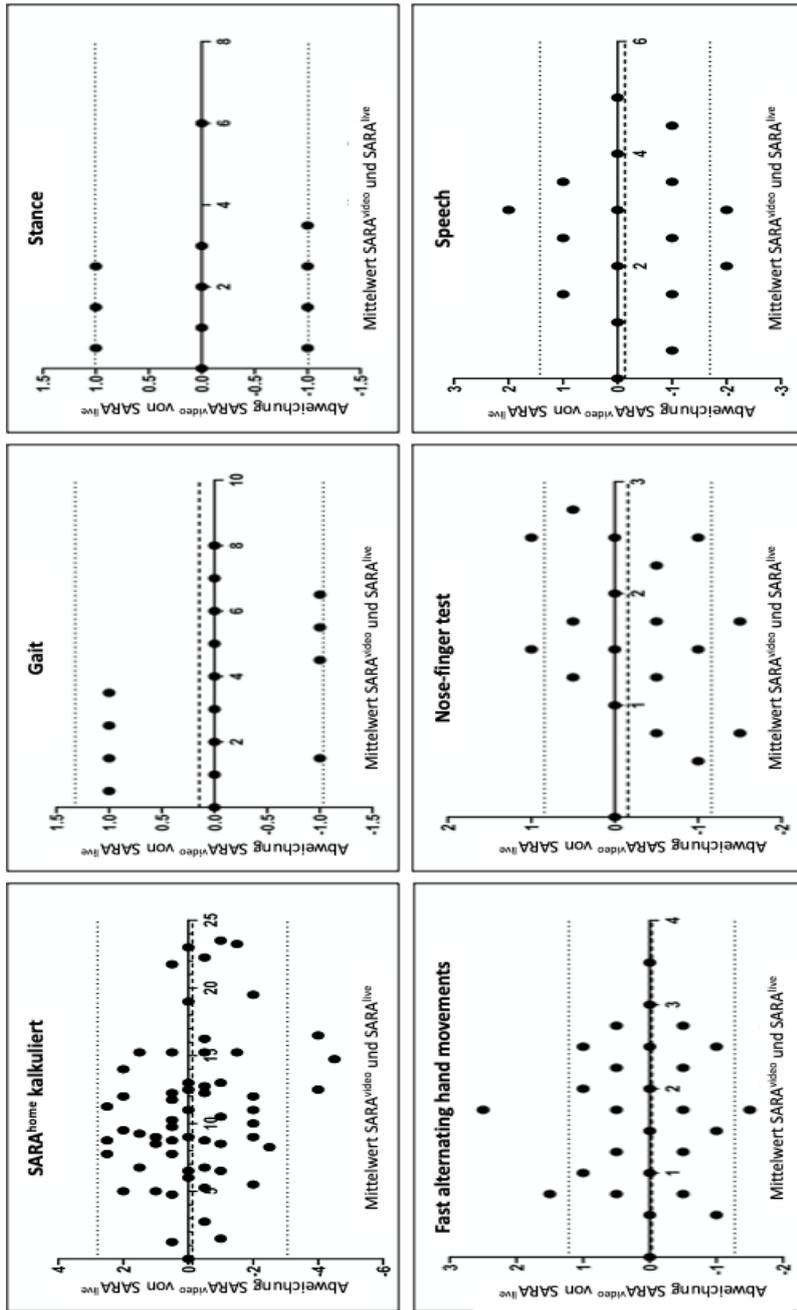


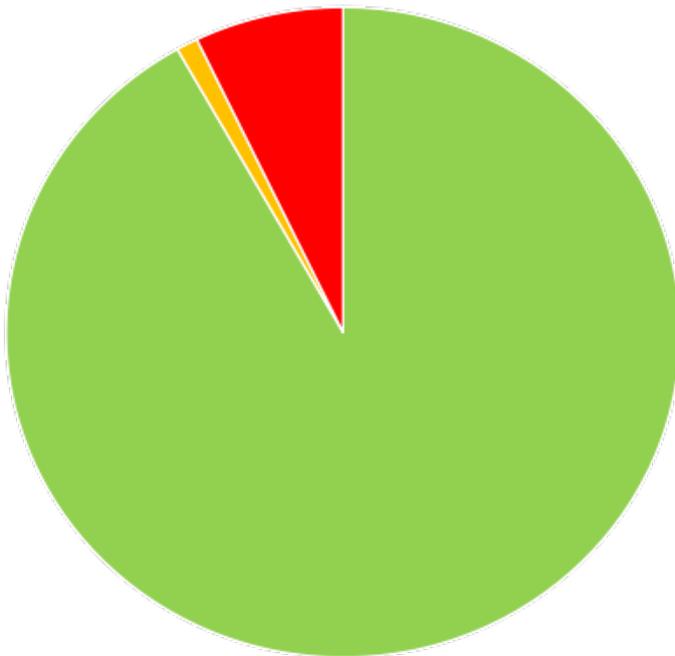
Abb. 7 Bland-Altman-Analysen SARA<sup>live</sup> vs. SARA<sup>video</sup>

	SARA <sup>home</sup> (kalkuliert)	SARA-Item 1 „Gait“	SARA-Item 2 „Stance“	SARA-Item 7 „FAHM“	SARA-Item 6 „nf“	SARA-Item 4 „Speech“
Abweichung (Bias)	-0,13	0,14	0,00	-0,03	-0,16	-0,13
SD	1,49	0,60	0,51	0,64	0,51	0,80
Unteres 95%-KI	-3,05	-1,03	-1,01	-1,27	-1,16	-1,69
Oberes 95%-KI	2,79	1,32	1,01	1,22	0,84	1,43

Der SARA<sup>home</sup>-Score wurde aus der Summe der Items 1, 2, 4, 6 und 7 des SARA kalkuliert. Die mittlere Abweichung (gestrichelte Linie) liegt stets unter einem Punkt. 95% der Werte liegen stets im 95%-Toleranzbereich (gepunktete Linie). (n=69)

### 3.2 Machbarkeitsanalyse

Die Machbarkeitsanalyse von SARA<sup>home</sup> besteht aus der Analyse der Probanden-Compliance und Registrierung sicherheitsrelevanter Vorfälle während der Durchführung. Hier waren von insgesamt 868 aufgezeichneten SARA<sup>home</sup>-Untersuchungen 92% (=797) auswertbar, 7% (=62) wurden vergessen und 1% (=9) waren aufgrund inkorrektur Durchführung nicht auswertbar (s. Abb. 8). Bei insgesamt 31 Probanden ergeben sich damit pro Probanden durchschnittlich 2,29 nicht-auswertbare SARA<sup>home</sup>-Auswertungen.

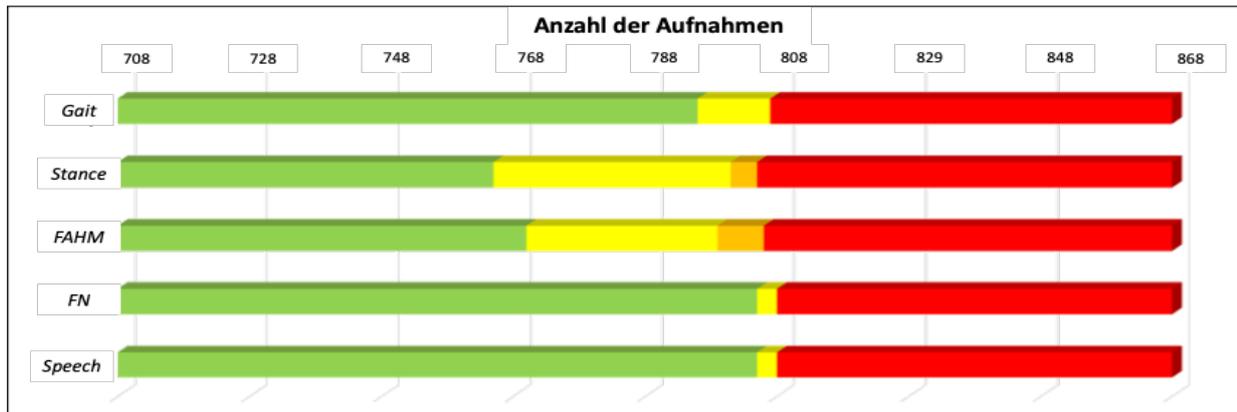


**Abb. 8: Compliance bei SARA<sup>home</sup>-Gesamtuntersuchungen**

Auswertbare Aufzeichnungen (grün): 797 (92%), Vergessene Aufzeichnungen (rot): 62 (7%), Nicht-Auswertbare Aufzeichnungen (orange): 9 (1%) (n=31)

In der Auswertung der Item-Compliance (s. Abb. 9), wurden *Stance* (40 Übungen bzw. 5%, davon 36 auswertbar, 4 nicht-auswertbar) und *FAHM* (36 Übungen bzw. 4%, davon 29 auswertbar, 7 nicht-auswertbar) am häufigsten falsch ausgeführt. Der häufigste Fehler bei der *Stance* Übung bestand in einer zu kurzen Durchführungs-Dauer (<10 Sekunden pro Standposition), bei der *FAHM*-Übung in der Geschwindigkeit der Durchführung (nicht in Maximalgeschwindigkeit). Einzelne SARA<sup>home</sup>-Items wurden nur selten vergessen, von insgesamt 62 fehlenden SARA<sup>home</sup>-Auswertungen waren lediglich zwei auf einzelne vergessene Items zurückzuführen.

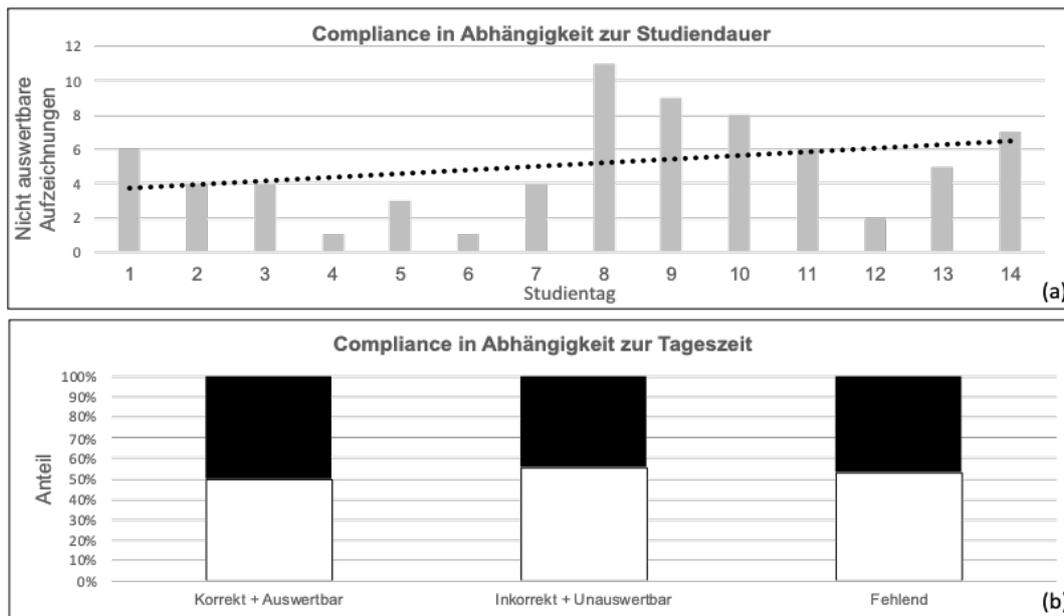
Während des gesamten Studienzeitraums von SARA<sup>home</sup> wurden keine sicherheitsrelevanten Vorfälle in Zusammenhang mit der Durchführung der SARA<sup>home</sup>-Übungen gemeldet oder auf Video ausgezeichnet.



**Abb. 9: Compliance bei SARA<sup>home</sup>-Einzelitems**

grün: korrekt & auswertbar; gelb: inkorrekt & auswertbar;  
orange: inkorrekt & nicht auswertbar; rot: vergessen (n=31)

Bei der Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Compliance (s. Abb. 10), konnte kein Zusammenhang zu Tageszeit (morgens versus abends) festgestellt werden (gleichmäßige Verteilung auswertbarer und nicht-auswertbarer Scores). Die durchschnittliche Anzahl nicht-auswertbarer Aufzeichnungen (Inkorrekte Durchführung oder fehlend) nimmt steigt jedoch im Studienverlauf leicht zu (von ca. 4 Aufzeichnungen am ersten Studientag auf ca. 6 Aufzeichnungen am letzten Studientag).

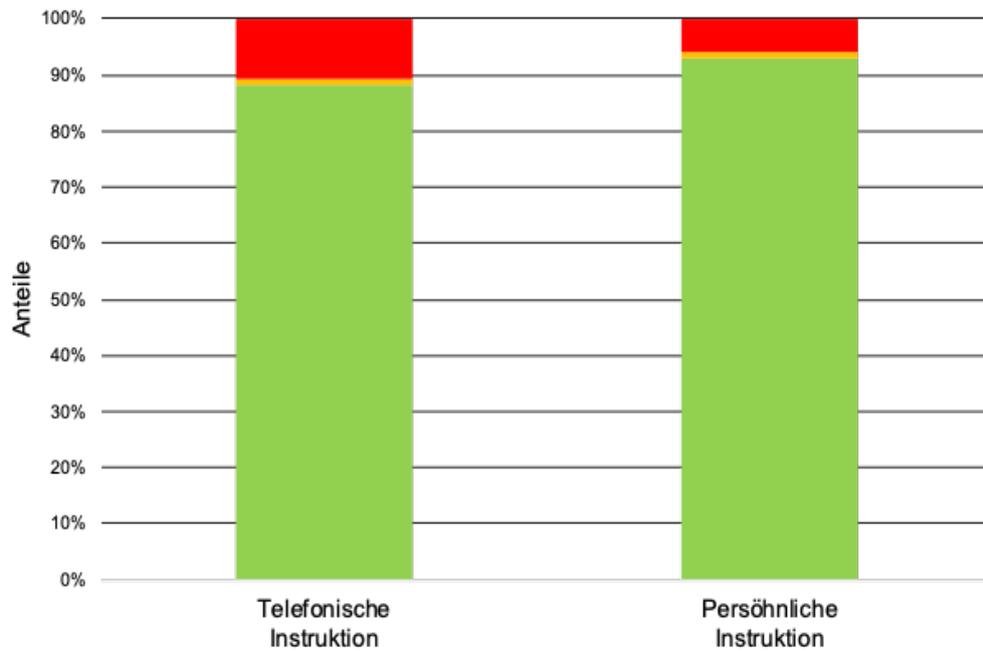


**Abb. 10: Einflussfaktoren auf Compliance**

(a) Die Anzahl nicht-auswertbarer Aufzeichnungen nimmt mit zunehmender Beobachtungsdauer leicht zu. (b) Der Anteil nicht-auswertbarer Aufzeichnungen ist zwischen den Morgenaufzeichnungen (weiß) und den Abendaufzeichnungen (schwarz) gleichmäßig verteilt. (n=31)

### 3.3 Compliance bei persönlicher versus telefonischer Instruktion

Vergleicht man die Compliance der persönlich instruierten Probanden (n=23) mit der der telefonisch instruierten Probanden (n=8), so zeigen sich ähnliche Complianceparameter. Trotz des höheren Durchschnittsalters der telefonisch instruierten Kohorte von 53,00 Jahren (SD = 11,21) im Vergleich zu der persönlich instruierten Kohorte mit 46,00 Jahren (SD = 13,98) liegt der Anteil auswertbarer Aufzeichnungen unter den telefonisch instruierten Probanden bei 88% und unter den persönlich instruierten Probanden bei 93% (s. Abb. 8). Bei den telefonisch instruierten Probanden waren insgesamt 26 von 224 Aufzeichnungen bzw. 12% und bei den persönlich instruierten insgesamt 45 von 644 Aufzeichnungen bzw. 7% nicht auswertbar. Somit sind bei telefonischer Instruktion pro Proband 3,25 und bei persönlicher Instruktion 1,96 Aufzeichnungen nicht auswertbar.



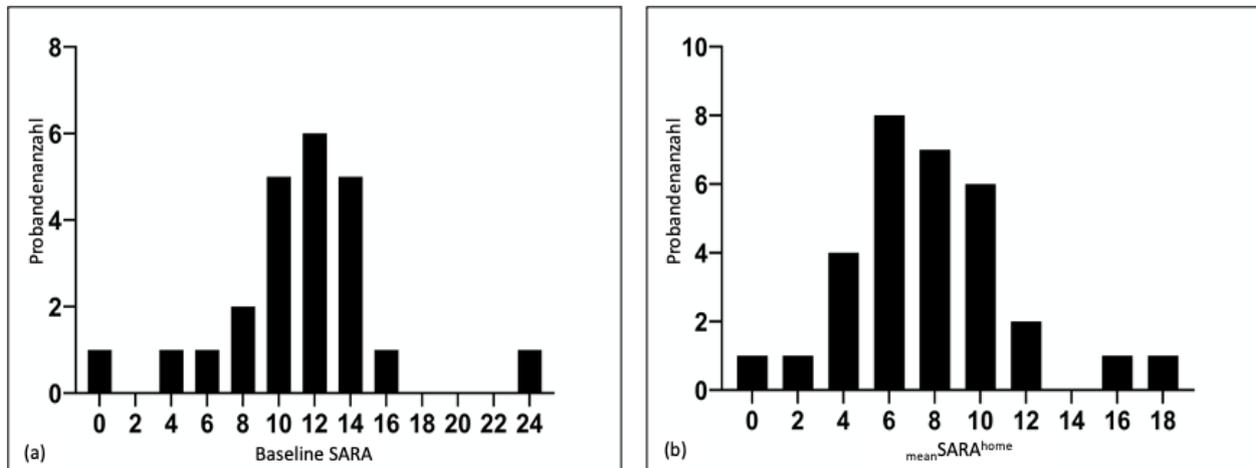
**Abb. 11: Gesamtcompliance bei telefonischer und persönlicher Instruktion**

Grün: Auswertbare Aufzeichnungen; rot: Vergessene Aufzeichnungen; orange: nicht-auswertbare Aufzeichnungen.

(n (telefonische Instruktion) = 8; n (persönliche Instruktion) = 23)

### 3.4 Validierung von SARA<sup>home</sup> im heimischen Umfeld

Die Häufigkeitsverteilungen der bei Rekrutierung vor-Ort evaluierten SARA-Untersuchung (=Baseline SARA) von n=23 Probanden und deren durchschnittlicher SARA<sup>home</sup>-Score über den gesamten Beobachtungszeitraum von 14 Tagen (=meanSARA<sup>home</sup>) sind normalverteilt (s. Abb. 12), was die Anwendung von Pearson-Korrelationen und Bland-Altman-Analysen erlaubt.

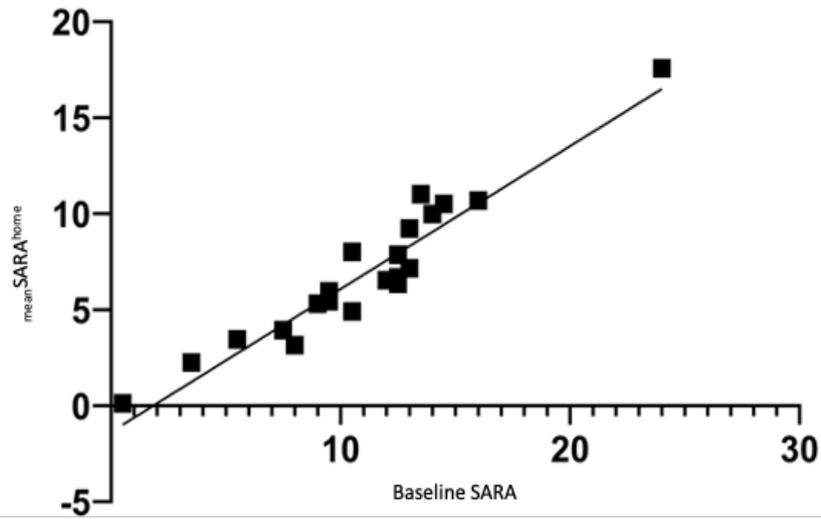


**Abb. 12 Histogramme Baseline SARA und SARA<sup>home</sup> über 14 Tage**

Der Baseline SARA (a) und der durchschnittliche SARA<sup>home</sup> über den gesamten Beobachtungszeitraum von 14 Tagen (b) sind jeweils normalverteilt. Der durchschnittliche Baseline SARA liegt bei 11,13 Punkten (SD = 4,51) und der durchschnittliche meanSARA<sup>home</sup> bei 7,65 Punkten (SD = 3,6). (n=31)

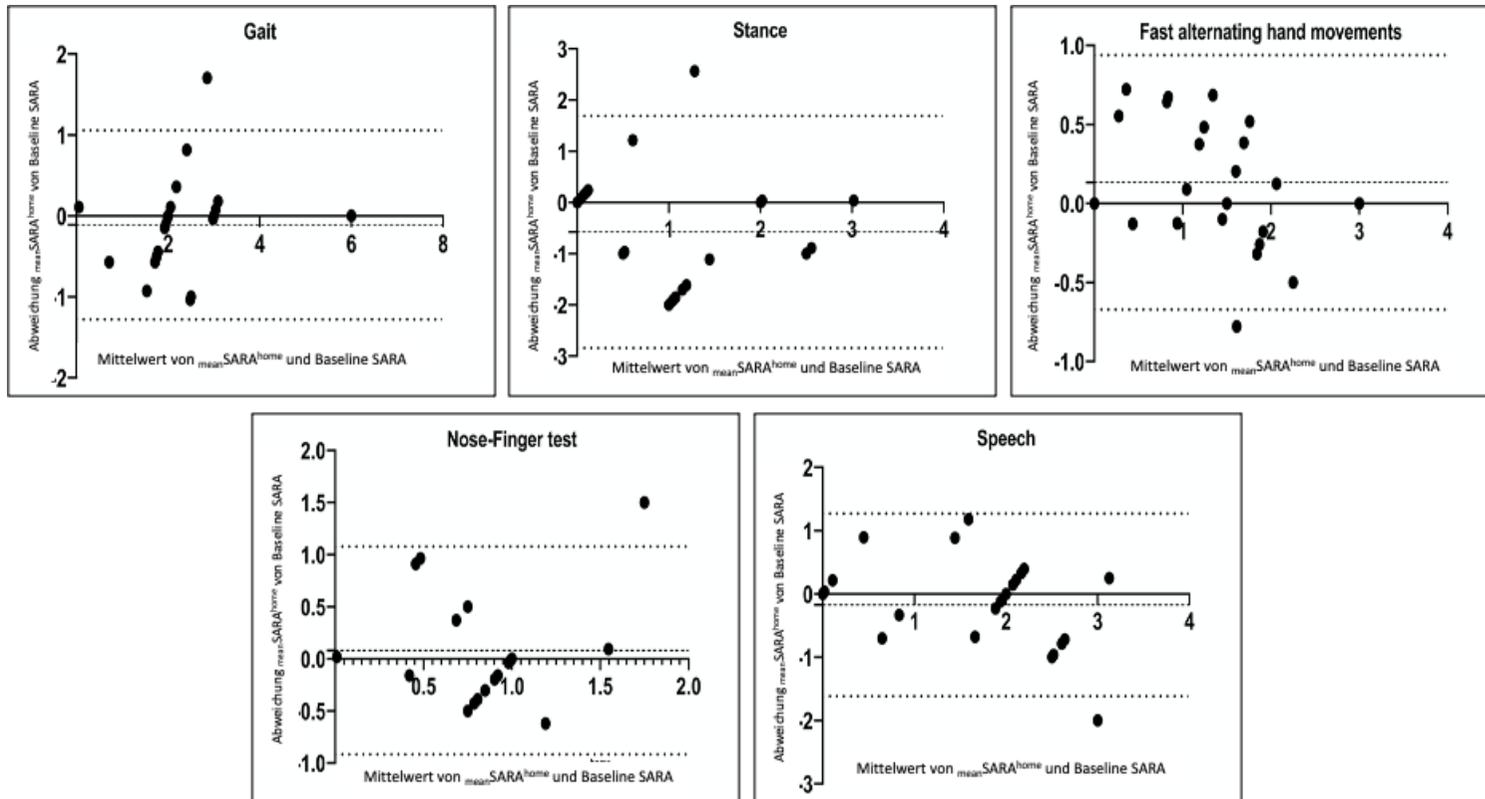
Die Gesamtscores von Baseline SARA und meanSARA<sup>home</sup> weisen eine hohe Pearson-Korrelation von  $r = 0,95$  (95% KI [0,88; 0,98];  $p < 0,0001^{****}$ ) auf (s. Abb.13).

In den Bland-Altman-Analysen der Itemscores liegen die Abweichungen der SARA<sup>home</sup>-Items von den korrespondierenden SARA-Items zwischen 0,13 (95% KI [-0,67; 0,94]; SD = 0,41) bei *FAHM* und -0,58 (95% KI [-2,84; 1,69]; SD = 0,41) bei *Stance*, alle untersuchten Abweichungen sind kleiner als einen Punkt. Die geringste Abweichung findet sich bei *NF* mit 0,08 Punkten (95% KI [-0,92; 1,08]; SD = 0,51) Dabei liegen stets 95% der Werte im 95%-Toleranzbereich (s. Abb. 14)



**Abb. 13 Lineare Regression Baseline SARA vs. mean SARA<sup>home</sup>**

Die Gesamtscores von Baseline SARA und mean SARA<sup>home</sup> zeigen eine hohe Pearson-Korrelation von  $r = 0,95$  (95% KI [0,88; 0,98];  $p < 0,0001^{****}$ ). (n=31)



**Abb. 14: Analysen SARA<sup>home</sup>-Items vs. korrespondierende SARA-Items**

	<i>Gait</i>	<i>Stance</i>	<i>FAHM</i>	<i>nf</i>	<i>Speech</i>
<i>Abweichung (Bias)</i>	-0,11	-0,58	0,13	0,08	-0,17
<i>SD of Bias</i>	0,60	1,16	0,41	0,51	0,74
<i>Unteres 95% KI</i>	-1,28	-2,84	-0,67	-0,92	-1,62
<i>Oberes 95% KI</i>	1,06	1,69	0,94	1,08	1,27

Die mittlere Abweichung (gestrichelte Linie) liegt stets unter einen Punkt. 95% der Werte liegen stets im 95%-Toleranzbereich (gepunktete Linie). (n=31)

### 3.5 Intraindividuelle Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Score

Die intraindividuelle Fluktuation wurde aus der Differenz zwischen maximalem und minimalem Score im gesamten Beobachtungszeitraum errechnet. Für den SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore lag diese zwischen 1,00 bis 5,50 Punkten (Mittelwert  $\pm$  SD,  $3,37 \pm 1,10$ ) (s. Abb. 15). Bei allen Probanden lag eine Fluktuation  $\geq 1$  Punkt im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore vor (s. Abb. 16).

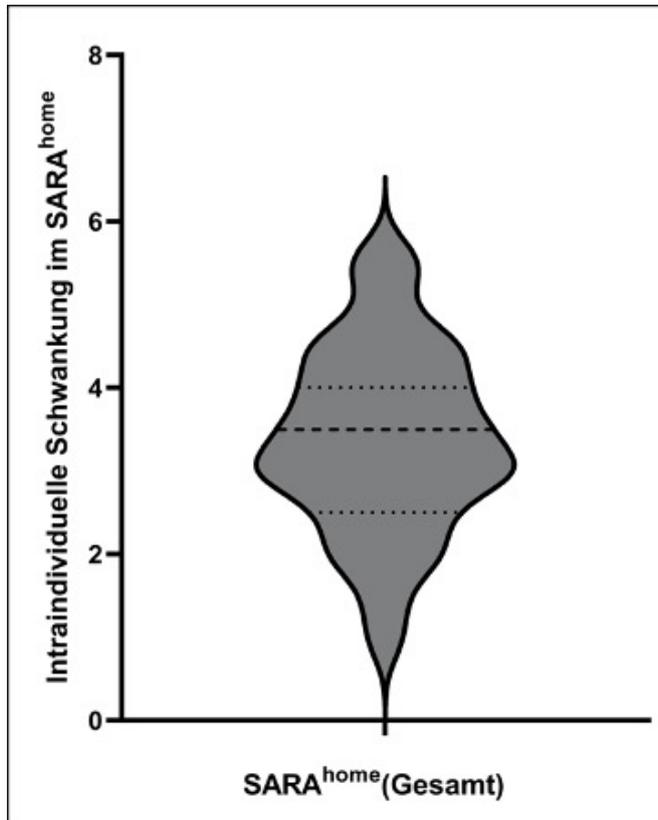
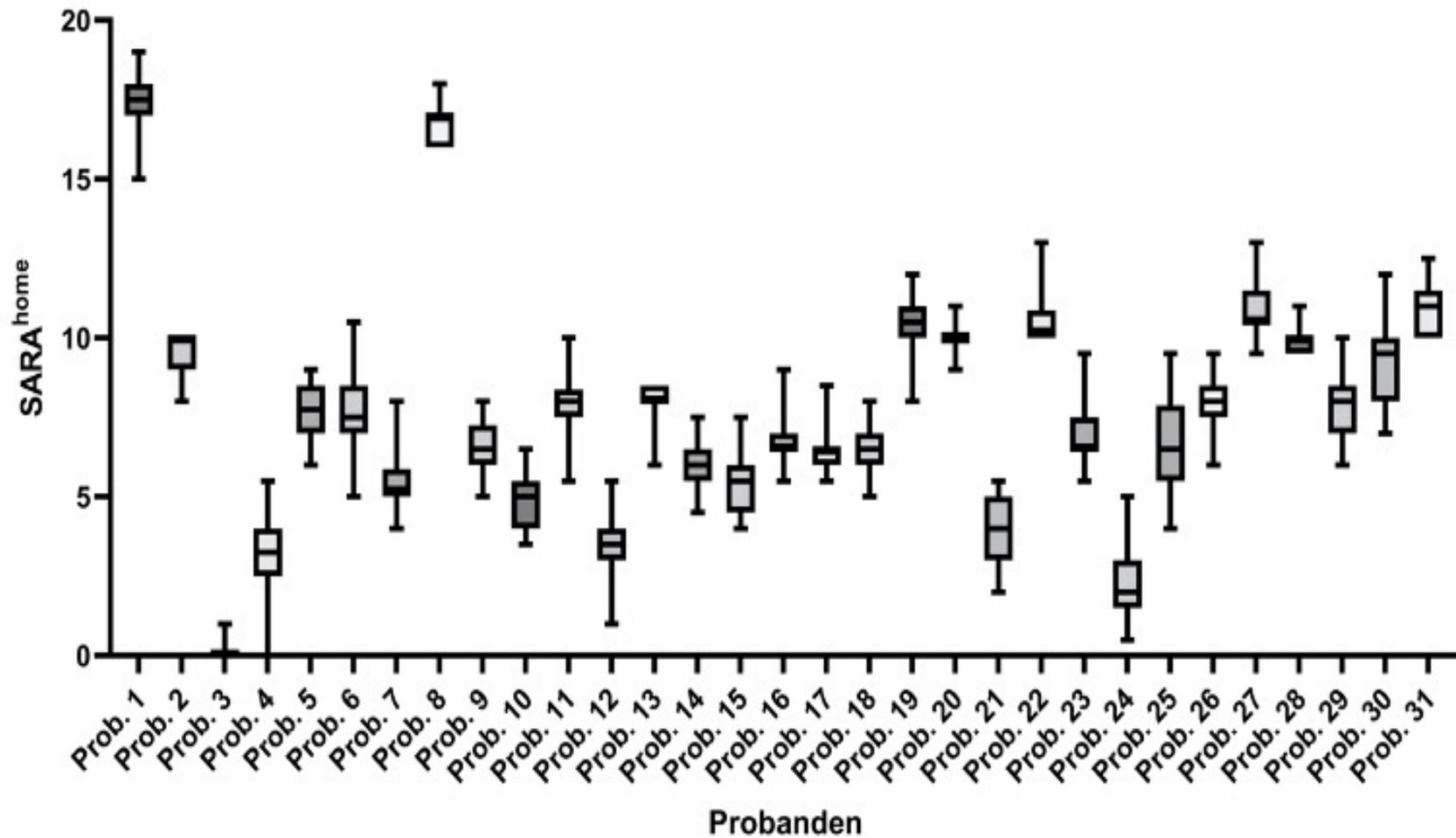


Abb. 15: **Intraindividuellen Fluktuation des SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore**

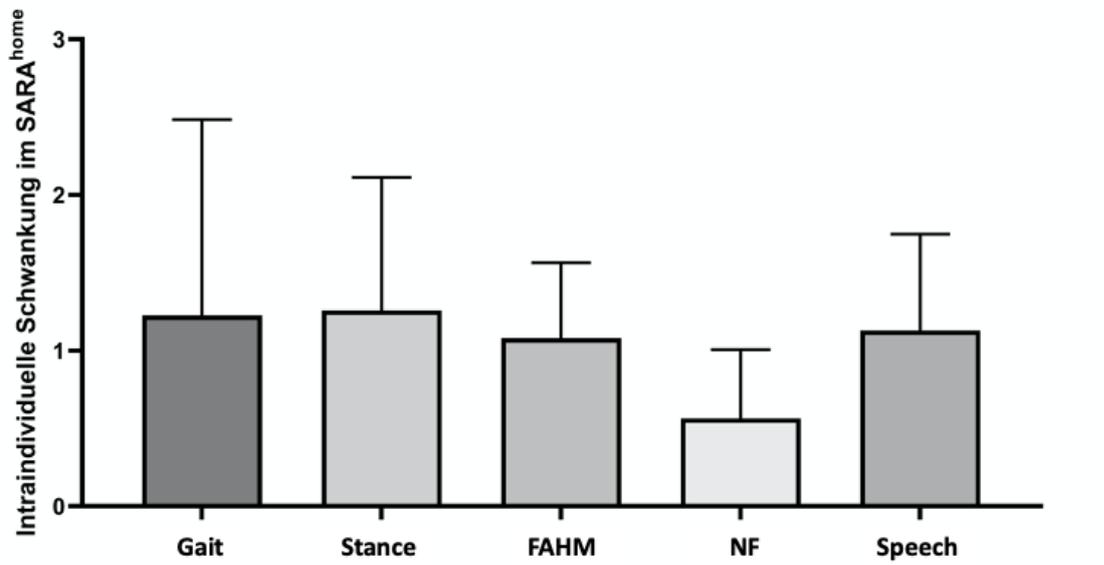
Die mediane Fluktuation (gestrichelte Linie) liegt bei 3,50 Punkten. 50% der Probanden fluktuieren im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen 2,50 (untere gepunktete Linie) bis 4,00 Punkten (obere gepunktete Linie). (n=31)



**Abb. 16: SARA<sub>home</sub>-Scores aller Probanden.**

Es zeigen sich bei jedem Probanden über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg Fluktuationen im SARA<sub>home</sub> Score. (n=31)

Die höchste intraindividuelle Fluktuation zeigt sich bei Item 1/ *Gait* ( $1,23 \pm 1,26$ ) und *Stance* ( $1,26 \pm 0,86$ ) (s. Abb. 14). Gefolgt von *Speech* ( $1,13 \pm 0,62$ ) und *FAHM* ( $1,08 \pm 0,48$ ). Die geringste Fluktuation zeigt sich bei *NF* ( $0,56 \pm 0,44$ ).

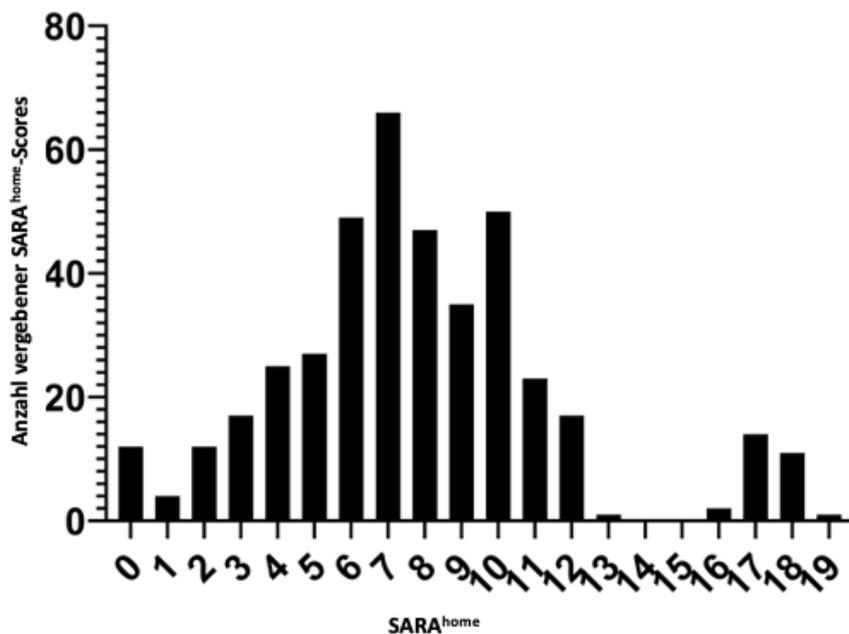


**Abb. 17: Intraindividuelle Fluktuation der SARA<sup>home</sup>-Itemscores**

Die durchschnittliche Fluktuation bei jedem SARA<sup>home</sup> Item ist als Balkendiagramm und die entsprechende Standardabweichung als Fehlerbalken dargestellt. (n=31)

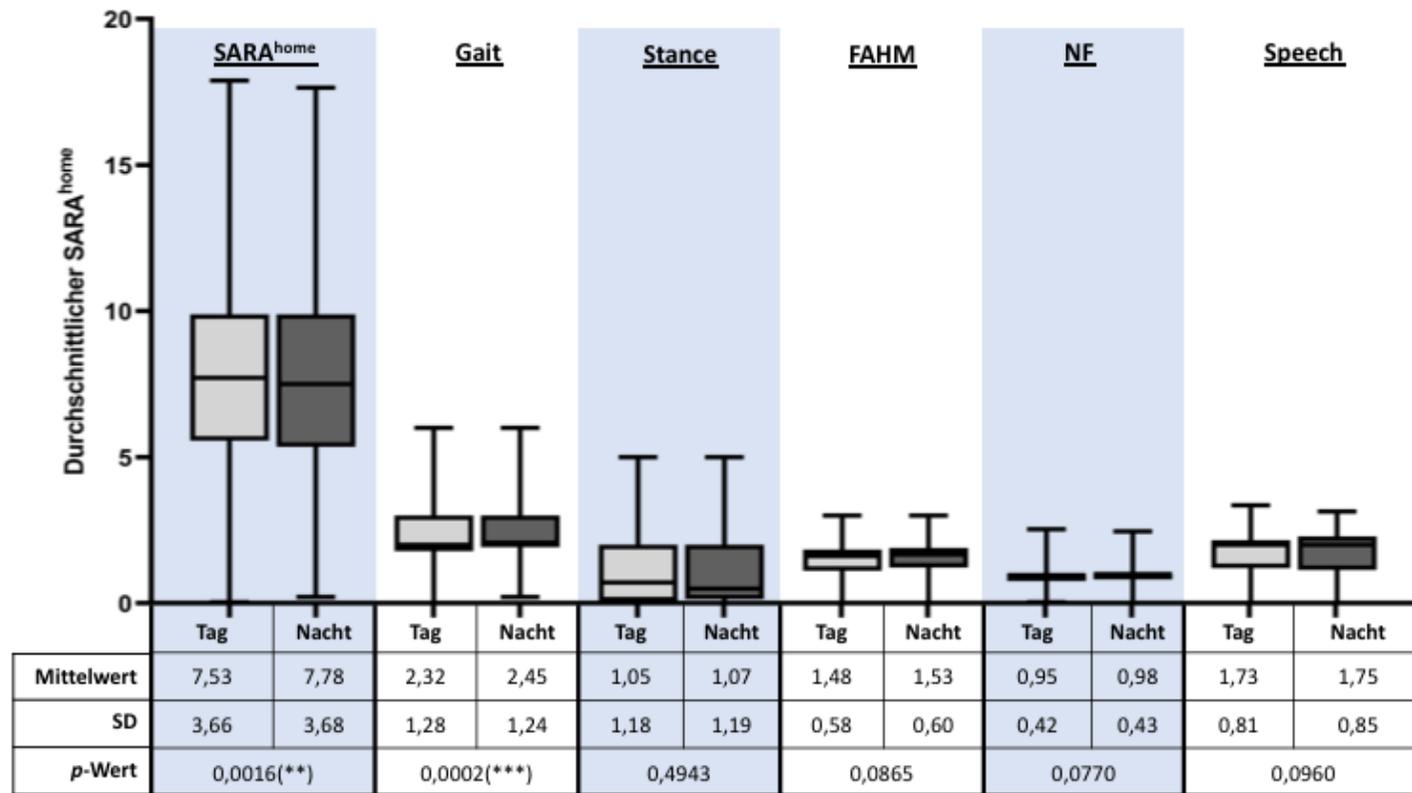
### 3.6 Einfluss der Tageszeit auf den SARA<sup>home</sup>-Score und dessen intraindividuelle Fluktuation

Das Histogramm aller vergebenen SARA<sup>home</sup>-Scores (s. Abb. 18) zeigt eine Normalverteilung, was die Anwendung eines gepaarten t-tests zur statistischen Analyse erlaubt.



**Abb. 18 Histogramm der vergebenen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores**  
Die Daten sind normalverteilt. (n=31)

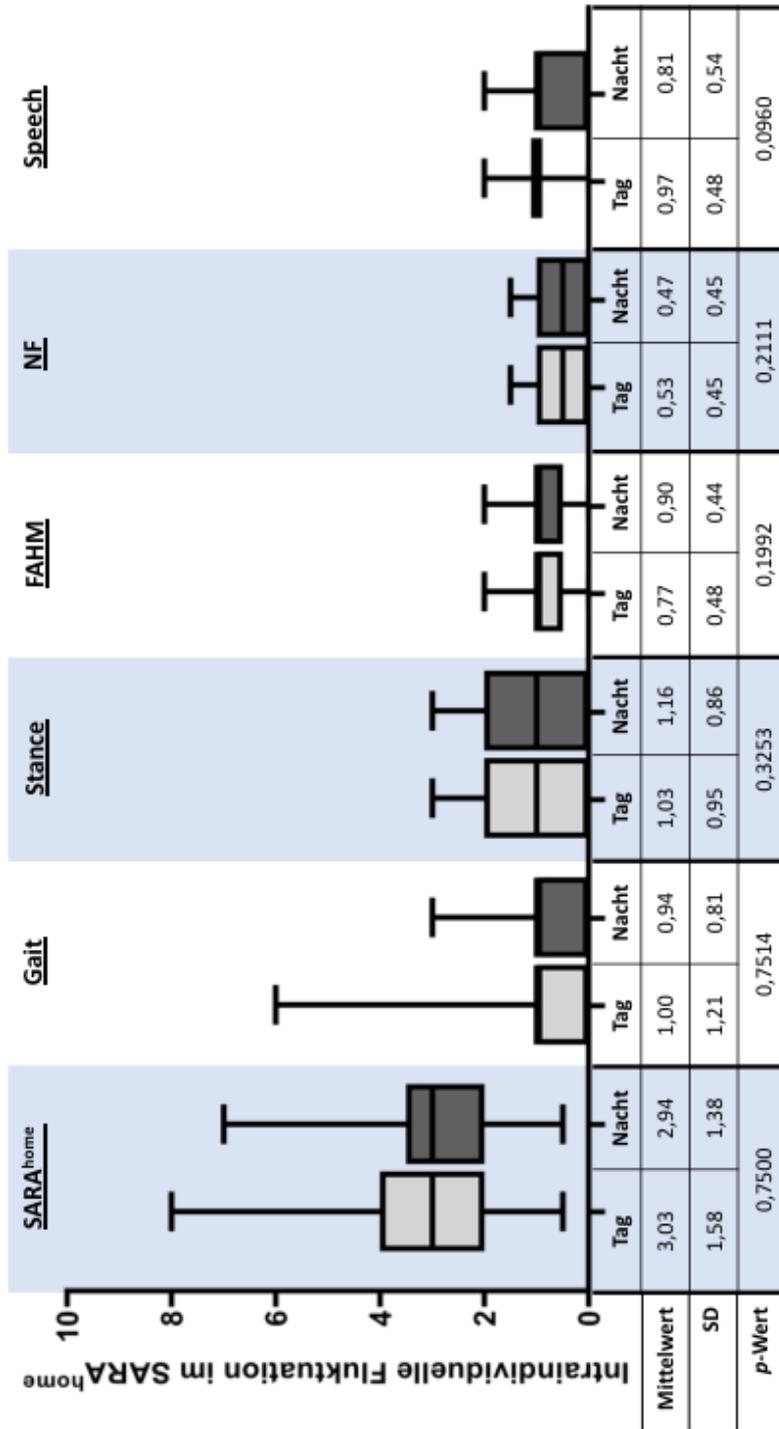
Zwischen den SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores der Morgen- versus dem der Abendaufzeichnung besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0016^{**}$ ), wobei der Score am Abend durchschnittlich 0,25 Punkte (95% KI [0,10; 0,40]; SD = 0,40) höher ist als der am Morgen. Bei den Itemscores besteht nur bei *Gait* ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0002^{***}$ ) zwischen Morgen- und Abendaufzeichnung, wobei hier der Score am Abend durchschnittlich 0,13 Punkte (95% KI [0,06; 0,19]; SD = 0,17) höher ist als der am Morgen. Bei den übrigen Itemscores besteht kein statistisch signifikanter Unterschied und die  $p$ -Werte liegen über 0,05 (s. Abb. 19).



**Abb. 19: Boxplots der durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamt- und SARA<sup>home</sup>-Itemscores bei den Morgen- versus Abendaufzeichnungen**

Nur die SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores und die Itemscores bei *Gait* unterscheiden sich in den Morgen- versus Abendaufzeichnungen statistisch signifikant jedoch gering voneinander. (n=31)

Betrachtet man die intraindividuelle Fluktuation während den Morgen- versus Abendaufzeichnungen, so zeigen sich hier sowohl für den SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore als auch für die Itemscores keine signifikanten Unterschiede und die *p*-Werte liegen durchgehend über 0,10 (s. Abb. 20)



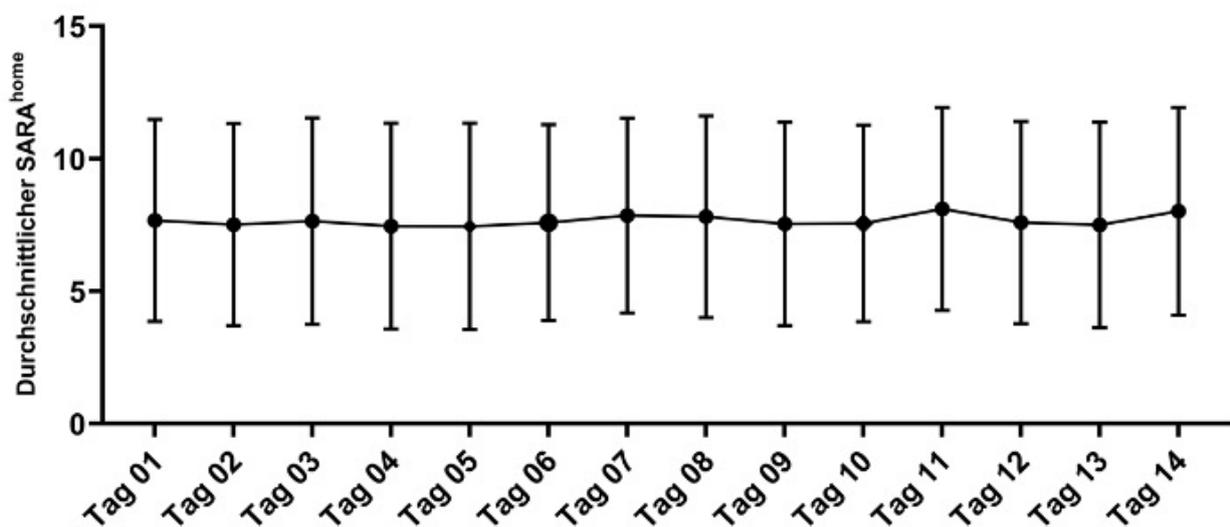
**Abb. 20** Boxplot der intraindividuellen Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Gesamt und SARA<sup>home</sup>-Itemscores bei den Morgen- versus Abendaufzeichnungen

Die Fluktuationen im Gesamt- und den Itemscores unterscheiden sich während der Morgen- und Abendaufzeichnung nicht statistisch signifikant voneinander. (n=31)

### 3.7 Einfluss des Beobachtungszeitraums auf den SARA<sup>home</sup>-Score (Trainingseffekte) und dessen intraindividuelle Fluktuation

Wie Abbildung 18 entnommen werden kann, ist die Häufigkeitsverteilung aller vergebenen SARA<sup>home</sup>-Scores normalverteilt, was die Anwendung von ANOVA-Analysen zur gepaartem t-Test erlaubt.

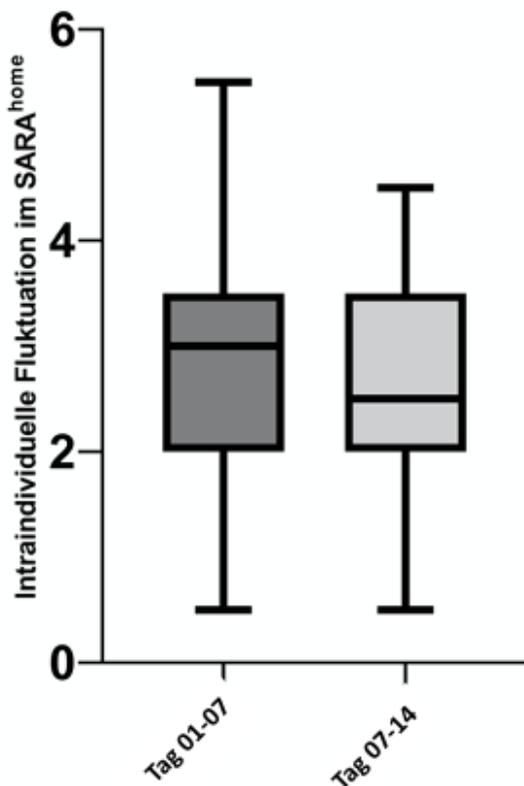
Repeated measure ANOVA-Analysen des durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore an den einzelnen Beobachtungstagen zeigen, dass bei effektivem Pairing ( $p < 0,0001^{****}$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,2351$ ) zwischen den einzelnen Beobachtungstagen existierten (s. Abb. 18). Ebenfalls besteht innerhalb des Beobachtungszeitraums kein linearer Trend innerhalb der SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores ( $p = 0,1857$ ), im Sinne einer Ab- bzw. Zunahme des SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore im Verlauf (s. Abb. 21).



**Abb. 21: Durchschnittliche SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores während der einzelnen Beobachtungstage**

Die Punkte geben den durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore aller Probanden und die Fehlerbalken das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall an. Zwischen den einzelnen Beobachtungstagen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,2351$ ). Die Verbindungslinie zwischen den durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores, zeigt an, dass es keinen linearen Trend im Verlauf des Beobachtungszeitraums gibt ( $p = 0,1857$ ). ( $n=31$ )

Bei den intraindividuellen Fluktuationen zeigt ein gepaarter t-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,2504$ ) zwischen der Fluktuation im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore während der ersten Studiehälfte (Tag 01 bis 07) versus dem in der zweiten Studiehälfte (Tag 08 bis 14) (s. Abb. 22). Auch hier war das Pairing zwischen den intraindividuellen Fluktuationen der ersten und zweiten Studiehälfte effektiv ( $p = 0,0006^{***}$ )

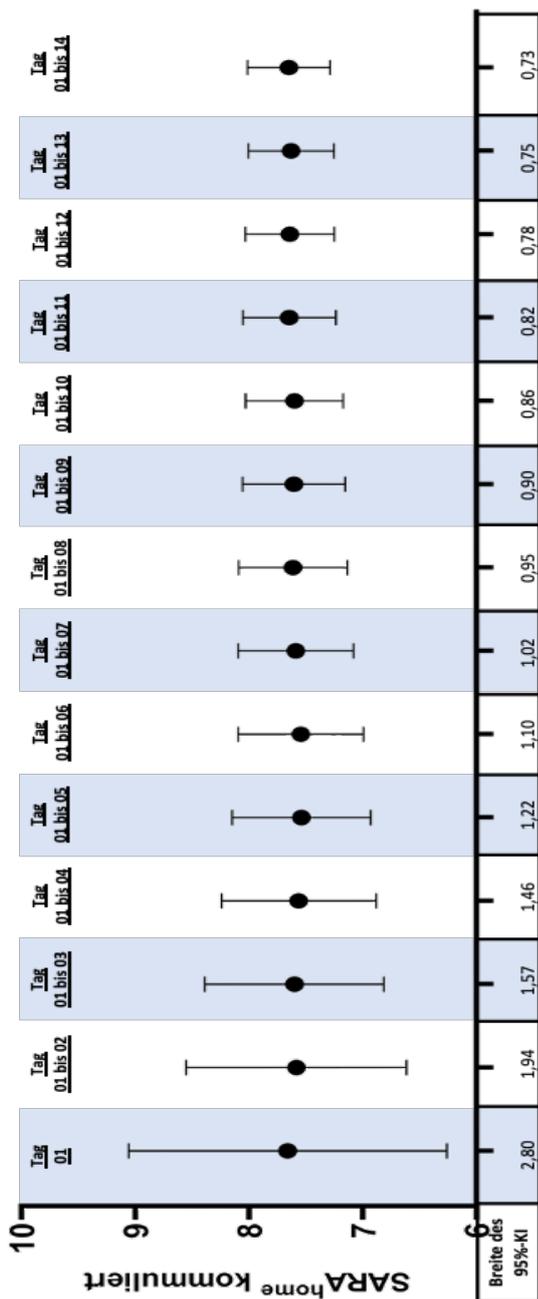


**Abb. 22: Boxplots der Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore während der ersten und zweiten Studiehälfte**

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,2504$ ) bei den intraindividuellen Fluktuationen in der ersten (Tag 01-07) versus der zweiten (Tag 07-14) Studiehälfte. ( $n=31$ )

### 3.8 Mindestdauer des Beobachtungszeitraums

Die Breite der 95% Konfidenzintervalle der kumulativen Studientage nimmt im Laufe der Studie von, 2,80 Punkten an Tag 1 auf 0,73 Punkte an Tag 14 ab (s. Abb. 23). Wird die maximal tolerierte Breite des 95%KI als Maß für eine möglichst kurze repräsentative Studiendauer auf das doppelte der minimalen Breite (an Tag 14) definiert, so wird dieser Wert an Tag 5 erstmals unterschritten.



**Abb. 23: Über Beobachtungszeitraum kumulierte SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores**  
Die Punkte geben den durchschnittlichen SARAhome-Gesamtscore im jeweiligen Beobachtungsabschnitt und die Fehlerbalken das dazugehörige 95%-KI an. Die Breite des 95%-KIs nimmt mit zunehmender Beobachtungsdauer ab und liegt ab dem fünften Tag mit 1,46 unter der zweifachen Minimalbreite von 0,73. (n=31)

## 4 Diskussion

### 4.1 Validierung von SARA<sup>home</sup> in der Heimanwendung

SARA<sup>home</sup> wurde als videobasiertes Instrument zur Fernbeurteilung von Ataxie im heimischen Umfeld konzipiert und besteht aus Teilen des SARA Scores mit nahezu identischer Durchführung. Die Validierung von SARA<sup>home</sup> erfolgte daher in drei Schritten.

In einem ersten Schritt (3.1 Liveratings versus Videoratings) wurde die Vergleichbarkeit von Live-Untersuchungen mit Auswertungen anhand von Videoaufzeichnungen der Untersuchung überprüft. Für die Auswertung wurden Videoaufzeichnungen von SARA Scores (in der Klinik) verwendet. Verglichen wurden die Bewertung des Untersuchers vor Ort mit der nachträglichen Auswertung durch drei zertifizierte Untersucher im Konsens anhand der aufgezeichneten Videos. Die Analyse (1) des gesamten SARA Scores und (2) der SARA<sup>home</sup> Items aus dem SARA score zeigte nur geringe Abweichungen zwischen der Live- und Videoauswertung.

Limitationen der Auswertung sind die Durchführung der Untersuchung in der Klinik unter Anleitung des Untersuchers und die Kalkulation des SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores aus einem vollständigen SARA Score. Die Ergebnisse sind jedoch bei standardisierter Durchführung aufgrund der hohen Korrelation zwischen SARA und SARA<sup>home</sup> (Grobe-Einsler et al., 2021) und der nahezu identischen Durchführung der Items beider Scores auch auf SARA<sup>home</sup> übertragbar

Die Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Literatur überein. Tai et al (Tai et al., 2021) konnten in einer Kohorte von 19 Probanden mit Friedreich-Ataxie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Live- und Videoauswertungen des SARA nachweisen. Allerdings waren hier in den Bland-Altman-Analysen die 95%-Konfidenzintervalle (-3.38, 5.647) relativ groß, was hauptsächlich darauf zurückgeführt werden kann, dass in der Auswertung nicht die gleiche Untersuchung live und als Aufzeichnung verglichen wurden, sondern zwei unabhängige Untersuchungen. Dabei wurde die erste Untersuchung in der Klinik durch einen Arzt durchgeführt, während die zweite Untersuchung innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Untersuchung durch vorher per Video instruierte Angehörige des Probanden erfolgte.

Zusammenfassend sind Videoauswertungen des SARA und damit auch des SARA<sup>home</sup> mit den konventionellen Auswertungen vor-Ort vergleichbar.

In einem zweiten Schritt (3.2 Machbarkeitsanalyse) wurde die Machbarkeit einer selbst-durchgeführten SARA<sup>home</sup> Untersuchung zu Hause anhand von Compliance und sog. *Adverse Events* analysiert. Hierbei konnten, in Anbetracht des großen Studienaufwands für die Probanden, sehr gute Complianceparameter nachgewiesen werden und es wurden keine sicherheitsrelevanten Vorfälle in Zusammenhang mit SARA<sup>home</sup> gemeldet. Einen erheblichen Beitrag hierzu leisten der einfache Aufbau und die unkomplizierte Durchführung von SARA<sup>home</sup> sowie die Entwicklung einer App, welche die Probanden mittels Push-Nachrichten an die Übungen erinnert und ihnen ermöglicht, auf dem eigenen Smartphone oder Tablet die Übungen aufzuzeichnen (2.2.2 Atom5<sup>®</sup>-App und Atom5<sup>®</sup>-Plattform). Dabei zeigen das Altersspektrum der Probanden (24 bis 75 Jahre) sowie der Schweregrad ihrer Ataxie (Baseline SARA: 0,5 bis 24 Punkte), dass SARA<sup>home</sup> über ein großes Altersspektrum und Schweregrad der Ataxie hinweg, gefahrlos als Instrument zur heimbasierten Beurteilung von Ataxie genutzt werden kann. Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder sehr schwerer Ataxie (SARA > 24 Punkte) konnten in dieser Studie nicht eingeschlossen werden, was eine Limitation darstellt. Diese Probanden bedürfen möglicherweise einer intensiveren Aufsicht und / oder Hilfestellung durch Dritte, was die Anwendung und Nutzen von SARA<sup>home</sup> möglicherweise limitiert.

Im Vergleich zu den anderen SARA<sup>home</sup> Items zeigte sich bei *Stance* und *FAHM* eine geringere Compliance (s. Abb. 9) Diese könnte durch eine optimierte Instruktion sowie ergänzende Inhalte in der App weiter verbessert werden. Möglich wären beispielsweise ein Timer während der Durchführung von *Stance*, um die ausreichende Dauer der Durchführung zu unterstützen.

Die Durchführung von *FAHM* könnte durch direktes Feedback über die Anzahl und Geschwindigkeit der Drehungen über die App unterstützt werden. Hierzu ist die live-Auswertung von Daten der integrierten Kamera-Tiefensensoren (Light Detection and Ranging / LIDAR) erforderlich. Untersuchungen hierzu sind in Planung.

Im dritten Schritt (3.4 Validierung von SARA<sup>home</sup> in der Heimanwendung) wurde die externe Validität durch Vergleich des SARA<sup>home</sup>-Mittelwerts aus 14 Tagen mit dem bei Studieneinschluss erhobenen *Baseline*-SARA untersucht. Es zeigte sich eine hohe Pearson-Korrelation zwischen den Gesamtscores während die Bland-Altman-Analysen

der Itemscores geringe Abweichungen zeigten. Auf Bland-Altman-Analysen der Gesamtscores wurde aufgrund der unterschiedlichen Skalen der Gesamtscores (SARA: 0-40 Punkte, SARA<sup>home</sup>: 0-28 Punkte) verzichtet. In einer Pilotstudie (Grobe-Einsler et al., 2021) wurde in einer ähnlich strukturierten jedoch größeren Kohorte (n=50) bereits eine hohe Korrelation zwischen SARA und SARA<sup>home</sup> nachgewiesen ( $r = 0.9254$ ). Allerdings wurde der SARA<sup>home</sup> dort einmalig im klinischen Umfeld erhoben, wohingegen in dieser Arbeit erstmalig longitudinale Daten im heimischen Umfeld generiert wurden. Der Abstand zwischen *Baseline*-SARA und erster SARA<sup>home</sup> Untersuchung zu Hause betrug aus organisatorischen Gründen (u.a. Persönliche Lebensumstände der Probanden oder technische Schwierigkeiten der Atom5<sup>®</sup>-App) maximal 7 Tage. Die dennoch hohe Korrelation zwischen SARA und SARA<sup>home</sup> zeigt, dass trotz intraindividuelle Fluktuationen im Schweregrad der Ataxie SARA<sup>home</sup> gegenüber dem SARA gleichwertig und somit ein valides Instrument zur Beurteilung von Ataxie im heimischen Umfeld ist.

Die Anwendung von SARA<sup>home</sup> ist bei der jetzigen Menge an 28 Einzeluntersuchungen pro Patient mit einem großen Aufwand bei der Datenauswertung verbunden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich ab dem fünften Beobachtungstag die Breite der 95%-Konfidenzintervalle nicht mehr klinisch signifikant verändert und dass mit zunehmender Beobachtungsdauer die Compliance abnimmt (3.8 Mindestdauer des Beobachtungszeitraums). Somit wäre eine Reduktion der Beobachtungsdauer auf fünf Tage repräsentativ für die bisherigen 14 Tage, würde die Compliance verbessern und die Auswertung der Aufzeichnungen effizienter gestalten.

#### 4.2 Intraindividuelle Fluktuationen ausgedrückt durch SARA<sup>home</sup>

SARA<sup>home</sup> wurde unter anderem mit der Intention entwickelt, die von Probanden oftmals anekdotisch berichtete Fluktuation ihrer Ataxie im Alltag zu quantifizieren. In der hier vorliegenden Arbeit lag der Median der intraindividuellen Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore bei 3,50 Punkten (95% KI [2,50; 4,00]). Beim SARA wird bereits eine Zunahme um 1,69 Punkte von Betroffenen als subjektive Verschlechterung wahrgenommen (Schmitz-Hübsch et al., 2010). Rechnet man diesen Wert auf das geringere Punktespektrum des SARA<sup>home</sup> mit dem Faktor 0,70 um, müssen bereits Änderungen im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore von 1,18 Punkten als subjektiv wahrnehmbar betrachtet werden. Die nachgewiesene mediane intraindividuelle Fluktuation entspricht fast dem dreifachen dieses Wertes, sodass Probanden während des Beobachtungszeitraums von 14 Tagen im Schweregrad ihrer Ataxie ausgedrückt durch den SARA<sup>home</sup>-Score klinisch signifikant schwanken.

Die höchsten intraindividuellen Fluktuationen zeigen sich bei den Items *Gait*, *Stance* und *Speech*. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass diese Items sich auf größeren Punktespektren (1 bis 8 Punkte bei *Gait* bzw. 1 bis 6 Punkte bei *Stance* und *Speech*) bewegen als die übrigen Items (1 bis 4 Punkte bei *NF* und *FAHM*). Weiterhin sind Abstufungen zwischen den Punktgrenzen bei diesen Items teilweise unverhältnismäßig definiert, sodass beispielsweise bei *Stance* im Tandemstand nur zwischen „able“ und „unable“ unterschieden wird, während beim Füße-zusammen-Stand zwischen „able without sway“, „able with sway“ und „unable“ differenziert wird (s. Abb. 1) Bei Items wie beispielsweise *Speech*, sind die Bewertungskriterien aus Untersuchersicht subjektiv, was möglicherweise größere Fluktuationen verursacht als objektivierbare Zeitkriterien (zum Beispiel Durchführungsdauer bei *FAHM*) oder Maßeinheiten (zum Beispiel Tremoramplitude bei *NF*). Um die Vergleichbarkeit zwischen SARA und SARA<sup>home</sup> zu gewährleisten, können die Kriterien zur Beurteilung der Items oder die Punktgrenzen nicht ohne weiteres verändert werden. Eine Optimierung der Auswertung im Sinne einer höheren Objektivierbarkeit kann möglicherweise durch automatisierte Auswertungen erzielt werden. Entsprechende Methoden sind aktuell in Entwicklung (Grobe-Einsler et al., 2023).

Die niedrige Fluktuation bei *NF* kann anteilig auch auf Limitierungen der Videoauswertung zurückgeführt werden, da der dreidimensional oszillierende Charakter des Tremors, in den zwei Dimensionen einer Videoaufnahme nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Andererseits ermöglicht die wiederholte Betrachtung der Aufzeichnung im Vergleich konventionellen Beobachtung während der klinischen Untersuchung eine genauere Beurteilung schnell ausgeführter Übungen wie *NF* (oder *FAHM*). Als Kompromisslösung wurde in dieser Arbeit bei *NF* eine Wandmarkierung verwendet (s. Abb. 3), da diese den Tremor bei Berührung der Wand in allen drei Dimensionen beurteilbar macht. Zusammenfassend sind die unterschiedlichen intraindividuellen Fluktuationen in den  $SARA^{home}$ -Items möglicherweise anteilig auf methodische und technische Limitierungen des  $SARA^{home}$ -Scores zurückzuführen, welche nur bedingt verbessert werden können.

Zur Untersuchung möglicher Ursachen der intraindividuellen Fluktuation im  $SARA^{home}$ -Score wurden der Einfluss von Beobachtungsdauer (Trainingseffekte) und Untersuchungszeitpunkt (morgens vs. Abends) auf den absoluten  $SARA^{home}$ -Score untersucht (3.6 und 3.7 Einfluss der Tageszeit bzw. des Beobachtungszeitraums auf den  $SARA^{home}$  Score und die intraindividuelle Fluktuation).

Über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen zeigte sich kein linearer Trend im Sinne einer kontinuierlichen Verbesserung oder Verschlechterung (s. Abb. 21) Bei wiederholter Durchführung von  $SARA^{home}$  über 14 Tage lässt sich somit kein Trainingseffekt nachweisen und  $SARA^{home}$  ist ein reliables Mittel zur Generierung longitudinaler Daten. Diese Schlussfolgerung wird dadurch bestärkt, dass der SARA ebenfalls eine exzellente Test-Retest-Reliabilität ( $ICC = 0,90$ ) aufweist (Schmitz-Hübsch et al., 2006).

Beim Vergleich der  $SARA^{home}$ -Scores der Morgen- versus Abendaufzeichnungen zeigt sich, dass der  $SARA^{home}$ -Gesamtscore und  $SARA^{home}$ -Itemscore für *Gait* Abends statistisch signifikant schlechter sind als morgens. In der Vorpublikation (Grobe-Einsler et al., 2021) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Morgen- und Abendaufzeichnungen gezeigt werden. Möglich Gründe für diese Diskrepanz sind einerseits die höhere Fallzahl in der hier vorliegenden Arbeit ( $n = 30$  vs.  $n = 12$ ), andererseits die größere Anzahl mittelgradig betroffener Probanden, welche im Allgemeinen einer höheren Fluktuation in ihrer Symptomschwere aufweisen. Die

nachgewiesenen Fluktuationen zwischen Morgen- und Abendaufzeichnung sind mit durchschnittlich 0,25 Punkten (SD = 0,40) beim SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore sowie 0,13 Punkten (SD = 0,17) beim Itemscore für *Gait* sehr gering. Die Bedeutsamkeit der Auswirkungen der Tageszeit auf den SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore ist somit als klinisch vernachlässigbar einzuordnen, wenn auch statistisch signifikant

Zur weiteren Charakterisierung der intraindividuellen Fluktuation wurden der Einfluss von Beobachtungsdauer und Untersuchungszeitpunkt (Morgens vs. Abends) auf Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Score untersucht (3.6 und 3.7 Einfluss der Tageszeit bzw. des Beobachtungszeitraums auf den SARA<sup>home</sup> Score und dessen intraindividuelle Fluktuation).

Hier zeigten sich zwischen den intraindividuellen Fluktuationen während der Morgen- versus Abendaufzeichnung sowie denen der ersten versus zweiten Studiehälfte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Somit hat die Tageszeit zwar einen statistisch signifikanten Einfluss auf den SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore jedoch nicht auf dessen intraindividuelle Fluktuation. Ebenfalls hat die Beobachtungsdauer keinen signifikanten Einfluss auf die intraindividuelle Fluktuation im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore.

#### 4.3 Fazit und Ausblick

Longitudinale Daten aus dem heimischen Umfeld ermöglichen im Gegensatz zur der Momentaufnahme aus der Klinik eine patientenzentrierte Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung, weil sie einerseits alltagsrelevante Faktoren, wie beispielsweise Erschöpfung nach der Arbeit oder Leistungssteigerung nach dem Sport berücksichtigen und andererseits eine stressfreie vertraute Untersuchungsatmosphäre für den Probanden schaffen (Warmerdam et al., 2020). So konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich die Parameter einer einmaligen Ganguntersuchung in der Klinik deutlich von denen einer 7-Tägigen Untersuchung im heimischen Umfeld unterscheiden (Hillel et al., 2019). Entsprechend dieses dringenden Bedarfs, wurden bereits zahlreiche Instrumente zur heimbasierten digitalen Beurteilung von Ataxie entwickelt. Die meisten dieser Instrumente erfordern dabei spezielle meist am Körper getragene Hardware, (Arcuria et al., 2020), messen nur ein oder zwei Symptome des ataktischen Syndroms (Matsushima et al., 2015; Gajos et al., 2020) oder sind noch nicht validiert (Summa et al., 2020). Der auf den bereits

etablierten SARA basierende SARA<sup>home</sup> ist das bisher einzige validierte Instrument zur longitudinalen Beurteilung von Ataxie im heimischen Umfeld, welches lediglich ein Smartphone oder Tablet mit Internetzugang zur Durchführung benötigt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass SARA<sup>home</sup> ein für die Heimanwendung geeignetes, sicheres und valides Instrument zur Fernbeurteilung von Ataxie ist. Die dabei generierten longitudinalen Daten zeige, dass Patienten im Schweregrad ihrer Ataxie signifikant im Tagesverlauf fluktuieren. Diese Ergebnisse haben Implikationen auf Auswertung und Entwicklung klinischer Studien. So müssen beispielsweise Effektgrößen kritisch neu beurteilt werden. Eine Studie von Ristori et al zum Effekt von Riluzol auf cerebelläre Ataxien unterschiedlicher Genese zeigte beispielsweise eine Effektgröße von 1,02 Punkten im SARA, was innerhalb der in dieser Arbeit gemessenen intraindividuellen Fluktuationen liegt (G. Ristori et al., 2010). Die Kenntnis der intraindividuellen Schwankungen im Schweregrad der Ataxie kann in der Planung künftiger klinischer Studien berücksichtigt werden. Dies unterstreicht den Mehrwert eines patientenzentrierten Outcomeparameter wie SARA<sup>home</sup> für Interventionsstudien (Davies et al., 2022).

Da es sich bei den meisten Ataxien um niedrigprävalente chronisch-progrediente Erkrankungen handelt, sind Studienvsiten für Probanden meist mit langen Anfahrtszeiten bei abnehmender Mobilität verbunden. Die Kontaktbeschränkungen während der COVID-19 Pandemie haben zudem die Notwendigkeit digitaler Beurteilungsmethoden hervorgehoben, welche selbstständig von Patienten durchgeführt werden können, ohne dabei ihr Zuhause verlassen zu müssen (Shaikh et al., 2020). In dieser Arbeit wurde auch die Möglichkeit einer telefonischen SARA<sup>home</sup>-Instruktion demonstriert (3.3 Compliance bei persönlicher versus telefonischer Instruktion). SARA<sup>home</sup> hat das Potenzial in klinischen Studien die Fernbeurteilung von Patienten ermöglichen und damit entweder den SARA ergänzen oder in Ausnahmesituation wie der COVID 19 Pandemie sogar teilweise ersetzen.

Zukünftige Arbeiten in diesem Bereich sollten neben einer Validierung von SARA<sup>home</sup> in größeren und homogener strukturierten Kohorten, vor allem eine weitere

Charakterisierung der in dieser Arbeit nachgewiesenen erheblichen intraindividuellen Fluktuation anstreben. Dabei sind vor allem die Abhängigkeit der Fluktuation vom Schweregrad der Ataxie sowie weitere Einflussfaktoren auf die intraindividuelle Fluktuation von großem Interesse.

Ebenfalls die Entwicklung automatisierter Auswertungsmethoden für SARA<sup>home</sup> sollte im Fokus stehen, da dadurch Effizienz und Objektivierbarkeit der Auswertungen weiter verbessert werden können. Beispielhafte erste Entwicklungen in diesem Bereich sind bereits publiziert (Jaroensri et al., 13.12.2016).

Ein weiteres Thema, dem sich zukünftige Forschungsvorhaben widmen sollten, ist die Kombination von SARA<sup>home</sup> Daten mit *real-life* Daten (zum Beispiel metrische Daten aus triaxialen Beschleunigungssensoren). Diese reflektieren durch kontinuierliche Aufzeichnung die Einschränkungen im Alltag des Probanden, ohne standardisierte Untersuchungsabläufe durchzuführen. Dadurch stehen sie im Vergleich zu SARA<sup>home</sup> noch näher an der Alltagsrealität des Probanden, ohne dabei auf eine aktive Mitarbeit des Probanden angewiesen zu sein. Der Nachteil von metrischen Daten, besteht darin, dass unterschiedliche Alltagsbedingungen der Probanden zu ungleichen Untersuchungsbedingungen führen und dadurch die interindividuelle Vergleichbarkeit der Daten eingeschränkt wird. Videobasierte Methoden wie SARA<sup>home</sup> gewährleisten dagegen durch standardisierte Übungen ein hohes Maß an interindividueller Vergleichbarkeit, sodass sich bei Kopplung beide Methoden gegenseitig ergänzen könnten.

## 5 Zusammenfassung

Der Begriff Ataxie beschreibt u.a. eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen des Kleinhirns und Rückenmarks deren gemeinsames Merkmal eine progrediente Koordinationsstörung ist. Im Bereich der klinischen Versorgung sowie bei Beobachtungs- und Interventionsstudien hat sich der SARA, als Mittel der ersten Wahl zur klinischen Beurteilung von Ataxien etabliert.

Der SARA wird im klinischen Umfeld durch einen zertifizierten Untersucher einmalig erhoben und ist somit in seiner Aussagekraft bezüglich alltäglicher Fluktuationen im Schweregrad der Ataxie limitiert. Um diese Lücke zu füllen, wurde basierend auf den SARA der SARA<sup>home</sup> entwickelt, der als videogestützter heimbasierter Score Symptome der Ataxie unter Alltagsbedingungen erfassen soll. Ziel dieser Arbeit war die Validierung von SARA<sup>home</sup> in der Heimanwendung sowie die Generierung von Daten aus dem heimischen Umfeld. Hierzu wurde bei n = 31 Probanden über 14 Tage zweimal täglich eine SARA<sup>home</sup>-Untersuchung aufgezeichnet und ausgewertet.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass SARA<sup>home</sup> ein valides, für die Heimanwendung geeignetes und von Probanden gefahrlos durchführbares Instrument zur Fernbeurteilung von Ataxie im heimischen Umfeld ist. In der longitudinalen Durchführung konnten signifikante Schwankungen im Schweregrad der Ataxie nachgewiesen werden. Diese sind teilweise von der Tageszeit der Durchführung abhängig, mit Verschlechterung des Schweregrades der Ataxie im Tagesverlauf. Ein Trainingseffekt durch die longitudinale Durchführung konnte nicht nachgewiesen werden.

In künftige Studien sollte die Validierung auf einzelne genetisch determinierte Kohorten ausgeweitet werden. Zur Analyse der intraindividuellen Fluktuationen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Ataxie sind größere Fallzahlen erforderlich. Zudem sollten weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Fluktuationen untersucht werden. Dabei kann zur Reduktion des Studienaufwandes und Verbesserung der Probandencompliance, die bisherige Beobachtungsdauer von 14 Tagen auf fünf Tage reduziert werden, ohne dass es zu klinisch signifikanten Datenverzerrungen kommt.

Weiterentwicklungen von SARA<sup>home</sup> könnten eine Objektivierung durch automatisierte Auswertungsmethoden und die Kombination mit real-life Sensormessungen beinhalten.

## 6 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1 Der SARA nach (Schmitz-Hübsch et al., 2006)</b>	20
<b>Abb. 2 Aufbau &amp; Durchführung von SARA<sup>home</sup></b>	27
<b>Abb. 3: Inhalt eines SARA<sup>home</sup> Pakets</b>	38
<b>Abb. 4 SARA<sup>home</sup> Instruktionsheft</b>	41
<b>Abb. 5 Histogramm SARA<sup>live</sup> und SARA<sup>video</sup></b>	44
<b>Abb. 6 Bland-Altman-Analyse: Gesamt-SARA</b>	45
<b>Abb. 7 Bland-Altman-Analysen SARA<sup>live</sup> vs. SARA<sup>video</sup></b>	46
<b>Abb. 8: Compliance bei SARA<sup>home</sup>-Gesamtuntersuchungen</b>	47
<b>Abb. 9: Compliance bei SARA<sup>home</sup>-Einzelitems</b>	48
<b>Abb. 10: Einflussfaktoren auf Compliance</b>	49
<b>Abb. 11: Gesamtcompliance bei telefonischer und persönlicher Instruktion</b>	50
<b>Abb. 12 Histogramme Baseline SARA und SARA<sup>home</sup> über 14 Tage</b>	51
<b>Abb. 13 Lineare Regression Baseline SARA vs. <math>\text{meanSARA}^{\text{home}}</math></b>	52
<b>Abb. 14: Analysen SARA<sup>home</sup>-Items vs. korrespondierende SARA-Items</b>	53
<b>Abb. 15: Intraindividuellen Fluktuation des SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore</b>	54
<b>Abb. 16: SARA<sup>home</sup>-Scores aller Probanden.</b>	55
<b>Abb. 17: Intraindividuelle Fluktuation der SARA<sup>home</sup>-Itemscores</b>	56
<b>Abb. 18 Histogramm der vergebenen SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores</b>	57
<b>Abb. 19: Boxplots der durchschnittlichen SARA<sup>home</sup>-Gesamt- und SARA<sup>home</sup>-Itemscores bei den Morgen- versus Abendaufzeichnungen</b>	58
<b>Abb. 20 Boxplot der intraindividuellen Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Gesamt und SARA<sup>home</sup>-Itemscores bei den Morgen- versus Abendaufzeichnungen</b>	59
<b>Abb. 21: Durchschnittliche SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores während der einzelnen Beobachtungstage</b>	60
<b>Abb. 22: Boxplots der Fluktuationen im SARA<sup>home</sup>-Gesamtscore während der ersten und zweiten Studienhälfte</b>	61
<b>Abb. 23: Über Beobachtungszeitraum kumulierte SARA<sup>home</sup>-Gesamtscores</b>	62

## 7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Vergleich von SARA und SARA <sup>home</sup>	26
Tab. 2 Studienbeschreibung am DZNE aktiver Ataxie-Studien	31
Tab. 3 Probandencharakteristika der einzelnen Studienphasen	34
Tab. 4: Kategoriekriterien bei der Qualitätsbewertung der Aufnahmen	35

## 8 Literaturverzeichnis

Arcuria G, Marcotulli C, Amuso R, Dattilo G, Galasso C, Pierelli F, Casali C. Developing a smartphone application, triaxial accelerometer-based, to quantify static and dynamic balance deficits in patients with cerebellar ataxias. *J Neurol* 2020; 267: 625–639

Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22: 1208–1226

Balint B, Vincent A, Meinck H-M, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain : a journal of neurology* 2018; 141: 13–36

Bloem BR, Dorsey ER, Okun MS. The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders. *JAMA Neurol* 2020; 77: 927–928

Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dörr J-M, Ratzka S, Ivo A, Schöls L, Boesch S, Klockgether T, Klopstock T, Schulz JB. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord* 2009; 24: 1779–1784

Davies EH, Matthews C, Merlet A, Zimmermann M. Time to See the Difference: Video Capture for Patient-Centered Clinical Trials. *The patient* 2022; 15: 389–397

Dorsey ER, Glidden AM, Holloway MR, Birbeck GL, Schwamm LH. Teleneurology and mobile technologies: the future of neurological care. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 285–297

Du Tezenas Montcel S, Petit E, Olubajo T, Faber J, Lallemand-Dudek P, Bushara K, Perlman S, Subramony SH, Morgan D, Jackman B, Paulson HL, Öz G, Klockgether T, Durr A, Ashizawa T. Baseline Clinical and Blood Biomarkers in Patients With Preataxic and Early-Stage Disease Spinocerebellar Ataxia 1 and 3. *Neurology* 2023; 100: e1836-e1848

Fonteyn EMR, Keus SHJ, Verstappen CCP, Schöls L, Groot IJM de, van de Warrenburg BPC. The effectiveness of allied health care in patients with ataxia: a systematic review. *J Neurol* 2014; 261: 251–258

G. Ristori, S. Romano, A. Visconti, S. Cannoni, M. Spadaro, M. Frontali, F. Pontieri, N. Vanacore, M. Salvetti. Riluzole in cerebellar ataxia. *undefined* 2010

Gajos KZ, Reinecke K, Donovan M, Stephen CD, Hung AY, Schmahmann JD, Gupta AS. Computer mouse use captures ataxia and parkinsonism, enabling accurate measurement and detection. *Mov Disord* 2020; 35: 354–358

Garcia-Moreno H, Prudencio M, Thomas-Black G, Solanky N, Jansen-West KR, Hanna Al-Shaikh R, Heslegrave A, Zetterberg H, Santana MM, Pereira de Almeida L, Vasconcelos-Ferreira A, Januário C, Infante J, Faber J, Klockgether T, Reetz K, Raposo M, Ferreira AF, Lima M, Schöls L, Synofzik M, Hübener-Schmid J, Puschmann A, Goricenco S, Wszolek ZK, Petrucelli L, Giunti P. Tau and neurofilament light-chain as fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3. *European journal of neurology* 2022; 29: 2439–2452

Giocondo F, Curcio G. Spinocerebellar ataxia: a critical review of cognitive and socio-cognitive deficits. *The International journal of neuroscience* 2018; 128: 182–191

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJGM, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140

Grobe-Einsler M, Faber J, Taheri A, Kybelka J, Raue J, Volkening J, Helmhold F, Synofzik M, Klockgether T. SARA speech-Feasibility of automated assessment of ataxic speech disturbance. *npj Digit. Med.* 2023; 6: 43

Grobe-Einsler M, Taheri Amin A, Faber J, Schaprian T, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Diallo A, Du Tezenas Montcel S, Klockgether T. Development of SARAhome , a New Video-Based Tool for the Assessment of Ataxia at Home. *Mov Disord* 2021; 36: 1242–1246

Hillel I, Gazit E, Nieuwboer A, Avanzino L, Rochester L, Cereatti A, Della Croce U, Rikkert MO, Bloem BR, Pelosin E, Del Din S, Ginis P, Giladi N, Mirelman A, Hausdorff JM. Is every-day walking in older adults more analogous to dual-task walking or to usual walking? Elucidating the gaps between gait performance in the lab and during 24/7 monitoring. *Eur Rev Aging Phys Act* 2019; 16: 6

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118 ( Pt 4): 913–933

Jaroensri R, Zhao A, Balakrishnan G, Lo Derek, Schmahmann J, Gutttag J, Durand F. A Video-Based Method for Objectively Rating Ataxia

- Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. Hand strength and dexterity. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 1971; 25: 77–83
- Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94–104
- Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 24
- Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 232–243
- Kuo S-H. Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019; 25: 1036–1054
- Maas, Roderick P. P. W. M., Ramjith J, Klockgether T, Roes KCB, van de Warrenburg BPC. A word of hope for ataxia trials in COVID-19 time and beyond. *J Neurol* 2021; 268: 2343–2345
- Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S-I. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015; 2: 9
- Miltner F. 030-031I\_S1\_Ataxien-des-Erwachsenenalters\_2018-07
- Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias: Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. *Current neuropharmacology* 2019; 17: 33–58
- Monte TL, Reckziegel ER, Augustin MC, Silva ASP, Locks-Coelho LD, Barsottini O, Pedroso JL, Vargas FR, Saraiva-Pereira M-L, Leotti VB, Jardim LB. NESSCA Validation and Responsiveness of Several Rating Scales in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Cerebellum* 2017; 16: 852–858
- Pedroso JL, Braga-Neto P, Felício AC, Aquino CCH, Prado LBFd, Prado GFd, Barsottini OGP. Sleep disorders in cerebellar ataxias. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2011; 69: 253–257
- Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, Rodríguez-Blázquez C, Zesiewicz T, Saute JAM, Durr A, Nishizawa M, Martinez-Martin P, Stebbins GT, Schrag A, Skorvanek M, members of the MDS Rating Scales Review Committee. Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. *Mov Disord* 2021; 36: 283–297

Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174–183

Saute JAM, Donis KC, Serrano-Munuera C, Genis D, Ramirez LT, Mazzetti P, Pérez LV, Latorre P, Sequeiros J, Matilla-Dueñas A, Jardim LB. Ataxia rating scales--psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum* 2012; 11: 488–504

Scheid R, Voltz R, Briest S, Kluge R, Cramon DY von. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77: 529–530

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdienicka E, Kang J-S, Döhlinger S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, Di Donato S, Du Montcel ST, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008a; 71: 982–989

Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Du Tezenas Montcel S, Giunti P, Labrum R, Dürr A, Ribai P, Charles P, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Salvatore E, van de Warrenburg BPC, Szymanski S, Infante J, Timmann D, Boesch S, Depondt C, Kang J-S, Schulz JB, Klopstock T, Lossnitzer N, Löwe B, Frick C, Rottländer D, Schlaepfer TE, Klockgether T. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 2011; 26: 870–876

Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006; 66: 1717–1720

Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BPC, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J, Du Montcel ST, Klockgether T. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 2010; 74: 678–684

- Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J-S, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2008b; 71: 486–492
- Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schöls L, Vankan P, Pandolfo M. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 222–234
- Shaikh AG, Mitoma H, Manto M. Cerebellar Scholars' Challenging Time in COVID-19 Pandemia. *Cerebellum* 2020; 19: 343–344
- Summa S, Schirinzi T, Bernava GM, Romano A, Favetta M, Valente EM, Bertini E, Castelli E, Petrarca M, Pioggia G, Vasco G. Development of SaraHome: A novel, well-accepted, technology-based assessment tool for patients with ataxia. *Comput Methods Programs Biomed* 2020; 188: 105257
- Tai G, Corben LA, Woodcock IR, Yiu EM, Delatycki MB. Determining the Validity of Conducting Rating Scales in Friedreich Ataxia through Video. *Movement disorders clinical practice* 2021; 8: 688–693
- van Ancum JM, van Schooten KS, Jonkman NH, Huijben B, van Lummel RC, Meskers CGM, Maier AB, Pijnappels M. Gait speed assessed by a 4-m walk test is not representative of daily-life gait speed in community-dwelling adults. *Maturitas* 2019; 121: 28–34
- Warmerdam E, Hausdorff JM, Atrsaei A, Zhou Y, Mirelman A, Aminian K, Espay AJ, Hansen C, Evers LJW, Keller A, Lamothe C, Pilotto A, Rochester L, Schmidt G, Bloem BR, Maetzler W. Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders. *Lancet Neurol* 2020; 19: 462–470
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma J-A, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 2022; 37: 1131–1148

Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T. 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

Wilke C, Haas E, Reetz K, Faber J, Garcia-Moreno H, Santana MM, van de Warrenburg B, Hengel H, Lima M, Filla A, Durr A, Melegh B, Masciullo M, Infante J, Giunti P, Neumann M, Vries J de, Pereira de Almeida L, Rakowicz M, Jacobi H, Schüle R, Kaeser SA, Kuhle J, Klockgether T, Schöls L, Barro C, Hübener-Schmid J, Synofzik M. Neurofilaments in spinocerebellar ataxia type 3: blood biomarkers at the preataxic and ataxic stage in humans and mice. *EMBO molecular medicine* 2020; 12: e11803

Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Neurol Sci* 2008; 266: 164–166

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Klockgether für die Gelegenheit bedanken, in seiner Arbeitsgruppe mitwirken zu dürfen. Die Zeit am DZNE war sehr inspirierend und hat mir grundlegende wissenschaftliche Denkens- und Vorgehensweisen gelehrt. Mein Dank gilt auch dem Team der klinischen Studieneinheit am DZNE, dass mir Rekrutierungsprozess deutlich erleichtert hat.

Meinem Betreuer Dr. med. Marcus Grobe-Einsler gilt mein besonderer Dank. Nicht nur für die fachliche Beratung zu jeder Zeit, sondern auch für die lustigen und rückblickend auch schönen unzähligen Stunden, die wir gemeinsam im DZNE vor dem iPad verbracht haben. In ihm habe ich nicht nur einen Mentor, sondern auch einen Freund gefunden.

Vom tiefsten Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Dr. Pari Rasta und Dr. Mohammad Taheri Amin bedanken, die mich mit ihrer bedingungslosen Liebe und ihrem unermüdlichen Rat während meines gesamten Studiums und darüber hinaus in jeder Lebenssituation unterstützt haben. Für grenzenlose Geduld und Nachsicht sowie viele unvergessliche und witzige Momente möchte ich mich bei meiner Freundin Lena bedanken. Ihr Alle habt in mir nie das Gefühl aufkommen lassen, ich stünde alleine dar.

Ohne Euch wäre dies alles nicht möglich gewesen!