

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
Neurodegenerative Erkrankungen
Hertie Institut für klinische Hirnforschung

**Präsymptomatische Charakterisierung von SPG4
Mutationsträgern**

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

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

vorgelegt von

Völker, Maximilian

2024

Dekan : Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. W. Rattay

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. C. Marquetand

Tag der Disputation: 11.04.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	8
1.1 Hereditäre spastische Spinalparalysen	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Pathogenese und Genetik	9
1.1.4 Phänotyp	9
1.1.5 Ausschlussdiagnostik	10
1.1.6 Diagnostische Zusatzbefunde bei der HSP	11
1.1.7 Aktuelle therapeutische Optionen	11
1.2 Hereditäre spastische Spinalparalyse Typ 4 (SPG4)	12
1.2.1 Epidemiologie	12
1.2.2 Pathogenese	12
1.2.3 Phänotyp (motorisch & nicht-motorisch)	13
1.2.4 Diagnostik	13
1.2.5 Zusatzbefunde bei der SPG4	14
1.2.6 Aktuelle Therapieoptionen bei der SPG4	14
1.3 Präsymptomatische Studien	15
1.4 Zielsetzung	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Ethikvotum	17
2.2 Studienpopulation	17
2.3 Material	19
2.4 Methodik	20
2.4.1 Durchführung	20
2.4.2 Klinische Charakterisierung	20

2.4.3	Assesments	21
2.4.3.1	Spastic Paraplegia Rating Scale.....	21
2.4.3.2	Gangaufnahmen	22
2.4.3.3	Drei Minuten Gang Test	22
2.4.3.4	Physiological Cost Index	23
2.4.3.5	Brief Pain Inventory.....	23
2.4.3.6	Beck Depression Inventar V	23
2.4.3.7	Multidimensional Fatigue Inventory 20	24
2.4.3.8	Montreal Cognitive Assessment	24
2.4.3.9	CANTAB	24
2.4.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	25
2.4.4	Elektrophysiologie.....	26
2.4.5	Biomaterial	26
2.4.5.1	Blut.....	26
2.4.5.2	Liquor.....	26
2.4.6	Statistik	27
3	Ergebnisse	29
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis.....	64
	Erklärung	73
	Veröffentlichung.....	76
	Anhang	77
	SPRS – Fragebogen	77
	BPI – Fragebogen	79
	BDI-V – Fragebogen	81
	MFI 20 – Fragebogen	82
	MoCA – Fragebogen	83
	EQ-5D-5L – Fragebogen	84
	Definition gesteigerte Reflexe	85

Auswertung Videoganganalyse 87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm der Studienpopulation	30
Abbildung 2 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) Verteilung Gesamtscores...	50
Abbildung 3 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) Häufigkeit abnormaler Befunde	51
Abbildung 4 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) ROC Analyse.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten	34
Tabelle 2: Motorische Symptome.....	35
Tabelle 3: Nicht motorische Symptome.....	37
Tabelle 4: CANTAB	39
Tabelle 5: Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) – einzelne Items	42
Tabelle 6: SPRS Gesamtpunktzahl, 3MW, PCI	43
Tabelle 7: Komorbiditäten.....	44
Tabelle 8: Elektrophysiologische Charakterisierung.....	46
Tabelle 9: Routinemäßige Liquorparameter	48
Tabelle 10: Neurodegenerative Liquormarker	49
Tabelle 11: Auswertung Videoganganalyse	87

Abkürzungsverzeichnis

AAA:	ATPases associated with different cellular activities (Triple A Proteinfamilie)
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndrom
ALS:	Amyotrophe Lateralsklerose
AUC:	Area under curve (Fläche unter der Kurve)
BDI:	Beck Depression Inventar
BPI:	Brief Pain Inventory (kurzes Schmerz-Inventar)
CANTAB:	Cambridge Neuropsychological Test Automated battery (Cambridge automatisierte neuropsychologische Test-Batterie)
DMS:	Delayed Matching to sample (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
DTI:	Diffusor-Tensor Bildgebung
ERT:	Emotion Recognition Task (Emotionserkennungsaufgabe, Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
HD:	Huntington Disease (Huntington Krankheit)
HF:	Herzfrequenz
HLP:	Hyperlipoproteinämie
HTLV 1:	Humanes T-lymphotropes Virus 1
HSP:	Hereditäre Spastische Paraplegie
MCI:	Mild Cognitive Impairment
MEP:	Motorisch Evozierte Potentiale
MFI:	Multidimensional Fatigue Inventory
MLPA:	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation)
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
MRT:	Magnetresonanztomographie
MTT:	Multitasking Task (Multitasking-Aufgabe)
NfL:	Neurofilament Light chain (Neurofilament-Leichtkette)
NGS:	Next Generation Sequencing
NLG:	Nervenleitgeschwindigkeit
NMS:	Nicht-motorische Symptome
OTS:	One Touch Stockings (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)

PAL:	Paired Associated Learning (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
PCI:	Physiological Cost Index
ROC:	Receiver Operating Characteristic
RVP:	Rapid Visual Information Processing (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
SCA:	Spinozerebelläre Ataxie
SOPs:	Standard Operation Procedures (Standardarbeitsanweisungen)
SPG:	Spastisches Paraplegie Gen
SPRS:	Spastic Paraplegia Rating Scale (Bewertungsskala für spastische Paraplegie)
SWM:	Spatial Working Memories (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
TCC:	Thin Corpus Callosum (dünnes Corpus Callosum)
VBM:	Voxel-basierte Morphometrie
VRM:	Verbal Recognition Memory (Bestandteil der CANTAB Testbatterie)
ZML:	Zentralmotorische Latenz
3MW:	3 Minute Walk (3 Minuten Gang Test)

1 Einleitung

Obwohl der menschliche Gang zu den alltäglichen Dingen unseres Lebens gehört, ist dieser eine komplexe motorische Aktivität, der mehrere neurologische Systeme in sich vereint [Müngersdorf und Reichmann, 1999]. Gangstörungen sind häufig [Fietzek et al., 2007] und manifestieren sich insbesondere bei neurologischen Erkrankungen wie z.B. dem Parkinson-Syndrom, spinalen Erkrankungen oder Polyneuropathien [Stolze et al., 2005]. Eine neurodegenerative Erkrankungsgruppe, zusammengefasst als hereditäre spastische Paraplegien (HSP) präsentiert sich mit dem Hauptmerkmal einer spastischen Gangstörung.

1.1 Hereditäre spastische Spinalparalysen

1.1.1 Definition

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbilds der HSP, auch familiäre spastische Paraplegie, hereditäre spastische Spinalparalyse oder Strümpell-Lorrain Syndrom [Finsterer, 2003] genannt, erfolgte 1876 [Seeligmüller, 1876] bzw. 1880 [Strümpell, 1880]. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen die zu einer Degeneration der langen axonalen Bahnen des Rückenmarks führen [Faber et al., 2017]. Aktuell sind mehr als 85 Loci und 79 Gene ursächlich für eine HSP [Parodi et al., 2018] bekannt. Unter Verwendung der Bezeichnung spastisches Paraplegie-Gen (SPG) erfolgt eine fortlaufende Nummerierung der verursachenden Loci und Gene in der Reihenfolge der Identifizierung [Shribman et al., 2019].

1.1.2 Epidemiologie

Die HSP zählt insgesamt zu den seltenen Erkrankungen mit regionalem Prävalenzunterschied zwischen 0,0002-0,01% [Polo et al., 1993, McDermott et al., 2000, Coutinho et al., 2013]. Die globale Gesamtprävalenz wird laut einer Metaanalyse auf 1,8/100000 geschätzt [Ruano et al., 2014]. Die Erkrankung ist geschlechtsunabhängig und kann zu jedem Lebenszeitpunkt, Kongenital bis Senium, auftreten [Sauter et al., 2002, Parodi et al., 2018]. Dabei gibt es ein mittleres Erkrankungsalter von 31 Jahren [Schüle et al., 2016] mit zwei Manifestationsgipfeln, innerhalb der ersten und der fünften Lebensdekade [Schüle et al., 2016, Parodi et al., 2018].

1.1.3 Pathogenese und Genetik

HSPs sind die Folge von verschiedenen genetischen Mutationen und damit verbundenen Veränderungen molekularer Stoffwechselwege, die Pathomechanismus und Phänotyp beeinflussen. Es kann zu Störungen im Membran- und Axontransport, der organellen Morphogenese, der mitochondrialen Funktion, des Fettstoffwechsels und der Myelinisierung kommen [Blackstone et al., 2011, Giudice et al., 2014]. Die Erkrankung wird zu gleichen Teilen vererbt oder tritt sporadisch auf [Schüle et al., 2016]. In 70-80% der vererbten Fälle erfolgt diese autosomal dominant, in 20-30% autosomal rezessiv und nur in einzelnen Fällen x-chromosomal rezessiv [Sauter et al., 2002, Hedera, 2018]. Obwohl jüngste Methoden wie Next Generation Sequencing (NGS) [Morais et al., 2017], Big-Data-Analysen sowie Datenaustausch eine verbesserte Entdeckung bisher unbekannter Gene [Bis-Brewer und Züchner, 2018] ermöglichen, bleiben viele Fälle ungelöst. Basierend auf anamnestischen Angaben in Bezug auf die Familienanamnese sind über 70% der sporadischen Fälle, 50% der autosomal-rezessiven und 30% der autosomal-dominanten Fälle genetisch unklar und damit bleiben viele der klinischen HSP Verdachtsfälle zur Zeit noch ohne genetische Diagnose [Schüle und Schöls, 2017]. Es wird angenommen, dass die relevanten Gene/Mutationen oder genetischen Mechanismen bisher noch nicht entdeckt wurden.

1.1.4 Phänotyp

Klinisch präsentiert sich die HSP abhängig vom betroffenen Gen variabel [Fink, 2006], als Kardinalsymptom gilt jedoch die langsam einsetzende progrediente Paraplegie der unteren Extremität [Fink, 2006]. Diese wird verursacht durch die progrediente Degeneration der langen Axone des kortikospinalen Systems und der hinteren Säule [Faber et al., 2017]. Anita Harding [Harding, 1983] unterschied bereits die komplizierte und unkomplizierte Form, auch reine HSP genannt, eine Klassifikation, die in der Klinik noch heutzutage angewandt wird.

Das Erscheinungsbild der reinen HSP ist die Konsequenz der Pyramidenbahnschädigungen [Schüle und Schöls, 2017], die sich in Form von gesteigerten Reflexen der oberen und unteren Extremitäten [Giudice et al., 2014], Kloni, zentraler Paresen sowie positivem Babinski-Zeichen [Harding, 1983, Schöls et al., 2013] zeigen. Ferner betrifft der degenerative Prozess auch andere lange Bahnen des Rückenmarks [Schöls et al., 2013], wodurch es nicht selten zu sensiblen Einschränkungen

mit Beeinträchtigungen des Vibrationsempfindens [Schöls et al., 2013] kommt. Zusätzlich liegen häufig Störungen der Blasenfunktion vor [Braschinsky et al., 2010]. Die komplizierte Form der HSP beinhaltet zusätzliche Symptome wie z.B. Seh- und Hörstörungen, Ataxie, periphere Neuropathie, kognitive Beeinträchtigungen und Dysarthrie [Schüle et al., 2016]. Trotz gleicher genetischer Grundlage können HSP Formen, welche in der Regel als unkomplizierte HSP auftreten, auch als komplizierte Form auftreten.

Manifestiert sich die Erkrankung bereits in jungen Jahren ist ein prognostisch günstigerer Verlauf wahrscheinlich. Im Vergleich zu einem späten Symptombeginn können früh Erkrankte das freie Gehen länger aufrechterhalten und haben ein geringeres Risiko auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein [Schüle et al., 2016].

1.1.5 Ausschlussdiagnostik

Bei der HSP handelt es sich primär um eine klinische Ausschlussdiagnose [Schüle und Schöls, 2011]. Daher ist die Detektion alternativer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik und deren Ausschluss wichtiger Bestandteil im klinischen Verfahren [Fink, 2006]. Vor der molekulargenetischen Testung sollten Patienten¹ regelhaft ergänzende Untersuchungen durchführen. Eine magnetresonanztomographische (MRT-) Bildgebung des Gehirns und Rückenmarks, eine Lumbalpunktion zur Bestimmung eines Reiber-Schemas und oligoklonaler Banden sowie laborchemische, elektroneurographische und elektromyographische Tests sind notwendig. Differentialdiagnostisch sollte an folgende Erkrankungen gedacht werden:

- I. Erkrankungen der weißen Substanz wie z.B. der Vitamin-B12-Mangel [De Lau et al., 2009] oder die Multiple Sklerose [Kutzelnigg et al., 2005],
- II. strukturelle Störungen des Gehirns und Rückenmarks wie Kompressionen, Neoplasien oder arteriovenöse Malformationen [Finsterer, 2003],
- III. infektiöse Erkrankungen wie beispielsweise eine Infektion mit dem Humanen T-lymphotrophen Virus 1 (HTLV-1) oder der tertiären Syphilis,
- IV. metabolische Störungen (X-Adrenoleukodystrophie [Rattay et al., 2020], Defekt in der Dopamin-Synthese oder lysosomale Speichererkrankungen) und
- V. andere neurologisch degenerative Erkrankungen wie die Friedreich-Ataxie oder die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) [Fink, 2006]

¹ Aufgrund zur besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Es sind jedoch immer alle Geschlechter gemeint.

1.1.6 Diagnostische Zusatzbefunde bei der HSP

Das MRT des Gehirns ist in der Regel auch bei der HSP unauffällig; bei manchen genetischen Formen kann es zum Teil spezifische und damit diagnosehinweisende Befunde geben. Beispielsweise ein dünnes Corpus Callosum (in der englischsprachigen Fachliteratur: TCC für Thin Corpus Callosum) wie es häufig bei der SPG11 [Stevanin et al., 2007] und der SPG15 [Schüle et al., 2009] aber auch bei der seltenen Form der SPG35 [Rattay et al., 2019] vorzufinden ist. Cerebelläre Atrophien finden sich insbesondere bei der SPG7 [Hewamadduma et al., 2018] wieder. Auch unspezifische Befunde wie Marklagerläsionen bei SPG5 oder SPG35 [Dong et al., 2018, Rattay et al., 2019] sind möglich. Kernspintomographien des Rückenmarks können Myelonatrophien aufweisen, wie z.B. bei der SPG6 und SPG8 [Hedera et al., 2005].

Die HSP ist nicht auf das erste Motorneuron beschränkt, auch motorische und sensorische Bahnen des peripheren Nervensystems können betroffen sein. Elektrophysiologisch zeigen sich verminderte motorische und sensorische Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) der unteren und oberen Extremität im Sinne einer demyelinisierenden Polyneuropathie oder axonalen Schädigung. In der transkraniellen Magnetstimulation sind verlängerte oder nicht mehr evozierbare zentralmotorische Latenzen (ZML) der Beine und gelegentlich der Arme möglich [Karle et al., 2013, Siow et al., 2019].

Laborchemische Blut-Biomarker sind mit Ausnahme von 25-Hydroxycholesterol und 27-Hydroxycholesterol bei der SPG5 [Schöls et al., 2017] nicht etabliert. In den vergangenen Jahren wurden Marker wie das Neurofilament-Light chain (NfL) Protein auch in der HSP untersucht; es zeigten sich erhöhte Serum NfL-Werte bei HSP Erkrankten im Gruppenvergleich zu gesunden Kontrollen [Wilke et al., 2018]. Da es jedoch Überlappungen bei den Werten gibt, erschweren Messwerte in dieser überlappenden Grauzone die individuelle Einordnung des NfL-Wertes deutlich. Eine Abgrenzung der HSP zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel die ALS [Lu et al., 2015, Weydt et al., 2016] mittels NfL-Werte wäre denkbar, da die in der HSP gemessenen Werte deutlich unterhalb der ALS Werte liegen.

1.1.7 Aktuelle therapeutische Optionen

Für die HSP gibt es derzeit noch keine kurativen Therapien, die das Auftreten und Fortschreiten der Erkrankung verhindern [Shribman et al., 2019]. Die Behandlung erfolgt daher aktuell interdisziplinär und rein symptomatisch. Antispastika wie Baclofen

reduzieren global die Spastik und werden oral oder intrathekal verabreicht [Margetis et al., 2014, Bellofatto et al., 2019]. Im Gegensatz dazu ist durch die Botulinumtoxinbehandlung eine lokale und gezielte Tonusreduktion einzelner Muskeln möglich [de Niet et al., 2015]. Blasenfunktionsstörungen werden i.d.R. mit Anticholinergika behandelt. Mobilitätsfördernde Maßnahmen (Knöchel-Fuß-Orthesen, Dehnen), physikalische Therapien sowie regelmäßige Physiotherapie können bis zu einem gewissen Grad Kontrakturen verhindern, die Muskelkraft stärken, die Entwicklung von Spastiken verlangsamen, das eigenständige Gehen länger erhalten [Parodi et al., 2019] und eine Reduktion der Stürze bewirken [Nonnekes et al., 2017]. Eine systematische Studie zur Wirkung von Physiotherapie bei HSP wurde im März 2017 abgeschlossen (Clinical Trials Identifier: NCT03961906), die Ergebnisse liegen aktuell noch nicht vor. Die daraus resultierenden physiotherapeutischen Übungen sind als Moove-Therapieprogramm bereits online auf der Website des Treat-HSP Netzwerkes (treathsp.net) veröffentlicht.

1.2 Hereditäre spastische Spinalparalyse Typ 4 (SPG4)

1.2.1 Epidemiologie

Die hereditäre spastische Spinalparalyse Typ 4, auch spastische Paraplegie 4 genannt, ist die häufigste genetische Ursache einer HSP [Parodi et al., 2019]. Sie ist für bis zu 40% der autosomal dominanten und bis zu 15% der sporadisch auftretenden [Schüle et al., 2016] HSPs verantwortlich. Die Erkrankung manifestiert sich bei beiden Geschlechtern von früher Kindheit bis ins achte Lebensjahrzehnt mit hoher intra- und interfamiliäre Variabilität, dennoch ergeben sich zwei Erkrankungsgipfel: 1) Von der Geburt bis zum ersten Lebensjahrzehnt und 2) vom dritten bis ins fünfte Lebensjahrzehnt [Parodi et al., 2018].

1.2.2 Pathogenese

Die SPG4 wird aufgrund ihres betroffenen Gens auch *SPAST*-HSP genannt. Das *SPAST*-Gen ist auf 2p22.3 lokalisiert (kurzer Arm des zweiten Chromosoms), besteht aus ca. 90 Kilobasen und enthält 17 Exons. Es kodiert für das Enzym Spastin, welches zur ATPases associated with different cellular activities – kurz AAA – Proteinfamilie gehört. Diese spielt unter anderem eine Rolle im Membrantransport und der Mikrotubulifunktion [Giudice et al., 2014, Solowska und Baas, 2015]. Die Penetranz der SPG4 ist

unvollständig, geschätzt wird das ca. 90% der Betroffenen im Verlauf symptomatisch werden [Parodi et al., 2018]. Frauen und jüngere Anlageträger weisen ein geringeres Risiko auf [Fonknechten et al., 2000, Parodi et al., 2018]. Es sind über 250 verschiedene Mutationen für *SPAST* bekannt [Giudice et al., 2014] die Erkrankungsbeginn und –verlauf beeinflussen, zum Beispiel erkranken Missense-Mutationsträger früher als Deletions-Mutationsträger [Parodi et al., 2018].

1.2.3 Phänotyp (motorisch & nicht-motorisch)

Zu welchem Zeitpunkt und mit welchem Schweregrad sich die SPG4 klinisch präsentiert ist variabel, selbst innerhalb einer betroffenen Familie kann es zu unterschiedlichen komplizierten Verlaufsformen bis hin zur Nichtpenetranz kommen [Schöls et al., 2013]. In der Regel ist die SPG4 eine reine Form der HSP. Selten haben Betroffene einen Hohlfuß oder das Hoffmann-Zeichen [Hoffmann, 1910, Hoffmann, 1918, Schüle et al., 2016, Parodi et al., 2018]. Urologische Störungen treten bei SPG4 Erkrankten öfter als bei anderen HSPs auf [Parodi et al., 2019, Schneider et al., 2019]. Vor allem Blasenfunktionsstörungen, wie Harndrang und Harninkontinenz, gehören zu den häufigsten Symptomen. Weniger häufig sind Störungen des Enddarms [Jensen et al., 1998]. Es sind vereinzelte SPG4-Fälle mit einer komplizierten Verlaufsform bekannt [Heinzlef et al., 1998, Nielsen et al., 2004]. Betroffene zeigen kognitive Beeinträchtigungen [Chamard et al., 2016], Störungen des visuellen Systems [Parodi et al., 2018], zerebellare Ataxien, Polyneuropathien [Nielsen et al., 2004, Magariello et al., 2010] und Sexualfunktionsstörungen [Rattay et al., 2020]. Nicht-motorische Symptome (NMS) (Schmerz, Müdigkeit, Depression, sensorische Beteiligung, autonome Dysfunktion und Kognition) sind bei SPG4 Erkrankten häufiger als bisher angenommen und damit deutlich unterschätzt [Servalhere et al., 2016, Rattay et al., 2020]. Diese Zusatzsymptome beeinflussen die Lebensqualität erheblich und sind oft für eine Behandlung zugänglich [Servalhere et al., 2016, Rattay et al., 2020].

1.2.4 Diagnostik

Beim Vorkommen von bereits genetisch gesicherten Familienangehörigen mit *SPAST*-Mutationen wird in der Regel die in der Familie bekannte Mutation mittels Sanger-Sequenzierung oder bei Deletionen mittels MLPA (in der englischsprachigen Fachliteratur: multiplex ligation-dependent probe amplification, dt. multiplexe

ligationsabhängige Sondenamplifikation) nachgewiesen. Auch bei klarer autosomal-dominanter Familienanamnese wäre eine PCR-Diagnostik des *SPAST*-Gens denkbar. Aufgrund der Kostenökonomie [Adams und Eng, 2018] wird bei Simplex-Fällen oder unklarer Familienanamnese ein breiterer Untersuchungsansatz mit einer Erkrankungsspezifischen-Gen-Paneluntersuchung oder mittels Exom- oder Genomsequenzierung angestrebt. Wird eine pathogene *SPAST* Variante identifiziert gilt die Diagnose SPG4 als bestätigt, jedoch wird davon ausgegangen, dass noch nicht alle pathogenen Varianten von *SPAST* identifiziert worden sind [Parodi et al., 2019].

1.2.5 Zusatzbefunde bei der SPG4

Bei der SPG4 ist die routinemäßige MRT-Bildgebung des Gehirns in der Regel unauffällig. Im Rahmen von Forschungsvorhaben konnten bei einigen SPG4-Patienten jedoch mit bildgebenden Verfahren Veränderungen [Rezende et al., 2015, Liao et al., 2018] des Gehirns nachgewiesen werden. Mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) werden supra- (Thalamus, Cingulum, Corpus Callosum) und infratentorielle (Hirnstamm, Kleinhirnstiel, anteriore Vermis) Hirnvolumenverluste der grauen und weißen Substanz diagnostiziert und mittels Diffusor-Tensor Bildgebungen (DTI) und traktbasierten Spezialstatistiken Beeinträchtigungen von Hauptfaserbündeln der tiefen und subkortikalen weißen Substanz, wie im Corpus Callosum und Spinaltrakt [Lindig et al., 2015, Rattay et al., 2023].

Elektrophysiologisch zeigen SPG4-Patienten häufig normale zentralmotorische Leitungszeiten an den Armen und seltener verlängerte ZML an den Beinen als andere HSP-Erkrankte [Karle et al., 2013]. Missense-Mutationsträger haben verkürzte ZML an den Beinen im Vergleich zu anderen Mutationsarten [Karle et al., 2013]. Massiv verlängerte ZML deuten nicht auf einen SPG4-Genotyp hin [Karle et al., 2013, Parodi et al., 2019].

1.2.6 Aktuelle Therapieoptionen bei der SPG4

Eine ursächliche Therapie ist auch bei der SPG4 noch nicht vorhanden. Ergänzend kann eine Behandlung der NMS, insbesondere der Depression und Schmerzen, erfolgen. Zur Behandlung der Müdigkeit wird ein personenbezogener Ansatz vorgeschlagen, der auf die Bedürfnisse des Einzelnen eingeht; oftmals ist die Ursache nicht nur die zugrundeliegende Erkrankung sondern multifaktoriell bedingt [Menting et al., 2018,

Rattay et al., 2020]. Wie sich die Behandlung von NMS auf den Erkrankungsverlauf auswirkt ist jedoch noch nicht untersucht und sollte in zukünftigen klinischen Studien berücksichtigt und bewertet werden.

1.3 Präsymptomatische Studien

Risikopersonen, ob genetisch getestet oder nicht, bieten eine einzigartige Forschungsmöglichkeit die präsymptomatische Phase der SPG4-Erkrankung prospektiv zu untersuchen und die frühesten und sensibelsten klinischen Zeichen und biologischen Marker zu identifizieren, die den Ausbruch der Krankheit ankündigen. Diese Informationen sind von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung zukünftiger therapeutischer Interventionen, die darauf abzielen den Beginn der spastischen Symptomatik hinauszuzögern. Denn die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen gilt am wirksamsten, wenn sie in einem frühen Stadium oder sogar vor Manifestation erfolgt [DeKosky und Marek, 2003].

Bis zum Beginn dieser Studie gab es keine veröffentlichten prospektiven Studien zur präsymptomatischen Phase bei HSPs, insbesondere keine Studien mit mutierten SPG4-Genträgern oder Risikopersonen. Im Gegensatz dazu gibt es eine Vielzahl von Studien mit präsymptomatischen Mutationsträgern in anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Beispielhaft sind hier die Chorea Huntington (in der englischsprachigen Fachliteratur: HD für Huntington diseases) [Enrolled, 2006, Paulsen et al., 2006, Paulsen et al., 2008] und die spinocerebelläre Ataxie (SCA) [Jacobi H, 2013] genannt. Die präsymptomatische Phase der HD wurde bereits systematisch mit einer Vielzahl weiterer Studien [Paulsen et al., 2008, Tabrizi et al., 2011, Tabrizi et al., 2013] untersucht. Prämanifeste HD-Probanden haben subtile motorische Abnormalitäten, kognitive Funktionsstörungen und Persönlichkeitsveränderungen [Siemers et al., 1996, Kirkwood et al., 2000, Smith et al., 2000, Kirkwood et al., 2002]. Darüber hinaus beginnt das Basalganglienvolumen, gemessen mittels Magnetresonanztomographie, bereits Jahre vor dem Auftreten einer manifesten Chorea abzunehmen [Aylward et al., 1996]. Präsymptomatische Untersuchungen bei SCA1- und SCA2-Mutationsträgern identifizierten leichte Koordinationsdefizite und einige MRT-Anomalien vor Ausbruch der Erkrankung [Jacobi H, 2013]. Diese Parameter können nun bei HD und SCA als Outcome-Messwerte für interventionelle Studien in präsymptomatischen Stadien der Erkrankungen verwendet werden.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Erstbeschreibung subklinischer Krankheitsmanifestationen im präsymptomatischen Stadium der SPG4. Insbesondere soll mit Hilfe

- einer standardisierten Untersuchung erste klinische Zeichen einer beginnenden SPG4 ermittelt werden
- frühe Leitungsstörungen in der Pyramidenbahn mittels motorisch evozierter Potentiale erkannt werden
- Biomarker in Blut und Liquor entdeckt werden

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt sowie von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt (Referenznummer 266/2017BO2). Liquorproben wurden gemäß den Bestimmungen der Hertie-Biobank und dem Votum 199/2011BO1 der Ethik-Kommission der Universität Tübingen bereitgestellt.

2.2 Studienpopulation

Kohortenbeschreibung

Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten sind als Querschnittsuntersuchung erhoben. Untersucht wurden Probanden bei Einschluss in die zehn Jahre dauernde Längsschnittstudie präSPG4. Diese untersucht longitudinal zu insgesamt fünf Zeitpunkten genetische Risikopersonen, zu denen alle Verwandte ersten Grades von SPG4-Patienten oder von genetisch gesicherten Anlageträgern einer Mutation im *SPAST*-Gen gehören. Bei dem der Erkrankung zugrunde liegenden autosomal-dominanten Erbgang haben Risikopersonen ein statistisches Risiko von 50% Mutationsträger zu sein um dann als Mutationsträger mit ca. 90%iger Penetranz [Parodi et al., 2018] zu erkranken. Prädiktiv nicht-getestete Probanden wurden verblindet untersucht (Gruppe 1). Bereits prädiktiv getestete asymptotische Gen-Merkmalsträger (Gruppe 2) wurden unverblindet in die Studie eingeschlossen. Es waren sowohl die Studienteilnehmer als auch der Prüfarzt (T.W.R.) in der Gruppe 1 verblindet zum Genetikbefund. Dadurch kann insbesondere das Recht auf Nichtwissen der Studienteilnehmer gewahrt bleiben. Durch das Studiendesign wurden die Nicht-Genträger als Kontrollgruppe genutzt.

Rekrutierung und Studieneinschluss

Zur Rekrutierung wurden SPG4-Patienten der HSP-Spezialambulanz der neurologischen Universitätsklinik Tübingen auf diese Studie aufmerksam gemacht und gebeten, ihre Verwandten 1. Grades zu dieser Studie einzuladen. Ferner wurde die Rekrutierung durch die Selbsthilfegruppen „HSP-Hilfe e.V.“ und „HSP Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.“ unterstützt, die ihre Mitglieder über die Studie informierten.

Die Studienteilnehmer wurden ausführlich mündlich, wie im Vorfeld auch schriftlich, über den Studienablauf und das Studienprotokoll informiert und aufgeklärt. Nach Beantwortung aller Fragen erfolgte die Überprüfung und Dokumentation aller Ein- und Ausschlusskriterien. Mit dem Vorliegen einer eigenhändig unterschriebenen Einverständniserklärung erfolgte dann der Studieneinschluss in die präSPG4 Studie mit Zuordnung einer fortlaufenden Nummer als Studien ID (präSPG4_001).

Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Einschlusskriterien für den Studieneinschluss definiert:

- Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister oder Nachkommen (Tochter/Sohn)) eines SPG4-Patienten oder Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister oder Nachkommen (Tochter/Sohn)) eines asymptomatischen Trägers einer bestätigten *SPAST*-Mutation
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- Isolierte klinische Anzeichen für eine pyramidale Schädigung (erhöhte Sehnenreflexe, positives Babinski-Zeichen) ohne manifeste Gangstörung

Jedes der folgenden Ausschlusskriterien führte zu Nichteinschluss oder zu einem Studienausschluss:

- keine bekannte *SPAST*-Mutation innerhalb der Familie
- Vorhandensein einer manifesten Krankheit, definiert als spastische Gangstörung und zusätzlichen klinischen Anzeichen von Spastik
- Ausschluss der *SPAST*-Mutation durch einen prädiktiven Gentest vor Studieneinschluss (gesundes Familienmitglied, das kein Risiko mehr für SPG4 hat)
- Teilnahme an jedweder Interventionsstudie

Genetische Untersuchung

Alle Probanden wurden auf die in der Familie bekannte Mutation erneut getestet. Alle genetischen Testungen wurden pseudonymisiert durchgeführt um die Identität der Studienteilnehmer zu schützen. Die erhobenen klinischen und biochemischen Daten wurden mit den Genetikbefunden (Mutationsnachweis positiv/negativ) unter dem gleichen Pseudonym zur Auswertung zusammengeführt. Die Auswertung erfolgte

pseudonymisiert und der Prüfarzt blieb durchgehend zu den Genetikbefunden verblindet (auf exakte Angaben der familiären Mutationen wurden verzichtet, da diese möglicherweise Teilnehmer entblenden könnten).

2.3 Material

Folgende Materialien wurden im Rahmen der Studie verwendet:

- Reflexhammer der Firma KaWe (KIRCHNER & WILHELM GmbH + Co. KG, Asperg, Deutschland), Typ Colorflex
- Rydel Seiffer Stimmgabel der Firma DocCheck (DocCheck GmbH, Köln, Deutschland)
- Temperatursinn-Prüfinstrument der Firma Tip Therm® (TIP THERM GmbH, Wischhafen, Deutschland)
- Handblutdruckmessgerät der Firma F. Bosch (Friedrich Bosch GmbH & Co. KG, Bisingen, Deutschland), Typ Practicus II
- Stethoskop der Firma 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Company, St. Paul, Minnesota, Vereinigte Staaten), Typ Littmann Classic III
- Tablet der Firma Apple (Apple Inc., Cupertino, Vereinigte Staaten), Modell MP2G2FD/A A1822M
- CANTAB Connect Research Software der Firma CAMBRIDGE COGNITION (Cambridge Cognition Ltd., Cambridge, England)
- Messwerkzeug der Firma Calculated Industries (Calculated Industries Inc., Carson City, Vereinigte Staaten), Typ Digiroller Plus ii
- Kamera der Firma Canon (Canon Inc., Tokio, Japan), Typ LEGRIA HF R16
- Stativ der Firma National Geographic (National Geographic Society, Washington DC, Vereinigte Staaten), Typ NGTT2 Tundra
- Blutentnahmematerialien und Monovetten der Firma Sarstedt (SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland)
- SPSS Statistics 26 Software der Firma IBM (IBM Corporation, Armonk, New York, USA)

2.4 Methodik

2.4.1 Durchführung

Jeder Teilnehmer erhielt nach dem Anamnesegegespräch eine standardisierte klinisch neurologische Untersuchung durch einen Spezialisten für Bewegungsstörungen (T.W.R.) sowie eine Bewertung des Schweregrads des Erkrankungszustandes anhand der *Bewertungsskala für Spastische Paraplegie* (in der englischsprachigen Fachliteratur: SPRS für *Spastic Paraplegia Rating Scale*). Zur weiteren Beurteilung der Gehfähigkeit und der damit verbundenen Anstrengung wurde ein drei Minuten Gang Test (3MW) durchgeführt und der Physiological Cost Index (PCI) [Jaiyesimi und Fashakin, 2007] berechnet. Basierend auf Erkenntnissen von NMS bei SPG4-Patienten [Rattay et al., 2020], wurden Schmerzen anhand des *Brief Pain Inventory* (BPI), Depressionen mit dem *Beck'schen Depressionsinventar* (BDI) und Müdigkeit mit dem *Multidimensionalen Fatigue Inventory* (MFI) erhoben. Zur kognitiven Testung erfolgte eine Kurztestung mittels *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) sowie eine umfangreiche tabletbasierte Testung mit der *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Die Lebensqualität wurde mit dem generischen Instrument *EQ-5D-5L* bewertet. Die elektrophysiologische Beurteilung umfasste sensorische und motorische Neurographien sowie motorisch evozierte Potentiale. Biomaterialproben wurden mit Hilfe eines standardisierten operationalisierten Verfahrens aus Blut und Liquor gewonnen [Kessler C, 2021, Rattay et al., 2023].

2.4.2 Klinische Charakterisierung

Im Rahmen der Anamnese wurden demografische Daten, berufliche Familiensituation, medizinische Vorerkrankungen sowie eine ausführliche Familienanamnese in Bezug auf die SPG4 Erkrankung erfragt.

Der Pulsstatus der Studienteilnehmer wurde als Ruhepuls nach fünf Minuten Sitzen an der Arteria radialis gemessen. Die Pulsschlagzahl wurde für 20 Sekunden mittels Zeige- und Mittelfinger gezählt und mit dem Faktor Drei multipliziert um die standardisierte Herzfrequenz [Schläge/min] zu erhalten. Die Blutdruckmessung erfolgte nach Riva-Rocci [R. Pjontek, 2016] am dominanten Arm nach dem Auftreten von Kortkow-Geräuschen [Ur und Gordon, 1970].

Zum Ausschluss von Hirnnervenschäden wurden

- I. die Augenbeweglichkeit, der Visus, die Sakkadengeschwindigkeit, -initiierung und das -bewegungsmaß untersucht und nach einem Spontannystagmus oder Blickrichtungsnystagmus gesucht
- II. Sprechstörungen (Dysarthrie) charakterisiert (bulbär, pseudobulbär, cerebellär oder kombinierte Formen) sowie Qualität und Quantität von Schluckstörungen (Dysphagie)
- III. Gesicht, Zunge, Extremitäten und Rumpf auf Muskelatrophie, Faszikulationen, Klonus, Muskeltonus (insb. Spastik) sowie Muskelkraft geprüft
- IV. Muskeleigenreflexe der oberen (M. pectoralis major-, Biceps-, und Trömerreflex) und unteren (Patellarsehnen- und Achillessehnenreflex) Extremitäten nach Zeichen der Pyramidenbahnschädigung (insb. Zeichen nach Babinski) getestet und nach der „Definition gesteigerte Reflexe“ (Anhang) befundet
- V. Sensibilität anhand Ästhesie, Algesie, Thermästhesie, Propriozeption und Pallästhesie geprüft
- VI. Geh- und Standstörungen (u.a. Ataxie, Spastik oder Andere) beurteilt

2.4.3 Assessments

2.4.3.1 Spastic Paraplegia Rating Scale

Die SPRS ist eine ordinale Bewertungsskala zur Ermittlung der Erkrankungsschwere. Die Skala besteht aus 13 Elementen (Anhang: SPRS-Fragebogen):

- a) Mobilität (Maximale Gehstrecke und Geschwindigkeit, Gangqualität, Geschwindigkeit beim Treppensteigen, Aufstehen von einem Stuhl)
- b) Spastik und Schwäche der unteren Extremität
- c) Blasen-/Darmfunktion
- d) Schmerzen aufgrund von HSP bezogenen Symptomen

Jedes Element wird in fünf Stufen von 0 (normal) bis 4 (starke Ausprägung) unterschieden, wodurch ein maximaler Gesamtscore von 52 (13 x 4) möglich ist. Die Durchführung ist, bis auf eine Stoppuhr, ohne spezielles Zubehör durchzuführen [Schüle et al., 2006].

2.4.3.2 Gangaufnahmen

Mittels Videoaufnahmen wurde verblindet das Vorliegen einer möglichen spastischen Gangstörung beurteilt. Dazu mussten die Studienteilnehmer jeweils eine Strecke von ca. zwanzig Metern (zehn Meter Strecke gefolgt von einer Wendung, und weiteren zehn Meter) gehen und rennen. Zusätzlich zum Untersucher (T.W.R) bewerteten zwei weitere Bewegungsstörungsspezialisten alle Videos verblindet zum Genetikbefund. Alle Untersucher waren zudem verblindet zum weiteren Untersuchungsbefund (T.W.R da er diese Bewertung vor der Untersuchung durchführte; die zwei Bewegungsstörungsspezialisten hatten keine weiteren Informationen außer den Videos zur Verfügung). Zur Bewertung wurden die Gesichter zum Identitätsschutz der Studienteilnehmer in den Gangaufnahmen anonymisiert, die Videos 01_Walking (nur Gehen) und 02_Running (nur Rennen) in Ordnern gespeichert, welche fortlaufend mit der präSPG4 Studien-ID nummeriert waren. Jedes Video wurde von den zwei zusätzlichen Spezialisten initial nach einmaligem Anschauen bewertet, wobei zuerst Video 01_Walking angeschaut und bewertet wurde und anschließend Video 02_Running. Bei Unsicherheit war ein wiederholtes Ansehen, um die Bewertung zu verfeinern, möglich. Eine Veränderung im zweiten Durchgang wurde separat vermerkt. Folgende Bewertungen waren möglich (Punkte):

- 0 kein Hinweis auf eine Gangstörung
- 1 Hinweis auf eine Gangstörung – könnte Teil des gesunden Spektrums sein
- 2 Hinweis auf eine Gangstörung – könnte Teil des spastischen Gangbildes sein
- 3 Klares spastisches Gangbild

Anschließend wurde ein Gesamtmittelwert für Gehen/Rennen aus den insgesamt sechs Bewertungen der drei Bewegungsspezialisten ermittelt.

Bei einem Gesamtmittelwert ≥ 2 Punkte wurde der Studienteilnehmer als manifest/erkrankt definiert und aus der Kohorte der prämanifesten Probanden für die weitere Auswertung ausgeschlossen.

2.4.3.3 Drei Minuten Gang Test

Der 3MW erfasst die maximale Distanz, die in einem festgelegten Zeitraum von drei Minuten zurückgelegt wird. Um möglichst gleiche Bedingungen (Vermeidung von Behinderung etc.) herzustellen wurde der Test im Keller (Ebene 2) des CRONA Gebäudes des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Zeit und zurückgelegte

Distanz wurden mit geeichten Messwerkzeugen aufgenommen. Unmittelbar nach Abschluss der dreiminütigen Laufstrecke wurde der Belastungspuls (analog zum Ruhepuls) gemessen.

2.4.3.4 Physiological Cost Index

Mit der Herzfrequenz (HF) unter Belastung und in Ruhe sowie der zurückgelegten Distanz im 3MW wurde der PCI berechnet. Der PCI schätzt als Kenngröße die Energiekosten beim Gehen eines gesunden Menschen ab [Jaiyesimi und Fashakin, 2007] und wird in Herzschläge pro Meter [Schläge/m] angegeben.

$$\text{PCI} \left[\frac{\text{Schläge}}{\text{m}} \right] = \frac{\text{HF Belastung} \left[\frac{\text{Schläge}}{\text{min}} \right] - \text{HF Ruhe} \left[\frac{\text{Schläge}}{\text{m}} \right]}{\text{Gehgeschwindigkeit} \left[\frac{\text{m}}{\text{min}} \right]}$$

$$\text{Gehgeschwindigkeit} \left[\frac{\text{m}}{\text{min}} \right] = \frac{\text{zurückgelegte Distanz 3MW} [\text{m}]}{3 [\text{min}]}$$

2.4.3.5 Brief Pain Inventory

Das von der „Pain Research Group of the WHO Collaborating Centre for Symptom Evaluation in Cancer Care“ entwickelte [Cleeland und Ryan, 1994] *Brief Pain Inventory* in deutscher Version [Radbruch et al., 1999] besteht aus 15 Items (Anhang: BPI – Fragebogen), das neben der Schmerzintensität auch die Beeinträchtigung des täglichen Lebens aufgrund von Schmerzen mittels einer Skala von 0-10 erfasst. Ergebnisgrößen sind die Schmerz-Interferenz (Item 9-15), welche die tägliche Beeinträchtigung aufgrund der Schmerzen widerspiegelt, und der Schmerz-Schweregrad (Item 3-6) [Cleeland, 2009].

2.4.3.6 Beck Depression Inventar V

Das BDI-V [Schmitt et al., 2003] ist eine vereinfachte Form des originalen BDI (BDI-O). Das BDI-V besteht aus 20 Items (Anhang: BPI-V – Fragebogen), die durch eine sechsstufige Häufigkeitsskala (0/nie-1-2-3-4-5/fast immer) gemessen werden. Durch Kombination von Items und Skala ergibt sich ein Ergebnisbereich von 0 bis 100 [Schmitt et al., 2003]. Bei einem BDI-V Wert von 35 und mehr liegt mit ungefähr 90%iger Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Depression vor [Schmitt et al., 2006].

2.4.3.7 Multidimensional Fatigue Inventory 20

Der MFI 20 [Smets et al., 1995] enthält 20 Items (Anhang: MFI – Fragebogen), wobei zehn Items positiv und zehn Items negativ formuliert sind [Van Sonderen et al., 2013]. Jedes Item enthält eine Skala von 1 („ja, das trifft zu“) bis 5 („nein, das trifft nicht zu“), mit denen fünf Faktoren (allgemeine Fatigue, physische Fatigue, verminderte Aktivität, verminderte Motivation, mentale Fatigue) gemessen werden. Zur Bewertung wurden die negativ formulierten Items umgekehrt bewertet und anschließend alle Item-Bewertungen addiert, um für jeden Faktor eine Gesamtbewertung zwischen 4 und 20 zu erstellen [Chilcot et al., 2017].

Die Auswertung der Faktoren erfolgte über Cut-Off Werte, die von Schwarz et al. [Schwarz et al., 2003] für verschiedene Altersgruppen und Geschlechter einer allgemeinen Bevölkerung definiert wurden.

2.4.3.8 Montreal Cognitive Assessment

Der MoCA ist ein 30 Fragen umfassender Test (Anhang: MoCA – Fragebogen), um kognitive Beeinträchtigungen zu detektieren [Nasreddine et al., 2005]. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte (+1 Punkt wenn die Schulbildung <12 Jahre ist), wobei eine Gesamtpunktzahl von <26 Punkten als Cut-Off Wert für leichte kognitive Beeinträchtigungen gilt. Verteilt auf 12 Aufgaben werden räumlich-visuelle Fähigkeiten, Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Exekutivfunktion, sprachliche Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und Konzentration sowie zeitliche und räumliche Orientierung bewertet.

2.4.3.9 CANTAB

Die CANTAB Connect Research Software ist ein von CAMBRIDGE COGNITION (Cambridge Cognition Ltd., Cambridge, England) entwickeltes cloud-basiertes Programm, das zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit verwendet wurde.

Die CANTAB Connect Research Software umfasst insgesamt 18 Tests (<https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/>), wovon die folgenden neun Tests durchgeführt wurden:

1. VRM - Recommended Standard (immediate), Verbal Recognition Memory
2. OTS - Standard, One Touch Stockings
3. ERT - Long, Emotion Recognition Task
4. VRM - Recommended Standard (delayed), Verbal Recognition Memory
5. DMS - Recommended Standard, Delayed Matching to sample
6. MTT - Standard, Multitasking Test
7. SWM - High Functioning, Spatial Working Memories
8. RVP - 3 Targets, Rapid visual Information Processing
9. PAL - High Functioning, Paired associates Learning

Diese Testauswahl wurde zur Beurteilung der Aufmerksamkeit (RVP) der psychomotorischen Geschwindigkeit (RVP), der Exekutivfunktion (MTT, OTS, SWM), der Gedächtnisleistung (DMS, PAL, VRM) sowie der emotionalen und sozialen Kognitionen (ERT) genutzt. Die Testung erfolgte standardisiert, tabletbasiert und in deutscher Sprache.

2.4.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit der deutschen Version [Greiner et al., 2005] des *EQ-5D-5L Fragebogen* (Anhang: EQ-5D-5L – Fragebogen) der EuroQol Gruppe (EuroQol Research Foundation, Rotterdam, Niederlande) bewertet [Herdman et al., 2011]. Der Fragebogen ermittelt anhand von 5 Dimensionen (5D) (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz / Körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) mittels 5 Level (5L) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer. Die Auswertung des *EQ-5D-5L* erfolgte in zwei Schritten:

Der Gesundheitszustand wird durch ein deskriptives System, welches über fünf Ziffern zusammengefasst wird, erhoben. Jede der fünf Dimensionen wird je nach Level (1-5) eine Ziffer zugeordnet (insgesamt sind $5^5 = 3125$ Gesundheitszustände möglich). Anschließend wird der Gesundheitszustand anhand eines „standard value set“ der EuroQol Gruppe in einen Indexwert zwischen 1 (bestmöglichst) und 0 (schlechtmöglichst) umgerechnet (www.euroqol.org).

2.4.4 Elektrophysiologie

Zum Ausschluss einer peripheren Nervenbeteiligung insbesondere einer Polyneuropathie erfolgten Messungen im elektrophysiologischen Labor der Poliklinik Neurologie des Universitätsklinikums Tübingen. Jeder Proband erhielt eine motorische Neurographie (Messung Amplitude und Nervenleitgeschwindigkeit) des rechten N. tibialis sowie des linken N. peroneus. Für die sensible Neurographie wurde der rechte N. suralis (Amplitude und Nervenleitgeschwindigkeit) untersucht. Mittels motorisch evozierter Potentiale der oberen (beidseits, M. abductor digiti minimi) und unteren (beidseits, M. abductor hallucis) Extremitäten wurden die Amplituden sowie die zentralmotorischen Latenzen erfasst.

2.4.5 Biomaterial

Die Entnahme der Biomaterialproben erfolgte nach der hausinternen Standardvorgehensweise (in der englischsprachigen Fachliteratur: SOPs für Standard Operation Procedures). Die Probenanalyse erfolgte durch das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Tübingen und die Kryokonservierung aller restlichen Proben bei -80 °C in der lokalen Biobank.

2.4.5.1 Blut

Es wurden 98,5 ml Blut von den Teilnehmern in Nüchternheit ($>10\text{ h}$) am Morgen entnommen. Glucose, Albumin und IgG wurden zur Vergleichsanalyse – falls eine Liquorentnahme erfolgte – zwischen Serum und Liquor sowie Thrombozytenzahl und Gerinnungswerte als Sicherheitsparameter für eine Lumbalpunktion bestimmt.

2.4.5.2 Liquor

Die Entnahme von lumbalen Liquorproben erfolgte nach den hausinternen SOPs. Diese war optional und wurde nur bei Studienteilnehmern durchgeführt, die Ihr Einverständnis dafür gaben, wenn keine oralen blutgerinnungshemmende Medikamente eingenommen wurden und wenn die Gerinnungsparameter ($\text{INR} < 1,4$) und die Thrombozytenzahl ($> 50.000 / \mu\text{l}$) das Verfahren ohne signifikant erhöhtes Blutungsrisiko erlaubten. Studienteilnehmer mit abnormalen Gerinnungswerten wurden nicht punktiert. Insgesamt wurden bis zu 15 ml Liquor pro Teilnehmer gesammelt und innerhalb von 0,5 h nach der Entnahme bei -80 °C zellfrei eingefroren und in der lokalen Biobank gelagert.

Die Anzahl an Erythrozyten und kernhaltigen Zellen im Liquor wurde im Zentrallabor bestimmt. Des Weiteren wurden Protein-, Albumin- und IgG-Gehalt sowie nach dem Reiber Schema [Reiber] der Albumingrenzwert für eine Schrankenstörung und der IgG-Index ermittelt. Für Protein-, Albumin- und IgG-Gehalt wurde jeweils ein Liquor/Serum Quotient bestimmt. Neben den klinischen Parametern wurden die Proben im Neurolabor auf Neurodegenerative Marker untersucht. Die Konzentrationen an löslichem NfL im Liquor wurde mit einem kommerziell erhältlichen ELISA (UmanDiagnostics NF-light® Assay ELISA) bestimmt, der zwei hochspezifische, nicht konkurrierende monoklonale Antikörper (mAB47:3 und mAB2:1) verwendet (Norgren et al., 2002). A β ₁₋₄₂, Gesamt-Tau- und Phospho-Tau-Spiegel wurden im Liquor mit kommerziell erhältlichen ELISA-Kits bestimmt (Fujirebio NV, ehemals Innogenetics NV, Gent, Belgien) [Rattay et al., 2023].

2.4.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit der IBM SPSS Statistics 26 Software (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt und ausgewertet. Die Vorbereitung für die statistische Auswertung beinhaltete die Digitalisierung, Umkodierung in Zahlenformat, Zuordnung des Skalenniveaus sowie Verblindung und Pseudonymisierung (durch eine generierte Zufallsvariable) der Daten.

Die Daten wurden für „alle Teilnehmer“, „Prämanifest“ sowie „Gesunde Kontrollen“ ausgewertet und auf Signifikanz zwischen den Gruppen getestet. Zur Unterscheidung zwischen normalverteilten (gaußverteilt) und nicht normalverteilten Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Gaußverteilte Daten wurden als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht-gaußverteilte Daten als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] dargestellt. Die gaußverteilten Variablen wurden mit dem zweiseitigen t-Test, die nicht gaußverteilten Variablen durch den Mann-Whitney-U-Test und die nominalen Variablen durch den Chi-Quadrat-Test verglichen. Eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse wurde mit dem SPRS-Gesamtscore durchgeführt.

Die Bonferroni Korrektur wird bei zusammenhängenden Testungen angewandt, um eine α -Fehlerkumulierung zu vermeiden. In dieser Studie wurde bei der Analyse primärer klinischer Parameter (n=9), bestehend aus gesteigerter Reflexe, Spastik, Schwäche, Schmerzen, Müdigkeit, Depression, sensorischer Beeinträchtigung, autonomer

Beteiligung und Kognition, nach Bonferroni korrigiert, wodurch sich das alpha-Niveau auf 0,556% anpasste. Alle darüberhinausgehende Werte wurden explorativ beurteilt, für die ein alpha-Niveau von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde [Rattay et al., 2023].

3 Ergebnisse

Die Studienpopulation umfasste initial 60 Teilnehmer. Aufgrund einer konkurrierenden rheumatischen entzündlichen ZNS-Erkrankung (präSPG4_039) mit Liquorpleozytose, Schrankenstörung und intrathekaler IgG-Synthese wurde ein Teilnehmer aus der Kohorte ausgeschlossen, ein weiterer Teilnehmer (präSPG_059) aufgrund einer fortgeschrittenen diabetischen Polyneuropathie sowie klinischer Radikulopathie bei lumbaler Stenose. Zwei weitere Probanden (präSPG4_009 und präSPG4_048) wurden durch die verblindeten Beurteilungen des Gangbildes mittels Videos (Anhang: Tabelle 11) als manifest kategorisiert und damit für die weitere Auswertung aus der Kohorte der prämanifesten Teilnehmer entfernt. Insgesamt wurden damit 56 Teilnehmer (93,3% der Studienpopulation) statistisch ausgewertet. Die genetische Testung identifizierte 30 Personen (53,6%) als Träger einer *SPAST*-Mutation (prämanifeste Gruppe) und 26 Teilnehmer (46,4%) ohne vererbte *SPAST*-Mutation (gesunde Kontrollen). Von den 30 prämanifesten Mutationsträgern waren bereits 14 vor Studieneinschluss prädiktiv positiv auf eine Mutation im *SPAST*-Gen getestet worden. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede der demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Gesamtzahl der Ausbildungsjahre sowie Erkrankungsbeginn der Eltern und aller bekannten Verwandten) zwischen prämanifesten Mutationsträgern und gesunden Kontrollen (Tabelle 1) [Rattay et al., 2023].

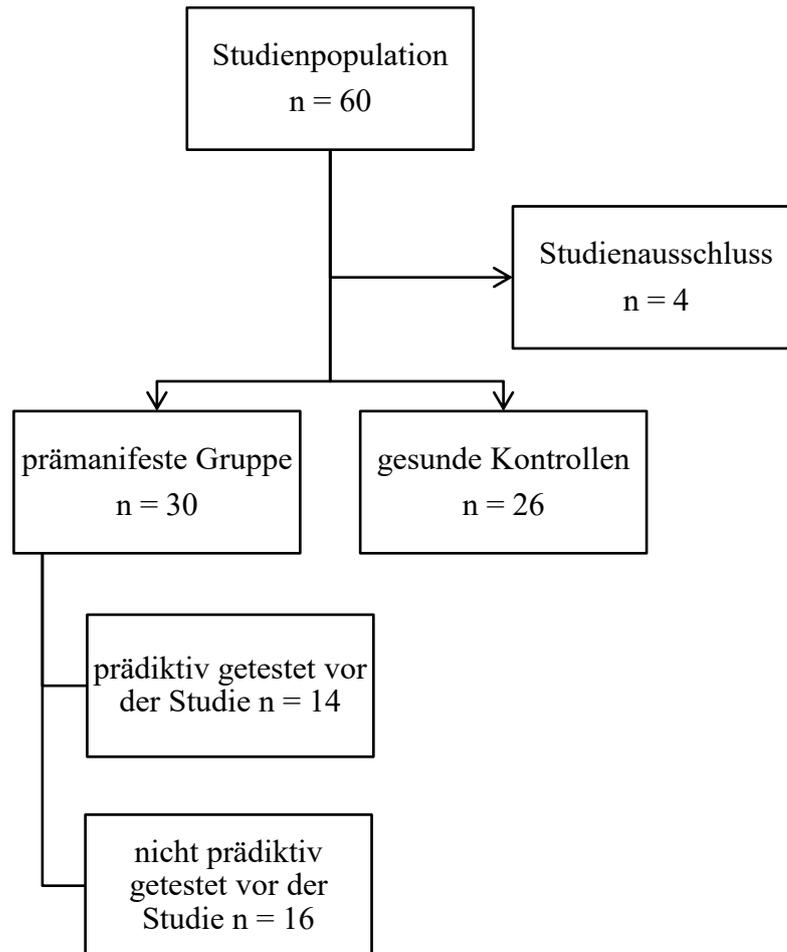


Abbildung 1 Flussdiagramm der Studienpopulation

Darstellung der Studienpopulation mit angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2). Insgesamt Vier von 60 Teilnehmern wurden aufgrund eines spastischen Gangs oder konkurrierenden Erkrankungen nicht in die Studie eingeschlossen. 30 von 56 Teilnehmern wiesen eine SPAST-Mutation auf, von welchen 14 bereits vor Studieneinschluss eine genetische Testung durchführten und über Ihren genetischen Status in Kenntnis waren.

Die Mehrheit der prämanifesten Mutationsträger zeigte bereits vor dem Auftreten einer eindeutigen spastischen Gangstörung die charakteristischen motorischen Untersuchungsbefunde einer HSP (Tabelle 2). So waren Spastik, gesteigerte Reflexe und Paresen mit einem pyramidalen Muster im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Prävalenz deutlich erhöht. Von den prämanifesten Mutationsträgern wiesen 20 von 30 sowie fünf gesunde Kontrollen eine Spastik auf, die überwiegend in der unteren Extremität (20 vs. 5 spastische Veränderungen; $p=0,001$) auftrat. Ein Fußklonus trat bei 86,7% der prämanifesten Mutationsträger und 19,2% der gesunden Kontrollen (26 vs. 5; $p<0,001$) auf. Der Klonus trat bei 18 Prämanifesten mit 1-3 Schlägen, bei sechs Prämanifesten mit 4-10 Schlägen und bei zwei weiteren Prämanifesten unlimitiert auf.

Ein positives Babinski-Zeichen (7 vs. 0; $p=0,008$) trat ausschließlich bei prämanifesten Mutationsträgern auf. Dieser war damit sicherer Gruppendiskriminator. Gesteigerte Reflexe waren sowohl bei prämanifesten Mutationsträgern als auch bei gesunden Kontrollen vorhanden: M. Pectoralis (14 vs. 2; $p = 0,001$), M. Biceps brachii (17 vs. 2; $p<0,001$), Patellarsehne (25 vs. 2; $p<0,001$) und Achillessehne (16 vs. 2; $p<0,001$). Die Prävalenz war bei den Prämanifesten höher im Gruppenvergleich, auch beim positiven Trömner-Reflex (18 vs. 7; $p=0,013$). Paresen der unteren Extremität traten bei 50% der Prämanifesten und bei einer gesunden Kontrolle auf (15 vs. 1; $p<0,001$). Ein prämanifeste Mutationsträger zeigte ein Residuum einer idiopathischen Fazialisparese, ein Weiterer zeigte Zeichen einer cerebellären Ataxie. Eine gesunde Kontrolle zeigte Faszikulationen. Es gab keine Fälle mit Muskelatrophien in beiden Gruppen (Tabelle 2) [Rattay et al., 2023].

Die Häufigkeit von nicht-motorischen Symptomen (Schmerz, Müdigkeit, Depression, sensorische Beteiligung, autonome Dysfunktion und Kognition) unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (Tabelle 3). Blasenfunktionsstörungen im Sinne einer autonomen Dysfunktion berichteten drei gesunde Kontrollen (imperativem Harndrang $n=2$ und Inkontinenz $n=1$) und zehn Mutationsträger (Harndrang $n=8$ und Retention $n=2$), jedoch ohne Gruppenunterschied ($p=0,054$). Leichte kognitive Beeinträchtigungen zeigten sich in keiner der beiden Gruppen, sowohl die subjektive Selbsteinschätzung der Merkfähigkeit (3 vs. 4; $p=0,839$) sowie derer Ausprägung (Skala 1-10 0,54 vs. 0,40; $p=0,854$) als auch die objektive kognitive Beurteilung anhand des MoCA- und CANTAB-Tests (Tabelle 3-4) waren unauffällig. Beide Gruppen erreichten im MoCA Gesamtpunktzahlen oberhalb des Cut-Off Wertes von 26 Punkten für milde kognitive Einschränkungen (in der englischsprachigen Fachliteratur: MCI für Mild Incognitiv Impairment), gesunde Kontrollen erreichten im Mittel 28,0 und prämanifeste Mutationsträger 27,8 Punkte ($p=0,782$). Jeweils drei Teilnehmer aus jeder Gruppe wiesen einen MoCA Gesamtscore <26 Punkte auf.

Die Lebensqualität, gemessen durch den EQ-5D-5L-Index, unterschied sich nicht zwischen prämanifesten Mutationsträgern und gesunden Kontrollen (Tabelle 3) [Rattay et al., 2023].

Die statistische Auswertung der SPRS-Gesamtpunktzahl (Medianwerte Tabelle 6) ergab signifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,001$) mit niedrigeren Werten in gesunden Kontrollen (Mittelwert der Gesamtpunktzahl 0,35 vs. 2,00; $p < 0,001$); Kontrollen erreichten hier Gesamtpunktzahlen von 0 bis 3 und Prämanifeste von 0 bis 7 Punkten. Während die meisten prämanifesten Mutationsträger einen SPRS-Gesamtscore von 2 oder mehr Punkten hatten, erreichten nur zwei gesunde Kontrollen mehr als 1 Punkt (Tabelle 5; Abbildung 2). Zur besten Unterscheidung zwischen prämanifesten Mutationsträgern und gesunden Kontrollen identifizierte eine ROC-Analyse (Abbildung 4) einen Cut-Off von ≥ 2 SPRS-Gesamtpunkten (Sensitivität 60%, Spezifität 92,3%, positiver Vorhersagewert 89,5,3%) [Rattay et al., 2023]. In der explorativen Analyse der SPRS Items #8-10 (Tabelle 6) ergaben sich weitere Unterschiede bei der Testung auf Knieextensorenspastik (#8) (16 vs. 3; $p = 0,001$), Hüftabduktorenparese (#9) (15 vs. 1; $p < 0,001$) und Fußheberparese (#10) (5 vs. 0; $p = 0,03$). Die beiden zeitlichen Items des SPRS-Fragebogens (Ganggeschwindigkeit #3 und Treppensteigen #5) lagen im unauffälligen Bereich (< 5 s), sie zeigten jedoch auf Gruppenebene eine Tendenz zur Verlangsamung bei prämanifesten Mutationsträgern. Diese benötigten beim Gangtest 10,8% (4,1 vs. 3,7 s; $p = 0,015$) und beim Treppensteigen 3,1% (3,3 vs. 3,2 s; $p = 0,012$) mehr Zeit als die gesunde Kontrollgruppe (Tabelle 6). Der Physiological Cost Index (0,47 vs. 0,39; $p = 0,215$), 3MW sowie die Pulsfrequenzen (Ruhe und Belastung) unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht (Tabelle 6), gesunde Kontrollen schnitten im 3MW aber um 9,3% (539,7 vs. 494 m; $p = 0,173$) besser ab als prämanifeste Mutationsträger [Rattay et al., 2023].

Aus der Analyse der Eigenangaben der Komorbiditäten ergaben sich keine Unterschiede (Tabelle 7) in der präSPG4 Kohorte. Vier Prämanifeste (Depression $n = 3$ und Zwangsstörung) und drei Kontrollen (Depression $n = 2$ und ADHS) gaben psychiatrische Vorerkrankungen an. Sprach- (Dysarthrie) und Fundusabnormalitäten wurden nicht berichtet. Ein Prämanifester berichtete von Schluckstörungen (Dysphagie). Einschränkungen der Okulomotorik oder pathologische Sakkaden traten nicht auf, eine gesunde Kontrolle zeigte einen pathologischen unerschöpflichen horizontalen Blickrichtungsnystagmus [Rattay et al., 2023].

Elektroneurographien (Tabelle 8) ergaben, bis auf einen grenzwertigen Befund einer gesunden Kontrolle mit einer sensorischen Amplitude von $4,0 \mu\text{V}$ des N. suralis, normale Befunde bei allen Teilnehmern ohne Gruppenunterschiede in der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit oder Amplitude. Es gab keine ZML- oder Amplitudendifferenzen auf Gruppenebene der motorisch evozierten Potentiale sowohl zur oberen als auch zur unteren Extremität. Bei jeweils vier gesunden Kontrollen und prämanifesten Mutationsträgern wurden die MEP zur unteren Extremität als pathologisch gewertet (Amplitude oder ZML). Drei von vier prämanifesten Mutationsträgern zeigten eine latent verlängerte ZML (19,2; 20,4; 23,8 ms) und zwei von Vier eine erniedrigte Amplitude (0,2; 0,4 mV) [Rattay et al., 2023].

Bei der Auswertung der Basisparameter im Liquor (n=33) hatten alle Studienteilnehmer unauffällige Werte. Anzahl der kernhaltigen Zellen, Erythrozyten, Proteingehalt, Glukose- und IgG-Spiegel unterschieden sich nicht (Tabelle 9).

Die Analyse von neurodegenerativen Markern im Liquor (Tabelle 10) zeigte, dass NfL bei prämanifesten Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf Gruppenebene signifikant erhöht ist (483,2 vs. 337,1pg/ml; $p = 0,047$). Die NfL-Werte überlappten sich jedoch zwischen prämanifesten Mutationsträgern und der gesunden Kontrollgruppe. Die anderen neurodegenerativen Marker (axonalen Proteinen) Gesamt-Tau und phospho-Tau sowie die nicht-axonalen Markern wie β -Amyloid ergaben keine Gruppenunterschiede [Rattay et al., 2023]

Tabelle 1: Demografische Daten

		Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=56)
Geschlecht	♂	15	12	0,186	27
	♀	11	18		29
Alter bei Untersuchung [Jahre]		34,0 (21,5) [18-58]	33,5 (14,0) [18-63]	0,537	33,5 (14,0) [18-63]
Körpergröße [cm]		179,5 (9,1) [165-200]	174,7 (10,5) [156-196]	0,76	176,9 (10,1) [156-200]
Körpergewicht [kg]		83,5 (28) [56-170]	77,5 (29) [51-107]	0,068	80,0 (27,5) [51-170]
BMI [kg/m²]		25,5 (5,7) [19,4-46,9]	24,21 (6,2) [17,8-33,9]	0,095	24,7 (5,5) [17,8-46,9]
Erkrankungsbeginn Eltern [Jahre]		42,5 (17,6) [30-77]	40 (20) [6-65]	0,781	42 (18,0) [6-77]
Erkrankungsbeginn Alle [Jahre]		40,6 (13) [15,5-77]	38,4 (13,6) [13-59]	0,556	39,5 (13,2) [13-77]
Bildungsjahre [Jahre]		16 (4,3) [9-19]	16 (5) [13-23]	0,460	16 (4) [9-23]

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index,

Gaußverteilte Daten (Körpergröße, Erkrankungsbeginn Eltern, Erkrankungsbeginn Alle) wurden als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht gaußverteilte Daten (Alter bei Untersuchung, Körpergewicht, BMI, Bildungsjahre) als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben.

Tabelle 2: Motorische Symptome

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=56)
Spastik	5	20	<0,001	20
Obere Extremität	0	1	0,348	1
Untere Extremität	5	20	<0,001	21
Klonus	5	26	<0,001	31
Gesteigerte Reflexe	5	27	<0,001	32
Pectoralis	2	14	0,001	16
Bizeps	2	17	<0,001	19
Patellar	2	25	<0,001	27
Achilles	5	26	<0,001	31
Babinski	0	7	0,008	7
Trömner	7	18	0,013	25
Muskelschwäche	1	15	<0,001	16
Gesicht	0	1	0,348	1
Obere Extremität	0	0	1	0
Untere Extremität	1	15	<0,001	16
Atrophie	0	0	1	0
Faszikulationen	1	0	0,278	1
Andere Bewegungsstörung	0	0	1	0

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Die Häufigkeiten der nominalen Variablen wurden zwischen den Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) verglichen. Die Bonferroni-Korrektur wurde zur Korrektur von multiplen Tests bezüglich der drei Merkmale des motorischen Systems (Spastik, gesteigerte Reflexe und Muskelschwäche) und sechs nicht-motorischen Symptomen (Schmerzen, Müdigkeit,

Depression, sensorische Beeinträchtigung, Beteiligung des autonomen Systems und Kognition) verwendet. Daher wurden p-Werte unterhalb eines Alpha-Wertes von 0,556% als statistisch signifikant betrachtet.

Tabelle 3: Nicht motorische Symptome

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=56)
BPI				
Schmerz Schweregrad	0 (4,5) [0-20]	0 (0) [0-19]	0,222	0 (0) [0-20]
Schmerz Interferenz	0 (15) [0-44]	0 (0) [0-30]	0,155	0 (0) [0-44]
MFI20				
Allgemeine Fatigue [Punktzahl]	8 (4) [4-16]	8 (6,3) [4-16]	0,586	8 (5) [4-16]
Physische Fatigue [Punktzahl]	6 (4) [4-13]	6 (3) [4-14]	0,947	6 (3) [4-14]
Verminderte Aktivität [Punktzahl]	6 (4,3) [4-13]	6 (5) [4-13]	0,346	6 (4,8) [4-13]
Verminderte Motivation [Punktzahl]	5,5 (3,3) [4-13]	5,5 (4,3) [4-17]	0,716	5,5 (3,8) [4-17]
Mentale Fatigue [Punktzahl]	8 (5,5) [4-18]	8 (3,3) [4-17]	0,397	8 (5) [4-18]
BDI [Punktzahl]	14,5 (14) [0-38]	19,5 (16,3) [0-63]	0,188	16 (15) [0-63]
Sensibilität	2	2	0,882	4
Tastempfinden	1	0		1
Vibrationsempfinden	1	1		2
Propiozeption	0	0		0
Temperaturempfinden	1	2		3

Pin-Prick-Test	0	0		0
Harnwegsstörung	3	10	0,054	13
Harndrang	2	8		10
Harnverhalt	0	2		2
Inkontinenz	1	0		1
MoCA [Punktzahl]	28,0 (1,8) [24-30]	27,8 (2,5) [19-30]	0,782	27,9 (2,2) [19-30]
EQ 5D-5L [Index]	1 (0,09) [0,887-1,0]	1 (0,021) [0,887-1,0]	0,992	1 (0,062) [0,887-1,0]

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Alle Variablen waren nicht gaußverteilt oder nominale Variablen. Die Häufigkeiten der nominalen Variablen wurden zwischen den Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) verglichen. Der MoCA wurde als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht gaußverteilte Daten als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben. Die Bonferroni-Korrektur wurde zur Korrektur von multiplen Tests bezüglich der drei Merkmale des motorischen Systems (Spastik, gesteigerte Reflexe und Muskelschwäche) und sechs nicht-motorischen Symptomen (Schmerzen, Müdigkeit, Depression, sensorische Beeinträchtigung, Beteiligung des autonomen Systems und Kognition) verwendet. Daher wurden p-Werte unterhalb eines Alpha-Wertes von 0,556% als statistisch signifikant betrachtet

Tabelle 4: CANTAB

	Kontrollen	Prämanifest	p-Wert	alle Teilnehmer
PAL	n=25	n=27		n=52
first attempt ms	16 (5,5) [11-20]	16 (6) [5-20]	0,525	16 (5,8) [5-20]
total attempts	6 (2,5) [4-10]	6 (2) [4-10]	0,787	6 (2) [4-10]
total error	4 (10) [0-29]	4 (9) [0-47]	0,439	4 (9,8) [0-47]
VRM	n=25			
delayed recognition: correct	32 (4) [27-35]	32 (4) [26-36] n=28	0,551	32 (3,5) [26-36] n=53
free recall: distinct stimuli	8,36 (3,56) [3-15]	7,86 (3,28) [1-15] n=29	0,595	8,09 (3,39) [1-15] n=54
MTT	n=25	n=28		
incongruency cost [ms]	46,5 (50,5) [-50-140)	36,25 (62,88) [-58,0-225,5]	0,568	39 (47,75) [-58,0-225,5] n=53
reaction latency [ms]	610,0 (182,0) [439,0-820,0]	552,75 (139,38) [421,5-803,0]	0,178	590,5 (147,75) [421,5-820,0] n=53
multitasking cost [ms]	267,0 (170,75) [65- 666,5]	195,25 (204,5) [56-651]	0,117	225,0 (189,25) [56-666,5] n=53
total incorrect	3 (3) [0-35]	3 (2,3) [0-09]	0,477	3 (4) [0-35] n=53
ERT	n=25	n=29		n=54
rall median RT [ms]	1426,0 (527,5) [1047,5-2510]	1503,5 (602,75) [809-4164]	0,735	1441,25 (547,13) [809-4164]
total hits	60 (6,5) [50-66]	57 (13) [27-72]	0,108	59,5 (10) [27-72]
UHR anger	0,44 (0,10) [0,12-0,62]	0,36 (0,15) [0,05-0,73]	0,023	0,40 (0,13) [0,05-0,73]

UHR disgust	0,44 (0,10) [0,33-0,67]	0,34 (0,20) [0,01-0,79]	0,027	0,39 (0,17) [0,01-0,79]
UHR fear	0,30 (0,15) [0,00-0,61]	0,26 (0,15) [0,01-0,58]	0,380	0,28 (0,15) [0,00-0,61]
UHR happiness	0,68 (0,11) [0,47-0,87]	0,63 (0,14) [0,34-0,87]	0,124	0,65 (0,12) [0,34-0,87]
UHR sadness	0,49 (0,11) [0,30-0,70]	0,50 (0,20) [0,02-0,87]	0,769	0,50 (0,16) [0,02-0,87]
UHR surprise	0,49 (0,15) [0,30-0,69]	0,47 (0,14) [0,00-0,69]	0,572	0,48 (0,20) [0,00-0,69]
SWM	n=25	n=28		n=53
between errors	4 (13) [0-25]	6 (14,5) [0-26]	0,588	5 (13) [0-26]
Strategy	7 (3) [2-10]	8 (3,5) [2-12]	0,276	7 (3) [2-12]
RPI	n=25	n=28		n=53
A to A (A-Prime)	0,91 (0,057) [0,84-0,97]	0,95 (0,058) [0,78-0,98]	0,113	0,93 (0,060) [0,78-0,98]
response latency [ms]	493,5 (175,7) [370-492,5]	466,8 (415,59) [390-555]	0,915	477,0 (400,01) [370-555]
probability false alarm	0,002 (0,008) [0,0-0,0205]	0,0020 (0,0053) [0,0-0,0515]	0,601	0,002 (0,006) [0,0-0,515]
DMS	n=25	n=29		n=54
correct (0 s delay) [%]	100 (20) [60-100]	100 (10) [60-100]	0,246	100 (20) [60-100]
correct (4 s delay) [%]	100 (20) [60-100]	100 (20) [60-100]	0,799	100 (20) [60-100]
correct (12 s delay) [%]	80 (20) [60-100]	80 (20) [40-100]	0,611	90 (20) [40-100]
correct (all delays) [%]	87 (9,5) [67-100]	93 (6) [67-100]	0,435	93 (6) [67-100]
correct (simultaneous) [%]	100 (0) [80-100]	100 (0) [80-100]	0,848	100 (0) [80-100]

probability error given error	0,0 (0,0) [0,0-0,5] n=20	0,0 (0,0) [0,0-0,5] n=22	0,737	0,0 (0,0) [0,0-0,5] n=42
OTS	n=25	n=29		n=54
median latency to first choice [ms]	10577,0 (6623) [5868-27090]	10627 (4986,5) [5653-36704]	0,952	10602,0 (5587,0) [5653-36704]
problems solved on first choice	13 (3,5) [9-15]	13 (2) [1-15]	0,063	13 (3) [1-15]

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Abkürzungen: PAL = Paired Association Learning, VRM = Verbal Recognition Memory, MTT = Multitasking Test; ERT = Emotion Recognition Task; SWM = Spatial Working Memory; RVP = Rapid Visual Information Processing; DMS = Delayed Matching to Sample; OTS = One Touch Stockings UHR = unbiased hit rate; RT = reaction time; ms = memory score

Nur VRM free recall, UHR anger, disgust, fear, happiness und sadness waren gaußverteilt, alle anderen Variablen waren nicht gaußverteilt. Gaußverteilte Daten wurden als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht gaußverteilte Daten als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben

Tabelle 5: Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) – einzelne Items

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=56)
SPRS-Item				
#Item 1	0	1	0,348	1
#Item 2	1	3	0,373	4
#Item 3	1	3	0,373	4
#Item 4	1	1	0,918	2
#Item 5	0	0	1	0
#Item 6	0	0	1	0
#Item 7	0	4	0,053	4
#Item 8	3	16	0,001	19
#Item 9	1	15	<0,001	16
#Item 10	0	5	0,029	5
#Item 11	0	2	0,18	2
#Item 12	1	1	0,918	2
#Item 13	1	8	0,02	9
Gesamtpunktzahl			0,002	
0	20	6		26
1	4	6		10
2	1	8		9
3	1	6		7
4	0	2		2
5	0	1		1
7	0	1		1

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Die Häufigkeit der nominalen Variablen wurde zwischen den Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) verglichen.

Tabelle 6: SPRS Gesamtpunktzahl, 3MW, PCI

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert (0,05)	alle Teilnehmer (n=56)
SPRS [Gesamtpunktzahl]	0 (0,25) [0-3]	2 (2) [0-7]	<0,001	1 (2) [0-7]
Geschwindigkeit Gehen [s] SPRS-#3	3,7 (0,6) [2,9-5,1]	4,1 (1) [3,2-5,3]	0,015	3,9 (0,88) [2,9-5,3]
Geschwindigkeit Treppen [s] SPRS-#5	3,2 (0,6) [2,3-4,8]	3,3 (1) [3,0-4,9]	0,012	3,3 (0,8) [2,3-4,9]
3MW [m]	539,7 (139,5) [153-791]	494,0 (107,2) [270-687]	0,173	515,2 (124,2) [153-791]
m/min 3MW [m/min]	179,9 (46,5) [51,0-263,7]	164,7 (35,7) [90,0-229,0]	0,173	171,7 (41,4) [51,0-263,7]
Belastungs- herzfrequenz [bpm]	155,2 (20,3) [126-195]	150,5 (24,5) [109-192]	0,447	152,7 (22,6) [109-195]
Ruheherzfrequenz [bpm]	75,0 (14,5) [51-114]	72,0 (18,0) [60-105]	0,275	75 (18) [51-114]
PCI [m/min]	0,39 (0,17) [0,26-1,53]	0,47 (0,19) [0,02-0,74]	0,215	0,43 (0,21) [0,02-1,53]

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Abkürzungen: SPRS = Spastic Paraplegia Rating Scale; # = Item; 3MW = 3 Minute Walk; PCI = Physiological Cost Index

Nicht gaußverteilte Daten (SPRS Gesamtpunktzahl, Geschwindigkeit Gehen, Geschwindigkeit Treppen, Ruheherzfrequenz und PCI) wurden als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und gaußverteilte Daten (alle anderen Variablen) als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben.

Tabelle 7: Komorbiditäten

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=56)
Visuelles System				
Visus	0	0	1	0
Ophthalmoplegie	0	0	1	0
Okulomotorik	0	0	1	0
Sakkaden	0	0	1	0
Nystagmus	1	0	0,278	1
Fehlsichtigkeit	16	16	0,536	32
Astigmatismus	1	0		1
Myopie	9	11		20
Hyperop	1	0		1
Presbyopie	3	2		5
Myopie & Presbyopie	2	3		5
Sehhilfen	16	19	0,890	35
Katarakt	5	6	0,942	11
Fundusabnormalitäten	0	0	1	0
Psychiatrische Erkrankung	3	4	0,839	7
ADHS	1	0		1
Depression	2	2		4
Depression, Bullämie	0	1		1
Zwangsstörung	0	1		1
Endokrine Erkrankung	2	3	0,763	5
Diabetes Mellitus	0	1		1

Hypothyreose	1	2		3
familiäre HLP	1	0		1
Schwerhörigkeit	1	1	0,918	2
Dysarthrie	0	0	1	0
Dysphagie	0	1	0,348	1
Skelettdeformitäten	4	1	0,115	4
Epileptische Anfälle	0	2	0,180	2

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Abkürzungen: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom; HLP = Hyperlipoproteinämie

Die Häufigkeit der nominalen Variablen wurde zwischen den Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zweiseitig) verglichen.

Tabelle 8: Elektrophysiologische Charakterisierung

	Kontrollen	Prämanifest	p-Wert	alle Teilnehmer
Sensorische Neurographie				
Amplitude rechts [µV]	17,3 (14,2) [4,0-30,0] n=25	15,8 (16,1) [4,9-36,3] n=29	0,808	16,9 (14,6) [4,0-36,3] n=54
NLG rechts [m/s]	46,0 (5,5) [40-61] n=25	49,0 (10,0) [41-70] n=29	0,108	47,0 (9,0) [40,0-70,0] n=54
Motorische Neurographie				
Amplitude rechts [mV]	19,6 (5,0) [9,3-30,6] n=26	19,3 (7,1) [8,0-34,1] n=29	0,163	19,5 (6,2) [8,0-34,1] n=55
NLG rechts [m/s]	48,2 (4,9) [42-64] n=26	49,0 (4,9) [40-59] n=29	0,563	48,6 (4,9) [40-64] n=55
MEP der oberen Extremität				
Amplitude links [mV]	6,9 (2,1) [2,8-10,4] n=26	7,7 (3,6) [1,0-17,4] n=27	0,316	7,3 (2,9) [1,0-17,4] n=53
ZML links [ms]	6,0 (1,4) [3,2-8,7] n=26	6,0 (1,3) [3,6-8,6] n=27	0,866	6,0 (1,3) [3,2-8,7] n=53
Amplitude rechts [mV]	7,4 (3,3) [2,6-17,8] n=26	7,9 (4,0) [1,1-16,5] n=27	0,605	7,6 (3,6) [1,1-17,8] n=53
ZML rechts [ms]	6,0 (1,5) [2,1-8,6] n=26	5,9 (1,2) [3,8-8,4] n=27	0,902	5,9 (1,5) [2,1-8,6] n=53
MEP der unteren Extremität				
Amplitude links [mV]	2,3 (1,9) [1,0-6,2] n=24	1,6 (2,1) [0,2-6,3] n=28	0,108	2,1 (2,0) [0,2-6,3] n=52

ZML links [ms]	16,1 (3,1) [6,7-22,3] n=24	15,7 (3,0) [10,6-23,8] n=28	0,636	15,9 (3,0) [6,7-23,8] n=52
Amplitude rechts [mV]	2,2 (1,9) [1,0-4,9] n=24	2,0 (1,1) [0,2-5,7] n=28	0,435	2,1 (1,5) [0,2-5,7] n=52
ZML rechts [ms]	16,7 (2,5) [7,2-20,7] n=24	15,4 (3,2) [10,2-25,5] n=28	0,163	16,2 (3,0) [7,2-25,5] n=52

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Abkürzungen: NLG = Nervenleitgeschwindigkeit; MEP = Motorisch evozierte Potentiale; ZML = Zentralmotorische Latenz

Die sensorische Neurographie erfolgte am N. Suralis und die motorische Neurographie am N. tibialis. Die MEP der oberen Extremität erfolgte am M. abductor digiti minimi und die MEP der unteren Extremität am M. abductor hallucis. Die Amplitude sowie die NLG der sensorischen Neurographie, die Amplitude der MEP der unteren Extremität sowie die ZML rechts der MEP der unteren Extremität waren nicht gaußverteilt, Amplitude und NLG der motorischen Neurographie, MEP der oberen Extremität und die ZML links der MEP der unteren Extremität waren gaußverteilt. Gaußverteilte Daten wurden als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht gaußverteilte Daten als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben.

Tabelle 9: Routinemäßige Liquorparameter

	Kontrollen (n=16)	Prämanifest (n=17)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=33)
Liquor Cerebrospinalis				
Kernhaltige Zellen [1/µl]	2,0 (3,8) [0-10]	1 (1,5) [0-3]	0,510	2 (2) [0-10]
Erythrozyten [1000/µl]	0 (0) [0-7]	0 (0) [0-0]	0,763	0 (0) [0-7]
Protein Gesamt [mg/dl]	37 (17,8) [14-85]	33 (15) [20-63]	0,305	35 (14,5) [14-85]
IgG [mg/l]	23,3 (18,4) [8,6-80,5]	22,4 (10,3) [15,6-48,8] n=16	0,838	23,3 (14,1) [8,6-80,5] n=32
Quotienten/Indizes				
Albumin CSF/Serum Quotient [x10E-3]	5,1 (3,1) [1,9-12,1] n=16	4,8 (2,6) [3,1-10] n=16	0,323	4,8 (2,4) [1,9-12,1] n=32
IgG CSF/Serum Quotient [x10E-3]	2,4 (1,6) [0,8-7,5] n=16	2,3 (1,3) [1,4-4,9] n=16	0,724	2,3 (1,1) [0,8-7,5] n=32
Glucose CSF/Serum Quotient [x10E-3]	0,6 (0,1) [0,5-0,8]	0,6 (0,1) [0,5-0,8]	0,736	0,6 (0,1) [0,5-0,8]
IgG Index	0,5 (0,1) [0,4-1,0] n=16	0,5 (0,1) [0,3-1,0] n=16	0,468	0,5 (0,1) [0,3-1,0] n=32
Albuminlimit Schrankenstörung [x10E-3]	6,3 (1,5) [5,2-7,9] n=25	6,2 (0,9) [5,3-8,2] n=28	0,630	6,3 (1,1) [5,2-8,2] n=53

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Nur Kernhaltige Zellen, Erythrozyten, Glucose CSF/Serum Quotient und IgG Index waren nicht gaußverteilt, alle anderen Variablen waren gaußverteilt. Gaußverteilte Daten wurden als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] und nicht gaußverteilte Daten als Median (Interquartilbereich) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben.

Tabelle 10: Neurodegenerative Liquormarker

	Kontrollen (n=16)	Prämanifest (n=17)	p-Wert	alle Teilnehmer (n=33)
β-Amyloid [pg/ml]	910,4 (295,1) [430-1478]	1037,2 (246,8) [671-1690]	0,189	975,8 (274,6) [430-1690]
Total-TAU [pg/ml]	207,7 (73,4) [40,6-342,0]	215,3 (60,7) [123,0-365,0]	0,746	211,6 (66,2) [40,6-365,0]
Phospho-TAU [pg/ml]	34,3 (10,5) [15,6-47,0]	31,7 (10,9) [15,6-62,0]	0,483	33,0 (10,6) [15,6-62,0]
NfL [pg/ml]	337,1 (215,0) [100-894]	483,2 (190,7) [153-826]	0,047	412,4 (213,0) [100-894]

Quelle: [Rattay et al., 2023]

Alle Variablen waren gaußverteilt und als Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich mit niedrigstem und höchstem Wert] angegeben.

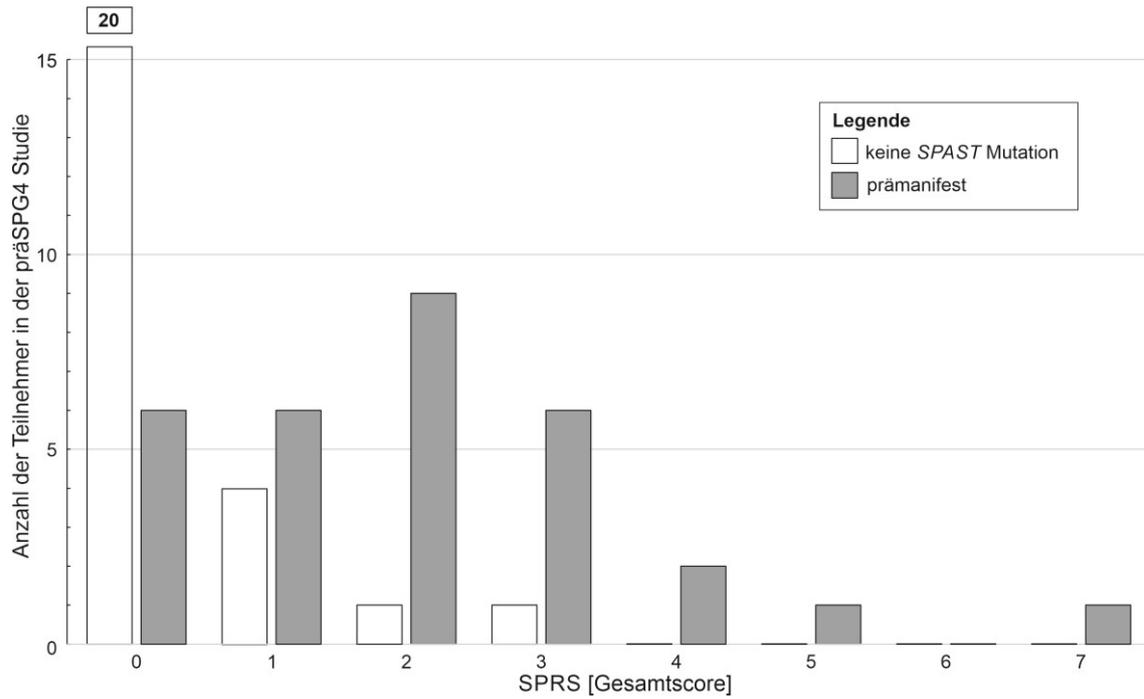


Abbildung 2 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) Verteilung Gesamtscores

Verteilung der Gesamtscores der Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) bei prämanifesten Mutationsträgern (n=30, graue Balken) und gesunden Kontrollen (Personen ohne SPAST-Mutation) (n=26, weiße Balken) in der präSPG4-Kohorte (Übersetzte Abbildung aus [Rattay et al., 2023]).

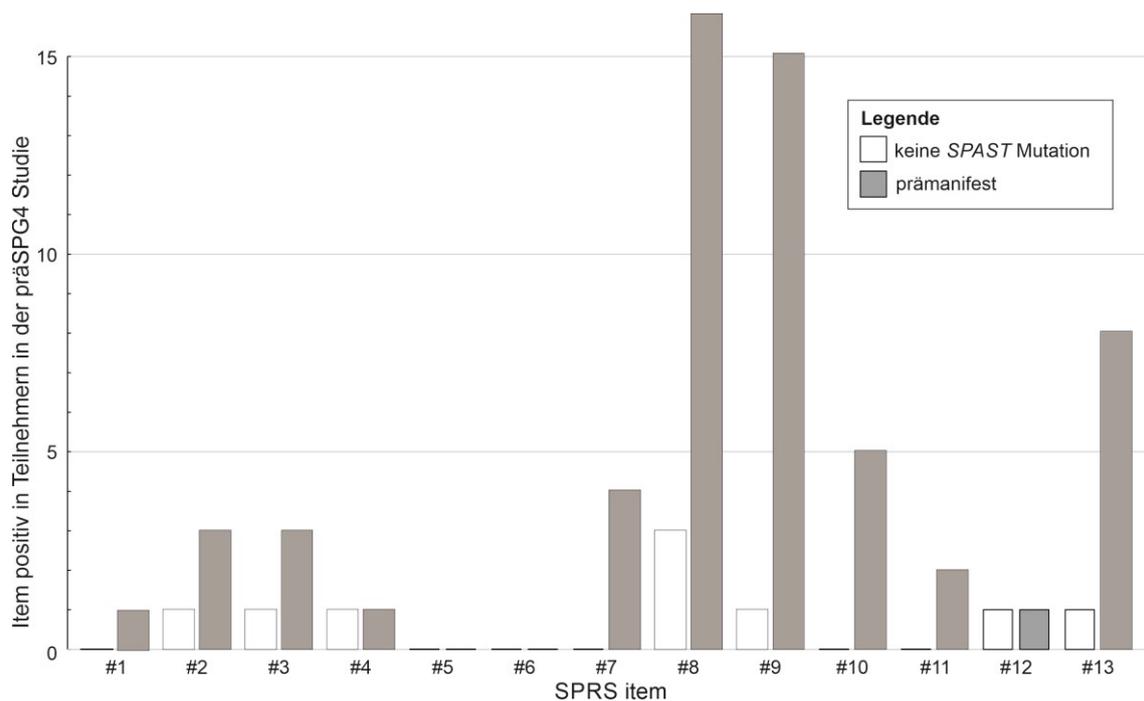


Abbildung 3 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) Häufigkeit abnormaler Befunde

Häufigkeit abnormaler Befunde in einzelnen SPRS-Items (#1-#13) von prämanifesten Mutationsträgern (graue Balken) und gesunden Kontrollen (weiße Balken). Item #1: Gehstrecke. Item #2: Gangbild. Item #3: Ganggeschwindigkeit. Item #4: Treppensteigen. Item #5: Geschwindigkeit des Treppensteigens. Item #6: Aufstehen vom Stuhl. Item #7: Spastik Hüftadduktoren. Item #8: Spastik Kniebeuger. Item #9: Schwäche Hüftabduktion. Item #10: Fuß-Dorsalflexion. Item #11: Kontrakturen. Item #12: Schmerzen. Item #13: Blasenfunktionsstörung (Übersetzte Abbildung aus [Rattay et al., 2023]).

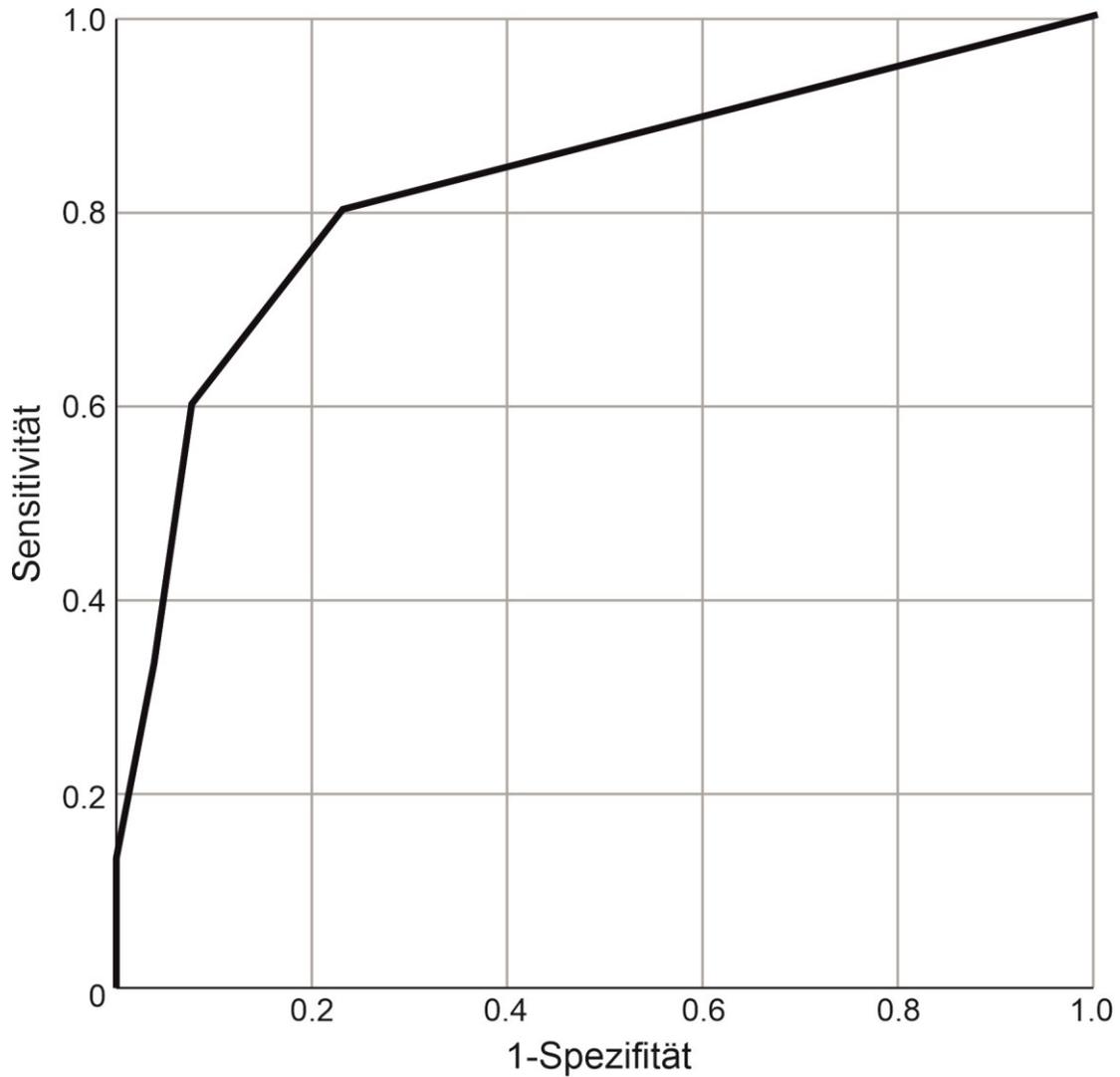


Abbildung 4 Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) ROC Analyse

ROC-Analyse von SPRS-Gesamtscore und Genotyp mit einer $AUC=0,827$, $p<0,0001$. Die beste Differenzierung zwischen Mutationsträgern und gesunden Kontrollen wurde mit einem Cut-Off im SPRS-Gesamtscore von ≥ 2 erreicht, was zu einer Sensitivität von 60,0% und einer Spezifität von 92,3% mit einem positiven Vorhersagewert von 89,5% führte (Übersetzte Abbildung aus [Rattay et al., 2023])

4 Diskussion

Als erstgradiger Verwandter eines SPG4-Patienten liegt das statistische Risiko, bei dem der SPG4 zugrunde liegenden autosomal-dominanten Erbgang, bei 50% die SPG4 verursachende SPAST-Mutation zu erben oder diese geerbt zu haben. Zusätzlich zu den nicht vorab getesteten Probanden (Gruppe 1) wurden 14 prämanifeste Teilnehmer mit positiver prädiktiver Testung (bekannte Mutationsträger) (Gruppe 2) in die Studie eingeschlossen. Möglicherweise ist die Motivation zur Studienteilnahme bei denen höher, die ggf. etwas ahnen oder wissen noch zu erkranken. Trotz dieses Selektionsbias entsprach in dieser Kohorte die Vererbungswahrscheinlichkeit 53,6% und damit nahezu dem statistischen Risiko.

Eine verblindete Videoauswertung des Gangbildes aller Studienteilnehmer stellte sicher, dass alle Mutationsträger der Studie sich in einem prämanifesten Stadium der Erkrankung befanden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das Durchschnittsalter der Prämanifesten bei 33,5 Jahre und damit im Bereich des zweiten Erkrankungsgipfel (20-50 Jahre) der bimodalen Altersverteilung bei Erstmanifestation [Parodi et al., 2019], welches zwischen 29-35 Jahren variiert [de Bot et al., 2010, Schüle et al., 2016, Parodi et al., 2018]. Ob sich der erhöhte Frauenanteil von 60% bei den Prämanifesten auf die Penetranz der Erkrankung auswirkt bleibt abzuwarten, da Frauen mit 88% eine geringere Penetranz als Männer mit 94% aufweisen [Parodi et al., 2018]. Es ist durch die eingeschlossene Altersspanne der präSPG4 Studienteilnehmer wahrscheinlich, dass im weiteren geplanten Beobachtungszeitraum bei einer Penetranz von 90% (bis zum 70 Lebensjahr) ein weiterer Teil der Kohorte manifest erkranken wird.

Im Rahmen dieser Querschnittserhebung bei Studieneinschluss wurden frühe Krankheitsmarker untersucht um erste klinische Zeichen sowie charakteristische motorische Merkmale in einer Kohorte von prämanifesten Trägern einer *SPAST*-Mutation zu identifizieren [Rattay et al., 2023].

Zur zuverlässigen Diskrimination zwischen Gesunden und prämanifesten Mutationsträgern eignet sich der Babinski-Reflex, obwohl dieser zuvor bei gesunden Älteren gefunden wurde [Galasko et al., 1990]. Sowohl an der oberen (Bizeps-Brachii-Reflex und Pectoralisreflex) als auch an der unteren Extremität (Patellarsehnenreflex und

Achillessehnenreflex) zeigten sich bei prämanifesten Mutationsträgern häufiger pathologisch gesteigerte Reflexe. Diese traten im Vergleich zu manifesten SPG4-Patienten (Kohorte mit n = 842) [Parodi et al., 2018] jedoch seltener auf. Beim Achillessehnenreflex gab es 19% falsch-positive Fälle (gesunde Kontrollen; n=5), beim Pectoralis-/Bizeps- und Patellarsehnenreflex 7,7% falsch-positive Fälle (gesunde Kontrollen; n=2), sodass diese keine sicheren Diskriminatoren waren. Das Trömner-Zeichen (positiv gewertet bei Flexion des Daumenendglieds) war aufgrund einer falsch-positiven Inzidenz von 27% zur zuverlässigen Gruppenunterscheidung ebenso weniger gut geeignet, passend zur wissenschaftlich weiterhin unklaren Bedeutung und Einordnung des Trömner-Zeichens. Es bleibt unklar, ob es sich um einen pathologischen Reflex (bezeichnet als „Achillessehnenreflex“ des Armes [Krouwer et al., 2000]) oder um ein direktes Pyramidenbahnzeichen handelt so wie initial von Trömner [Trömner, 1912] beschrieben (bei Beugebewegung des Mittelfingers und weiterer Finger). Paresen der Muskulatur der unteren Extremität traten bis auf eine Ausnahme nur in der prämanifesten Kohorte auf.

Aufgrund am ehesten fehlender Entspannung bei der Spastiktestung, kam es zu einer falsch-positiven Rate von 19% (modified Ashworth-Scale 1°[Rw und Smith, 1987]); sodass anhand der Spastik der unteren Extremität keine sichere Unterscheidung zwischen Gesund und Prämanifest möglich war, trotz signifikanter Gruppenunterschiede.

Ein Fußklonus wurde bei 86% der Prämanifesten und bei 19% der Gesunden festgestellt, ohne sichere Diskrimination. Vergleichende Prävalenzangaben bei manifesten SPG4-Patienten fehlen, jedoch wird der Fußklonus als Symptom beschrieben [Parodi et al., 2019]. Ob ein Fußklonus als pathologisch [Zimmerman und Hubbard, 2019] oder physiologisch gilt wird kontrovers diskutiert trotz fehlender Grenzwerte (Schlaganzahl des Klonus), Klassifikationen und Prävalenzdaten bei gesunden Erwachsenen. Gowers sah ein persistierendes Klonus als immer pathologisch an (Kapitel „On the so-called tendon reflexes“ in [Hughes, 1888]). In dieser Studie wurden bereits 1-3 Schläge als positiver Fußklonus gewertet; ein persistenter Fußklonus trat nur bei zwei prämanifesten Mutationsträger auf. Atrophien kamen nicht vor; eine Extremitätenataxie trat nur bei einem Fall auf, passend zur geringen Prävalenz bei der manifesten SPG4 [Schüle et al., 2016, Parodi et al., 2019].

Der spastische Gang wurde nicht als Gruppendiskriminator mit in die Analyse der charakteristischen motorischen Merkmale einbezogen, da er als Kardinalsymptom der Erkrankung gilt und bereits als Einschlusskriterium für „manifest/erkrankt“ (gleichzeitiges Ausschlusskriterium der Studie) diene. Ferner vereint er zwei motorische Merkmale; das pyramidale Schwächemuster (siehe Anhang: Definition gesteigerte Reflexe) und die Paraspastik.

Aufgrund der Prävalenzunterschiede zwischen prämanifesten Mutationsträgern und manifester SPG4 [Parodi et al., 2018] lässt sich ableiten:

- 1) dass Paresen der unteren Extremität (50 vs. 50%) bereits vor dem Auftreten der spastischen Gangstörung auftreten und in der Prävalenz ungefähr der manifesten SPG4 entsprechen
- 2) gesteigerte Reflexe der unteren Extremität (86,7 vs. 95%), der oberen Extremität (56,7 vs. 65%) sowie Spastik (66,7 vs. 79,4%) sich bei einem Großteil der Betroffenen bereits in der prämanifesten Phase zeigten
- 3) der Babinski-Reflex (23,3 vs. 83,4%) erst bei ca. einem Viertel der prämanifesten Mutationsträgern im Vergleich zu Manifesten vorhanden ist.

Dies könnte darauf hinweisen, dass im Krankheitsverlauf pathologisch gesteigerte Reflexe sich in der Erkrankungskadenz vor einem positiven Babinski manifestieren. Im weiteren Studienverlauf wird sich dies mit voranschreitender Analyse der Prämanifesten zeigen.

3MW und die absoluten Zeiten (in Sekunden mit einer Nachkommastelle) der SPRS Items #3 Gang- und #5 Treppentest sind keine geeigneten Gruppendiskriminatoren wegen überlappender Messwerte beider Gruppen. Die Ergebnisse des 3MW zeigten keine Gruppenunterschiede. Die Ergebnisse des SPRS Gang- und Treppentests zeigten Unterschiede zwischen den Gruppen, obwohl beide unterhalb des Cut-Off Wertes von <5,0s lagen. Zwei prämanifeste Mutationsträger (5,2 und 5,3s) und eine gesunde Kontrolle (5,1s) lagen im SPRS Gangtest über dem Cut-Off von 5s, wobei die gesunde Kontrolle einen deutlich erhöhten BMI im Vergleich zu den prämanifesten Mutationsträgern (46,9 vs. 22,1 vs. 25,68 kg/m²) aufwies. Wieso signifikante

Unterschiede in kürzeren Distanzen wie beim SPRS Gang- und Treppentest (10m) beobachtet werden konnten und nicht bei längeren wie beim 3MW (153-791m) bleibt unklar. Möglich wäre, dass beim längeren Laufen die Spastik erst im Verlauf wieder abnimmt und dann die Schwäche bzw. die fehlende Fitness durch ein unphysiologischeres Gangmuster und damit erhöhte Anstrengung im Verlauf überwiegt. Der Unterschied bei kürzeren Distanzen sollte in zukünftigen Studien, auch weil dies einfacher umzusetzen ist, validiert werden. Prämanifeste Mutationsträger tendierten zu schlechteren Ergebnissen im 3MW (durchschnittlich über 45m weniger), im Gang- und im Treppentest. Die bestehenden Differenzen könnten auf die geschlechterspezifischen Leistungsunterschiede [Thomas und Thomas, 1988] (60 vs. 42,3% weiblicher Anteil) zwischen den Gruppen zurückzuführen sein. Ein weiterer Einflussfaktor wären Unterschiede der sportlichen Leistungsniveaus, welche jedoch nicht erhoben wurden und daher empfohlen wird zukünftig den Leistungszustand der Teilnehmer zu erfassen, z.B. mit dem *Fragebogen für Bewegungs- und Sportaktivität* [Fuchs et al., 2015]. Denkbar wäre auch ein Vermeidungsverhalten, welches bereits vor der Manifestation der Gangspastik trotz nicht-wahrnehmbaren Einschränkungen im Laufverhalten vorhanden sein könnte.

Bei der Bewertung mittels SPRS erwies sich ≥ 2 Punkt als geeigneter Cut-Off Wert zur Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und prämanifesten Mutationsträgern. Eine gesunde Kontrolle erzielte drei Punkte, was jedoch in Übereinstimmung mit der Kontrollgruppe in einer ersten Studie zur Auswertung des SPRS steht [Schüle et al., 2006]. Im Vergleich dazu erreichten prämanifeste Mutationsträger SPRS-Scores von bis zu sieben Punkten [Rattay et al., 2023].

Nicht-motorische Symptome sind bei manifesten SPG4-Patienten häufig [Rattay et al., 2020], die Studien erfassen jedoch oft retrospektiv den Symptombeginn und sind damit auf den Recall der Patienten angewiesen mit den verbundenen Limitationen (z.B. Recall mit Unschärfe). Longitudinale Daten mit Beobachtungen durch Spezialisten fehlen aktuell. Dysarthrie, Dysphagie sowie Häufungen von Beeinträchtigungen des visuellen Systems scheinen prämanifester nicht zu bestehen, was vereinbar mit der sehr geringen Prävalenz bei manifester SPG4 ist [Wiethoff et al., 2012, Guthrie et al., 2013, Rattay et

al., 2020]. Prämanifeste Mutationsträger zeigten keine sensorischen Defizite im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, obwohl bei bis zu 60% von manifesten SPG4-Patienten eine Pallhypästhesie jedoch keine Anästhesie bimalleolär [Parodi et al., 2018], beobachtet wurde. Störungen der Blasenfunktion bestätigten 33,3% der prämanifesten Mutationsträger und somit über 40% weniger als manifeste SPG4-Patienten (75-80%), bei denen die Blasenfunktionsstörungen [Schneider et al., 2019, Rattay et al., 2020] als eines der häufigsten NMS beobachtet wurde. Ähnliches gilt für die Beeinträchtigung der Darm- und Sexualfunktion, auch hier befanden sich die prämanifesten Prävalenzen unter denen der manifesten SPG4 [Rattay et al., 2020]. Die Beeinträchtigung des motorischen Systems scheint der Blasenstörung vorauszugehen [Rattay et al., 2023] trotz vereinzelter Ausnahmen [Oberoi et al., 2020].

Depressionen sind eine wichtige Komorbidität bei chronischen Erkrankungen [Moussavi et al., 2007], die mit Auftrittswahrscheinlichkeiten von fast 30% bei nahezu jeder dritten manifesten SPG4 auftreten [Rattay et al., 2020] können. In dieser Studie zeigten sich in beiden Gruppen drei Fälle mit einer Depression (BDI-Wert ≥ 35 Punkte). Die Kohortenprävalenz lag unterhalb derer der manifesten SPG4 und entspricht ungefähr der Lebenszeitprävalenz von 11,6% für Depressionen bei Erwachsenen in Deutschland [Busch et al., 2013].

Der mittlere Schmerz-Schweregrad sowie die mittlere Schmerz-Interferenz (beides gemessen mit dem *Brief Pain Inventory*) in der gesunden Kontrollgruppe war nicht signifikant höher als die der prämanifesten Mutationsträgern anders als bei manifesten SPG4-Patienten, die signifikant höhere Schmerz-Parameter aufwiesen [Servelhere et al., 2016, Rattay et al., 2020]. Interessanterweise war der Schmerz-Schweregrad bei den Kontrollen in der präSPG4 Studie höher (3,0) als bei manifester SPG4 (Rattay = 2,0) eine mögliche Erklärung ist, dass die gesunden Kontrollen mit den höchsten Schmerzangaben (20 und 11 Punkte) an M. Castlemann, Skoliose sowie Rheuma erkrankt waren und die geringe Kohortengröße zusätzlich zu Verzerrungen führt.

Der durchschnittliche mediane Summenscore des *Multidimensional Fatigue Inventory* zeigte für beide Gruppen Werte (33,5 Prämanifeste vs. 33,5 Gesunde), die über den MFI20 Summenscores der deutschen Allgemeinbevölkerung für Personen <39 Jahre [Hinz et al., 2020] (Männer 31,7; Frauen 35,4) lagen. Der Index zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L) wies bei beiden Gruppen einen

höheren Mittelwert als der für die deutsche allgemeine erwachsene Bevölkerung ermittelte Wert von 0,88 auf [Grochtdreis et al., 2019], wobei der Indexwert der prämanifesten Mutationsträgergruppe nicht signifikant über dem der gesunden Kontrollen lag. Deutlicher ist der Indexunterschied zwischen prämanifesten (0,979) und manifesten Mutationsträger (0,70) [Rattay et al., 2020].

Die im MoCA durchschnittlich erreichten Punktzahlen lagen über dem Cut-Off Wert von <26 Punkten. Trotz eines Trends zu höherer Anzahl von Bildungsjahren schnitt die prämanifeste Mutationsträgergruppe schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe (28 vs. 27,8). Es ist zu vernachlässigen, dass der Cut-Off durch Rasse sowie ethnische Herkunft beeinflusst wird [Milani et al., 2018], da in dieser Studie ausschließlich Personen mit heller Hautfarbe teilnahmen. Bei fehlenden nominativen Vergleichswerten aus Deutschland wurden die Daten einer portugiesischen Kohorte [Freitas et al., 2011] verglichen mit einem vergleichbaren Alters- (25-49 Jahre) und Bildungsprofil (>12 Jahre). Die dort erreichte durchschnittliche MoCA-Gesamtpunktzahl (28,83 Punkten) unterschied sich nur gering von den Ergebnissen (Gesunde: 28 Prämanifeste: 27,8, portugiesische Kohorte: 28,83 Punkte) in dieser Studie. Größere Unterschiede zeigen sich im Vergleich von prämanifesten Mutationsträgern zu manifesten SPG4-Patienten, die mit einem durchschnittlichen Gesamtwert von 25,2 Punkten nicht nur unter dem der prämanifesten Mutationsträgern lagen, sondern auch unter dem Cut-Off Wert von 26 Punkten für ein MCI lagen [Rattay et al., 2020].

Aufgrund verschiedener Studien mit Hinweisen zu kognitiven Auffälligkeiten bei manifester SPG4, welche von leichten kognitiven Beeinträchtigungen [Rattay et al., 2020] bis hin zur Demenz [McMonagle et al., 2004, Murphy et al., 2009] reichen, wurde zusätzlich die CANTAB Testbatterie zur Kognitionstestung verwendet. Hier wurden keine signifikanten Hinweise auf Beeinträchtigung gefunden, passend zu negativen Ergebnissen bei manifesten SPG4-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [Rattay et al., 2020].

Zusammengefasst zeigte sich im Gegensatz z.B. zur Parkinson Erkrankung, bei der sich nicht-motorische Anzeichen oft mehrere Jahre vor dem Auftreten von motorischen Symptomen entwickeln [Chaudhuri et al., 2006], dass nicht-motorische Symptome (NMS) in einem prämanifesten Stadium vernachlässigbar sind und im Gegensatz zur manifestierten SPG4 die Prävalenzen nahezu derer der Allgemeinbevölkerung

entsprechen [Rattay et al., 2023]. Große Prävalenzunterschiede zu manifest Erkrankten zeigen sich insbesondere bei Blasenfunktionsstörungen sowie bei einem verminderten Vibrationsgefühl an den Knöcheln. Die Ergebnisse in dieser Studie lassen vermuten, dass bei einem Großteil der Betroffenen NMS erst nach motorischen Symptomen in Erscheinung treten [Rattay et al., 2023].

Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und Amplitude der Elektroneurographien erlaubten keine Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und prämanifesten Mutationsträgern. Eine Prävalenz von 20% von Nervenleitungsanomalien bei manifester SPG4 [Karle et al., 2013] konnten in prämanifester SPG4 nicht bestätigt werden. Anhand der ZML (gemessen durch eine transkranielle Magnetstimulationen des motorischen Kortex) konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Bei dem Großteil der prämanifesten Mutationsträgern (86,7%) waren MEPs der Beine unauffällig und die ZML im Normbereich, die der Arme bei Jedem. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der SPG4 um eine axonale Störung des kortikospinalen Trakts handelt, ist es möglich, dass trotz klinisch vorhandener Spastik die MEPs unauffällig bleiben [Karle et al., 2013]. Um den Grad des axonalen Schadens elektrophysiologisch zu benennen, sind spezifischere Techniken wie Dreifach-Stimulationen [Rösler, 2007] oder kortikomuskuläre Kohärenzmessungen [Fisher et al., 2012] nötig. Nur bei wenigen prämanifesten Mutationsträgern konnte eine temporale Dispersion der Muskelantwort der unteren Extremität nach MEP-Stimulation beobachtet werden, dies wurde jedoch nicht routinemäßig ausgewertet oder quantifiziert, analog zu Beobachtungen zur ZML bei manifester SPG4 [Karle et al., 2013]. Die klinische Untersuchung scheint den MEPs in der Diskrimination zwischen prämanifester SPG4 und gesunden Kontrollen überlegen zu sein [Rattay et al., 2023].

Bei langsam verlaufenden neurodegenerativen Erkrankungen sind Biomarker in Blut- oder Liquorproben, die die Krankheitsaktivität anzeigen, von großer Bedeutung. Sie erlauben mögliche Auswirkungen von neuen Behandlungsansätzen zu überwachen, deren Ziel eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses und eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes ist. Bis auf NfL konnte kein anderer neurodegenerativer Marker (β -Amyloid, Total-TAU, Phospho-TAU) oder Laborwert als Gruppendifferenzmarker ermittelt

werden. NfL ist ein Bestandteil von Axonen und Synapsen und wird als unspezifischer Marker für neuronale Schäden angesehen, da er bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen erhöht ist [Rattay et al., 2023]. Prämanifeste Mutationsträger wiesen im Mittel einen NfL Liquor von 483,2 pg/ml auf. Dieser liegt unter den Werten von manifesten SPG4-Patienten. Daten aus Tübingen [Kessler C, 2021] von 59 manifesten HSP-Fällen, ermittelten mediane NfL-Spiegel von 741 pg/ml im Liquor. Es scheint, dass die NfL Spiegel kontinuierlich bis zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation ansteigen, was wahrscheinlich die subklinische Krankheitsaktivität widerspiegelt. Im Gegensatz zu Chorea Huntington wo die NfL-Spiegel mit fortschreitender Erkrankung weiter ansteigen [Wild et al., 2015], scheinen die NfL-Spiegel bei SPG4 nach Krankheitsmanifestation auf einem erhöhten Niveau stabil zu bleiben. Somit ist NfL ein interessanter Biomarker-Kandidat für Interventionsstudien im prämanifesten Stadium, der in Längsschnittstudien weiter untersucht werden muss [Rattay et al., 2023].

Die vorliegende Arbeit bringt einige Einschränkungen mit sich. Da es sich bei der HSP um eine seltene Erkrankung mit Prävalenzen zwischen 0,0002-0,01% [Polo et al., 1993, McDermott et al., 2000, Coutinho et al., 2013] handelt und davon 15-40% auf SPG4 entfallen [Schüle et al., 2016], ist die untersuchte Kohortengröße beschränkt [Rattay et al., 2023]. Die Studie wurde als Single Center Studie durchgeführt um weitere Störfaktoren zu vermeiden und alle Teilnehmer vom selben Team untersucht. Ferner war die Datenerhebung abhängig von der Compliance der Studienteilnehmern, da flüssige Biomarker der Degeneration im Liquor stärker ausgeprägt sind als im Blut, wurden in dieser Studie Lumbalpunktionen durchgeführt, die eine hohe Compliance voraussetzt [Rattay et al., 2023].

Zusammenfassend ist diese Studie die erste Studie auf dem Gebiet der HSP, die prämanifeste Risikopatienten untersucht, um den Krankheitsverlauf während des gesamten Studienzeitraums zu bewerten. Mit dieser Baseline-Evaluierung konnten diskriminierende Merkmale für prämanifeste SPG4 Mutationsträger gegenüber gesunden Kontrollen identifiziert werden, die sich nicht auf klinische Messwerte beschränken und Hinweise auf die Reihenfolge des Auftretens klinischer Zeichen enthalten. Nicht-motorische Symptome, die bei manifester SPG4 häufig sind, treten in dieser

prämanifesten SPG4-Kohorte nicht vor motorischen Merkmalen auf, insbesondere nicht die motorische Blasenstörung. Ferner weisen erhöhte NfL-Konzentrationen im Liquor von prämanifesten Mutationsträgern auf einen potenziellen flüssigen Biomarker hin, der mit einer zunehmender Krankheitsaktivität in der präklinischen Phase von SPG4 bis hin zu deren Ausbruch korreliert. Wiederholte Untersuchungen und Folgebesuche sind jedoch nötig, um die Entwicklung der SPG4 im prämanifesten Stadium weiter zu untersuchen, spezifische Veränderungen darzustellen und mögliche Progressionsmarker wie NfL longitudinal zu bewerten.

5 Zusammenfassung

Hereditären spastischen Paraplegien (HSP) sind eine heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen, die zu einer Degeneration der langen axonalen Bahnen des Rückenmarks führen. Die Erkrankungen sind selten, treten mit regionalen Prävalenzunterschieden auf und werden entsprechend des Erbgangs, dem klinischen Erscheinungsbild (komplizierte und unkomplizierte Form) und den verursachenden Genen, in welchen die Mutationen nachgewiesen werden, klassifiziert. Als gemeinsames Kardinalsymptom gilt die langsam einsetzende progrediente spastische Paraplegie der unteren Extremität. Die häufigste Ursache für eine sporadisch auftretende sowie autosomal dominant vererbte HSP ist die hereditäre spastische Spinalparalyse Typ 4 (SPG4), die sich in der Regel als eine reine Form der HSP präsentiert. Eine ursächliche Therapie ist bei der HSP sowie der SPG4 noch nicht vorhanden und daher ist die Behandlung auf rein symptomatische Therapieoptionen begrenzt. Vor Studieninitiierung gab es keine veröffentlichten prospektiven Studien zur präsymptomatischen Phase bei HSPs, insbesondere keine Studien mit mutierten SPG4-Genträgern oder Risikopersonen. Diese bot eine einzigartige Forschungsmöglichkeit, die präsymptomatische Phase der Erkrankung zu untersuchen und die frühesten und sensibelsten klinischen Zeichen und biologischen Marker zu identifizieren.

Ziel dieser präSPG4-Studie war es die Aufdeckung subklinischer Krankheitsmanifestation im prämanifesten Stadium der SPG4 mit Hilfe einer standardisierten Untersuchung (motorische und nicht-motorische Symptome), einer Ganganalyse, einer elektrophysiologischen Untersuchung sowie Erhebung von Biomarkern (Liquor, Blut) zu ermitteln. Insgesamt 60 Risikopersonen wurden untersucht und diskriminierende Merkmale für prämanifeste SPG4 Mutationsträger gegenüber gesunden Kontrollen identifiziert sowie Hinweise auf die Reihenfolge des Auftretens klinischer Zeichen herausgefunden. Drei charakteristische motorische Merkmale (Spastik, erhöhte Reflexe und Pyramidenschwäche) unterschieden sich signifikant auf Gruppenebene (prämanifeste vs. gesunde Kontrollen). Sechs nicht-motorische Symptome (Schmerz, Müdigkeit, Depression, sensorische Beteiligung, autonome Beteiligung und Kognition) unterschieden sich nicht und gehen nicht den motorischen Merkmalen voraus. Ferner weisen erhöhte NfL-Konzentrationen im Liquor von prämanifesten Mutationsträgern auf einen potentiellen flüssigen Biomarker hin, der mit einer

zunehmender Krankheitsaktivität in der präklinischen Phase von SPG4 bis hin zu deren Ausbruch korreliert. Es sind wiederholte Untersuchungen und Folgebesuche nötig, um die Entwicklung der SPG4 im prämanifesten Stadium weiter zu untersuchen, spezifische Veränderungen darzustellen und mögliche Progressionsmarker wie NfL longitudinal zu bewerten.

Literaturverzeichnis

Adams, D. R. and C. M. Eng (2018). "Next-Generation Sequencing to Diagnose Suspected Genetic Disorders." New England Journal of Medicine **379**(14): 1353-1362.

Ambesh, P., et al. (2017). "The Babinski sign: a comprehensive review." Journal of the Neurological Sciences **372**: 477-481.

Aylward, E. H., et al. (1996). "Basal ganglia volume and proximity to onset in presymptomatic Huntington disease." Archives of neurology **53**(12): 1293-1296.

Babinski, J. (1896). Sur le réflexe cutané plantaire dans certaines affections organiques du système nerveux central.

Bellofatto, M., et al. (2019). "Management of hereditary spastic paraplegia: a systematic review of the literature." Frontiers in neurology **10**: 3.

Bis-Brewer, D. M. and S. Züchner (2018). "Perspectives on the genomics of HSP beyond Mendelian inheritance." Frontiers in neurology **9**: 958.

Blackstone, C., et al. (2011). "Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway." Nature Reviews Neuroscience **12**(1): 31-42.

Braschinsky, M., et al. (2010). "Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect?" Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **81**(3): 263-266.

Busch, M., et al. (2013). Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany. Bundesgesundheitsblatt, Springer-Verlag. **56**: 733-739.

Chamard, L., et al. (2016). "Cognitive impairment involving social cognition in SPG4 hereditary spastic paraplegia." Behavioural neurology **2016**.

Chaudhuri, K. R., et al. (2006). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management." The Lancet Neurology **5**(3): 235-245.

Chilcot, J., et al. (2017). "Measuring fatigue using the multidimensional fatigue Inventory-20: a questionable factor structure in Haemodialysis patients." Nephron **136**(2): 121-126.

Cleeland, C. and K. Ryan (1994). "Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory." Annals, Academy of Medicine, Singapore.

Cleeland, C. S. (2009). "BPI User's Guide." Retrieved 12.03., 2020.

Coutinho, P., et al. (2013). "Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study." JAMA neurology **70**(6): 746-755.

de Bot, S. T., et al. (2010). "Hereditary spastic paraplegia due to SPAST mutations in 151 Dutch patients: new clinical aspects and 27 novel mutations." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **81**(10): 1073-1078.

De Lau, L., et al. (2009). "Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **80**(2): 149-157.

de Niet, M., et al. (2015). "Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: a study in patients with hereditary spastic paraplegia." Journal of rehabilitation medicine **47**(2): 147-153.

DeKosky, S. T. and K. Marek (2003). "Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders." Science **302**(5646): 830-834.

Dong, E.-L., et al. (2018). "Clinical spectrum and genetic landscape for hereditary spastic paraplegias in China." Molecular neurodegeneration **13**(1): 36.

Enrolled, C. (2006). "At Risk for Huntington Disease." Arch Neurol **63**: 991-998.

Faber, I., et al. (2017). "Hereditary spastic paraplegia from 1880 to 2017: an historical review." Arquivos de neuro-psiquiatria **75**(11): 813-818.

Fietzek, U., et al. (2007). "Gangstörungen." Nervenheilkunde **26**(10): 903-912.

Fink, J. K. (2006). "Hereditary spastic paraplegia." Current neurology and neuroscience reports **6**(1): 65-76.

Finsterer, J. (2003). "Hereditäre spastische Paraplegien." Der Nervenarzt **74**(6): 497-504.

Fisher, K. M., et al. (2012). "Beta-band intermuscular coherence: a novel biomarker of upper motor neuron dysfunction in motor neuron disease." Brain **135**(9): 2849-2864.

Fonknechten, N., et al. (2000). "Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia." Human molecular genetics **9**(4): 637-644.

Freitas, S., et al. (2011). "Montreal Cognitive Assessment (MoCA): normative study for the Portuguese population." Journal of clinical and experimental neuropsychology **33**(9): 989-996.

Fuchs, R., et al. (2015). "Messung der Bewegungs- und Sportaktivität mit dem BSA-Fragebogen." Zeitschrift für Gesundheitspsychologie.

Galasko, D., et al. (1990). "Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging." Archives of neurology **47**(6): 625-627.

Giudice, T. L., et al. (2014). "Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms." Experimental neurology **261**: 518-539.

Greiner, W., et al. (2005). "Validating the EQ-5D with time trade off for the German population." The European journal of health economics **6**(2): 124-130.

Grochtdreis, T., et al. (2019). "Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set." The European journal of health economics **20**(6): 933-944.

Guthrie, G., et al. (2013). "The neurological and ophthalmological manifestations of SPG4-related hereditary spastic paraplegia." Journal of neurology **260**(3): 906-909.

Harding, A. (1983). "Classification of the hereditary ataxias and paraplegias." The Lancet **321**(8334): 1151-1155.

Hedera, P. (2018). Hereditary spastic paraplegia overview. GeneReviews®[Internet], University of Washington, Seattle.

Hedera, P., et al. (2005). "Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia." Neuroradiology **47**(10): 730-734.

Heinzlef, O., et al. (1998). "Mapping of a complicated familial spastic paraplegia to locus SPG4 on chromosome 2p." Journal of medical genetics **35**(2): 89-93.

Herdman, M., et al. (2011). "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)." Quality of life research **20**(10): 1727-1736.

Hewamadduma, C. A., et al. (2018). "Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with SPG7 mutations." Neurology Genetics **4**(6).

Hinz, A., et al. (2020). "Fatigue in cancer patients: comparison with the general population and prognostic factors." Supportive Care in Cancer: 1-10.

Hoffmann, P. (1910). "Beitrage zur kenntnis der mens-chilichen Reflex mit besonderer Berucksich-tigung der elektrischen." Erscheinungen Arch Physiol: 223-246.

Hoffmann, P. (1918). "Uber die Beziehugen der Sehnenreflexe zur willkurlichen Bewegung und zum Tonus." Z Biol **68**: 351-370.

Hughes, C. H. (1888). Alienist and Neurologist, EV. E. Carreras, Steam Printer, Publisher and Binder.

Jacobi H, R. K. (2013). "Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudianl RISCA study: analysis of baseline data." The Lancet Neurology **12** (7): 650-658.

- Jaiyesimi, A. and O. Fashakin (2007). "Reliability of physiological cost index measurements." African journal of medicine and medical sciences **36**(3): 229-234.
- Jensen, L. N., et al. (1998). "Urodynamic evaluation of patients with autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome 2p21-p24." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **65**(5): 693-696.
- Karle, K. N., et al. (2013). "Electrophysiological characterisation of motor and sensory tracts in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP)." Orphanet journal of rare diseases **8**(1): 158.
- Kessler C, H. L., Rattay TW, Maetzler W, Wurster I, Hayer SN, Wilke C, Reichbauer J, Armbruster M, Schöls L, Martus P, Schüle R (2021). "Neurofilament light chain is a CSF biomarker in Hereditary spastic paraplegia." Annals of Clinical and Translational Neurology.
- Kirkwood, S., et al. (2000). "Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **69**(6): 773-779.
- Kirkwood, S. C., et al. (2002). "Longitudinal personality changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers." Cognitive and Behavioral Neurology **15**(3): 192-197.
- Krouwer, H. G., et al. (2000). "The Reflexes of Hoffman, Trömner, and Mayer." Neurological Eponyms.
- Kutzelnigg, A., et al. (2005). "Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis." Brain **128**(11): 2705-2712.
- Liao, X., et al. (2018). "Resting state fMRI studies in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia." Journal of the Neurological Sciences **384**: 1-6.
- Lindig, T., et al. (2015). "Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations." Journal of neurology **262**(8): 1961-1971.
- Lu, C.-H., et al. (2015). "Neurofilament light chain: a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis." Neurology **84**(22): 2247-2257.
- Magariello, A., et al. (2010). "Mutation analysis of the SPG4 gene in Italian patients with pure and complicated forms of spastic paraplegia." Journal of the Neurological Sciences **288**(1-2): 96-100.
- Margetis, K., et al. (2014). "Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia." Clinical neurology and neurosurgery **123**: 142-145.

- McDermott, C., et al. (2000). "Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **69**(2): 150-160.
- McMonagle, P., et al. (2004). "Further evidence of dementia in SPG4-linked autosomal dominant hereditary spastic paraplegia." Neurology **62**(3): 407-410.
- Menting, J., et al. (2018). "Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions?" Health Psychology **37**(6): 530.
- Milani, S. A., et al. (2018). "Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity." Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring **10**: 773-781.
- Morais, S., et al. (2017). "Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraplegias." European Journal of Human Genetics **25**(11): 1217-1228.
- Moussavi, S., et al. (2007). "Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys." The Lancet **370**(9590): 851-858.
- Müngersdorf, M. and H. Reichmann (1999). "Gangstörungen." Der Internist **40**(1): 83-93.
- Murphy, S., et al. (2009). "Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence." Neurology **73**(5): 378-384.
- Nasreddine, Z. S., et al. (2005). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." Journal of the American Geriatrics Society **53**(4): 695-699.
- Nielsen, J. E., et al. (2004). "Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation." European journal of neurology **11**(12): 817-824.
- Nonnekes, J., et al. (2017). "Pathophysiology, diagnostic work-up and management of balance impairments and falls in patients with hereditary spastic paraplegia." Journal of Rehabilitation Medicine **49**(5): 369-377.
- Oberoi, K., et al. (2020). "Complicated SPG4 presenting with recurrent urinary tract infection." Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives **10**(4): 369-370.
- Parodi, L., et al. (2018). "Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update." Current opinion in neurology **31**(4): 462-471.
- Parodi, L., et al. (2018). "Spastic paraplegia due to SPAST mutations is modified by the underlying mutation and sex." Brain **141**(12): 3331-3342.

Parodi, L., et al. (2019). Spastic paraplegia 4. GeneReviews®[Internet], University of Washington, Seattle.

Paulsen, J., et al. (2008). "Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the Predict-HD study." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **79**(8): 874-880.

Paulsen, J. S., et al. (2006). "Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study." Arch Neurol **63**(6): 883-890.

Polo, J., et al. (1993). "Hereditary" pure" spastic paraplegia: a study of nine families." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **56**(2): 175-181.

R. Pjontek, F. S., J. Tabatabai (2016). Heidelberger Standarduntersuchung, HeiCuMed.

Radbruch, L., et al. (1999). "Validation of the German version of the Brief Pain Inventory." Journal of pain and symptom management **18**(3): 180-187.

Rattay, T. W., et al. (2020). "Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4)." Journal of neurology **267**(2): 369-379.

Rattay, T. W., et al. (2019). "FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications." Brain **142**(6): 1561-1572.

Rattay, T. W., Völker, M., et al. (2023). "The prodromal phase of hereditary spastic paraplegia type 4: the preSPG4 cohort study." Brain **146**(3): 1093-1102.

Reiber, H. "CSF Analysis - Reibergram." Retrieved 19.03., 2020, from <http://www.horeiber.de/cerebrospinal.html>.

Rezende, T. J., et al. (2015). "Multimodal MRI-based study in patients with SPG4 mutations." PLoS One **10**(2): e0117666.

Rösler, K. M. (2007). Triple-Stimulationstechnik. Das TMS-Buch, Springer: 119-131.

Ruano, L., et al. (2014). "The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies." Neuroepidemiology **42**(3): 174-183.

Rw, B. and M. Smith (1987). "Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity." Phys ther **67**(2): 206-207.

Sauter, S., et al. (2002). "Hereditäre spastische Paraplegie." Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A **99**(7): 434-439.

Schmitt, M., et al. (2006). "Normwerte für das vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung." Diagnostica **52**(2): 51-59.

- Schmitt, M., et al. (2003). "Messgüte des vereinfachten beck-depressions-inventars (BDI-V)." Diagnostica **49**(4): 147-156.
- Schneider, S. A., et al. (2019). "Urinary symptoms, quality of life, and patient satisfaction in genetic and sporadic hereditary spastic paraplegia." Journal of neurology **266**(1): 207-211.
- Schöls, L., et al. (2017). "Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial." Brain **140**(12): 3112-3127.
- Schöls, L., et al. (2013). "Klinik und Genetik der spastischen Spinalparalysen." Medizinische Genetik **25**(2): 249-257.
- Schüle, R., et al. (2006). "The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity." Neurology **67**(3): 430-434.
- Schüle, R., et al. (2009). "Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **80**(12): 1402-1404.
- Schüle, R. and L. Schöls (2011). Genetics of hereditary spastic paraplegias. Seminars in neurology, © Thieme Medical Publishers.
- Schüle, R. and L. Schöls (2017). "Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen." Der Nervenarzt **88**(7): 720-727.
- Schüle, R., et al. (2016). "Hereditary spastic paraplegia: clinicogenetic lessons from 608 patients." Annals of neurology **79**(4): 646-658.
- Schwarz, R., et al. (2003). "Fatigue in the general population." Oncology Research and Treatment **26**(2): 140-144.
- Seeligmüller, A. (1876). "Sklerose der seitenstränge des rückenmarks bei vier kindern derselben familie." Dtsch Med Wochenshr **2**: 185-186.
- Servelhere, K., et al. (2016). "Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by SPG4 mutations." European journal of neurology **23**(2): 408-411.
- Shribman, S., et al. (2019). "Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches." The Lancet Neurology.
- Siemers, E., et al. (1996). "Motor changes in presymptomatic Huntington disease gene carriers." Archives of neurology **53**(6): 487-492.
- Siow, S. F., et al. (2019). "Motor Evoked Potentials in Hereditary Spastic Paraplegia—A Systematic Review." Frontiers in Neurology **10**: 967.

Smets, E., et al. (1995). "The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue." Journal of psychosomatic research **39**(3): 315-325.

Smith, M. A., et al. (2000). "Motor disorder in Huntington's disease begins as a dysfunction in error feedback control." Nature **403**(6769): 544-549.

Solowska, J. M. and P. W. Baas (2015). "Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease." Brain **138**(9): 2471-2484.

Stevanin, G., et al. (2007). "Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum." Nature genetics **39**(3): 366-372.

Stolze, H., et al. (2005). "Prevalence of gait disorders in hospitalized neurological patients." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **20**(1): 89-94.

Strümpell, A. (1880). "Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks." Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten **10**(3): 676-717.

Tabrizi, S. J., et al. (2011). "Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis." The Lancet Neurology **10**(1): 31-42.

Tabrizi, S. J., et al. (2013). "Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data." The Lancet Neurology **12**(7): 637-649.

Thomas, J. R. and K. T. Thomas (1988). "Development of gender differences in physical activity." Quest **40**(3): 219-229.

Trömner, E. (1912). "Ein fall von spastischer syphilitischer spinalparalyse (Erb)." Neurol. Zbl **31**(9): 603-604.

Ur, A. and M. Gordon (1970). "Origin of Korotkoff sounds." American Journal of Physiology-Legacy Content **218**(2): 524-529.

Van Sonderen, E., et al. (2013). "Ineffectiveness of reverse wording of questionnaire items: Let's learn from cows in the rain." PloS one **8**(7).

Watson, J. C., et al. (1997). "Hyperactive pectoralis reflex as an indicator of upper cervical spinal cord compression: Report of 15 cases." Journal of neurosurgery **86**(1): 159-161.

Weydt, P., et al. (2016). "Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis." Annals of neurology **79**(1): 152-158.

Wiethoff, S., et al. (2012). "Retinal nerve fibre layer loss in hereditary spastic paraplegias is restricted to complex phenotypes." BMC neurology **12**(1): 143.

Wild, E. J., et al. (2015). "Quantification of mutant huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients." The Journal of clinical investigation **125**(5): 1979-1986.

Wilke, C., et al. (2018). "Serum neurofilament light chain is increased in hereditary spastic paraplegias." Annals of Clinical and Translational Neurology **5**(7): 876-882.

Zimmerman, B. and J. B. Hubbard (2019). "Clonus."

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Maximilian Völker, geboren am 25.10.1993, an Eides statt, dass ich die zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Präsymptomatische Charakterisierung von SPG4 Mutationsträgern“

selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und die in der Arbeit verwendete Literatur vollständig zitiert habe. Ich habe diese Dissertation weder in dieser noch in einer ähnlichen Form in einer anderen Hochschule eingereicht.

Die Arbeit wurde in der neurologischen Universitätsklinik Tübingen Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Sektion klinische Neurogenetik, unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Tim W. Rattay durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Tim W. Rattay als Mentor sowie Doktorvater und Prof. Dr. Ludger Schöls. Sämtliche Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Tim W. Rattay durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Einarbeitung und unter Supervision von Herrn PD Dr. med. Tim W. Rattay.

Bruchsal, den 29.12.2023

Maximilian Völker

Erklärung des Eigenanteils an den erfolgten Publikationen

Tim Rattay und Ludger Schöls konzipierten und planten die 10-jährige prospektive preSPG4-Studie. Rebecca Schüle lieferte Beiträge zum Studienprotokoll. Matthis Synofzik leistete einen wertvollen Beitrag zur Definition der Prodromalstadien der Krankheit. Holger Hengel, Tim Rattay und Ludger Schöls führten die verblindete Videobewertung durch. Rebecca Schüle und Christoph Kessler steuerten NfL-Messungen im Liquor und klinische Daten von manifesten SPG4-Patienten bei. Matthis Synofzik steuerte NfL-Messungen im Serum aller Proben bei. Isabel Wurster steuerte Messungen von Tau und Amyloid- β 1-42 bei gesunden Kontrollen bei. Tobias Lindig war verantwortlich für die Analyse der Bildgebungsdatensätze. Maren Rautenberg und Tobias Haack führten genetische Analysen durch.

Mein Eigenanteil an der Publikation:

- Unterstützung bei der Terminvereinbarung
- Erhebung der klinischen Daten
- Gewinnung von Biomaterial
- Digitalisierung der klinischen Daten (inklusive Kodierung) in mehrfacher Ausführung
- Auswertung der Tests (papierbasierte und Online-Fragebögen)
- Pseudonymisierung aller Daten
- Zusammenführung der Daten mit den genetischen Testergebnissen
- Erstellung der Datenbank zur statistischen Auswertung
- Planung- und Durchführung der statistischen Auswertung
- Präsentation der Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen
- Interpretation der Ergebnisse

Alle die oben genannten Arbeiten liefen supervidiert unter enger Zusammenarbeit mit PD Dr. Tim W. Rattay.

Die Ergebnisse wurden in der folgenden Arbeit veröffentlicht:

Rattay TW, Völker M, Rautenberg M, Keßler C, Wurster I, Winter N, Haack TB, Lindig T, Hengel H, Synofzik M, Schüle R, Martus P, Schöls L. The prodromal phase of hereditary spastic paraplegia type 4: the preSPG4 cohort study. *Brain* 146(3): 1093-1102

Die vorliegende Einschätzung über die erbrachte Eigenleistung wurde mit den am Artikel beteiligten Ko-Autoren/Ko-Autorinnen einvernehmlich abgestimmt.

Datum, Unterschrift Doktorand/in

Maximilian Völker

Datum, Unterschrift Betreuer/in

PD Dr. Tim W. Rattay

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Rattay TW, Völker M, Rautenberg M, Keßler C, Wurster I, Winter N, Haack TB, Lindig T, Hengel H, Synofzik M, Schüle R, Martus P, Schöls L. The prodromal phase of hereditary spastic paraplegia type 4: the preSPG4 cohort study. *Brain* 146(3): 1093-1102

Anhang

SPRS – Fragebogen

Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

Code	Date	Rater
<p>(1) Walking distance without pause <i>Due to history, walking aids allowed</i> 0: Normal, unlimited 1: Abnormal exhaustion due to spasticity after more than 500m 2: Walking distance less than 500m 3: Walking distance less than 10 m 4: Unable to walk</p> <p>(2) Gait quality <i>Patient is asked to walk as fast as possible a 10 meter distance including one turn</i> 0: Normal 1: Mild stiffness, running still possible 2: Clearly spastic gait, interfering with running 3: Spastic gait requiring use of canes/walker 4: Unable to walk for a 10 meter distance even with maximal support</p> <p>(3) Maximum gait speed _____sec <i>Time for a 10 meter distance including one turn, taken by stop watch</i> 0: Normal 1: Slightly reduced (10m: >= 5s) 2: Moderately reduced (10m: >= 10s) 3: Severely reduced (10m: >= 20s) 4: Unable to walk for a 10m distance or time >= 40s</p> <p>(4) Climbing stairs <i>5 steps upstairs - turn - 5 steps downstairs</i> 0: Normal: needs no support of the banister 1: Mild impairment: needs intermittent support of the banister 2: Moderate impairment: needs permanent support of the banister 3: Severe impairment: needs support of another person or additional walking aid to perform task 4: Unable to climb stairs</p> <p>(5) Speed of stair climbing _____sec <i>Time for 5 steps upstairs - turn - 5 steps downstairs, taken by stop-watch</i> 0: Normal 1: Slightly reduced (>= 5s to perform task) 2: Moderately reduced (>=10s to perform task) 3: Severely reduced (>= 20s to perform task) 4: Unable to climb stairs</p> <p>(6) Arising from chair <i>Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair with arms folded across chest</i> 0: Normal 1: Slow, or may need more than one attempt. 2: Pushes self up from arms of seat. 3: Tends to fall back and may have to try more than one time but can get up without help. 4: Unable to arise without help.</p> <p>(7) Spasticity - hip adductor muscles <i>Score more severely affected side</i> 0: No increase in muscle tone 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult 4: Limb stiff in adduction</p>		<p>(8) Spasticity - knee flexion <i>Score more severely affected side</i> 0: No increase in muscle tone 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult 4: Limb stiff in flexion or extension</p> <p>(9) Weakness - hip abduction 0: No weakness 1: Mild weakness (4/5) 2: Moderate weakness (3/5) 3: Severe weakness (1-2/5) 4: Plegia (0/5)</p> <p>(10) Weakness - foot dorsiflexion 0: No weakness 1: Mild weakness (4/5) 2: Moderate weakness (3/5) 3: Severe weakness (1-2/5) 4: Plegia (0/5)</p> <p>(11) Contractures of lower limbs <i>Score in supine position</i> - Hip extension: lumbar spine and thighs touch the underlay; hip abduction: angle of >60° between the legs possible - Knee extension: thigh and calf touch the underlay - Ankle dorsal extension: > 10° possible; ankle pronation: > 10° possible 0: No contractures 1: Mild, not fixed abnormal position of one joint (unilaterally or bilaterally) 2: Fixed contracture of one joint (unilaterally or bilaterally) 3: Fixed contracture of two joints (unilaterally or bilaterally) 4: Fixed contracture of more than two joints (unilaterally or bilaterally)</p> <p>(12) Pain due to SP related symptoms 0: None 1: <= 50% of waking day present AND intensity 0 - 3 points on visual analogue scale 2: <= 50% of waking day present AND intensity 4 - 10 points on visual analogue scale 3: > 50% of waking day present AND intensity 0 - 3 on visual analogue scale 4: > 50% of waking day present</p> <p>(13) Bladder and bowel function 0: Normal bladder and bowel function 1: Urinary or fecal urgency (difficulties to reach toilet in time) 2: Rare and mild urge incontinence (no nappy required) 3: Moderate urge incontinence (requires nappy or catheter when out of the house) 4: Permanent catheterization or permanent nappy</p>
		<p>Total Score <input type="text"/></p>

SPRS: Inventory of Complicating Signs & Symptoms

Code	Date	Rater
Max. walking distance (m)		
Cognitive impairment (CI) ¹	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Age at onset of CI	<input type="checkbox"/> childhood (< 10y) <input type="checkbox"/> adolescence (< 20y) <input type="checkbox"/> adulthood (20-65y) <input type="checkbox"/> old age (> 65y)	
highest academic degree:	_____	
Psychiatric symptoms ²	<input type="checkbox"/> psychosis <input type="checkbox"/> personality disorder <input type="checkbox"/> bipolar disorder <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Visual loss (c.c. < 0.8)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Retinitis pigmentosa ³	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Optic atrophy ³	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Cataract ³	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Oculomotor disturbances	<input type="checkbox"/> cerebellar <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Dysarthria	<input type="checkbox"/> cerebellar <input type="checkbox"/> bulbar <input type="checkbox"/> pseudobulbar <input type="checkbox"/> unclassified <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Dysphagia	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Upper limb pyramidal involvement	<input type="checkbox"/> increased tendon reflexes only <input type="checkbox"/> spasticity <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Muscle atrophy	<input type="checkbox"/> upper limbs <input type="checkbox"/> lower limbs <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Fasciculations ⁴	<input type="checkbox"/> 1 region <input type="checkbox"/> 2 regions <input type="checkbox"/> 3 regions <input type="checkbox"/> 4 regions <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Limb ataxia	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Gait ataxia	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Extrapyramidal involvement	<input type="checkbox"/> hypo-/akinesia <input type="checkbox"/> rigor <input type="checkbox"/> tremor <input type="checkbox"/> myoclonus <input type="checkbox"/> dystonia <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	
Impaired vibration sense ⁵	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown	
Other sensory deficits	<input type="checkbox"/> touch <input type="checkbox"/> joint position <input type="checkbox"/> temperature <input type="checkbox"/> pinprick <input type="checkbox"/> none	
Other signs and symptoms	<input type="checkbox"/> hearing impairment <input type="checkbox"/> seizures <input type="checkbox"/> skin abnormalities <input type="checkbox"/> pes cavus <input type="checkbox"/> scoliosis <input type="checkbox"/> diabetes mellitus <input type="checkbox"/> anemia <input type="checkbox"/> other <input type="checkbox"/> none <input type="checkbox"/> unknown	

¹ rate by clinical impression

² do not rate unipolar depression

³ diagnosed by an ophthalmologist

⁴ 4 regions: cranial, cervical, thoracic, lumbo-sacral

⁵ Impaired vibration sense is defined as a vibration perception threshold < 6/8 measured at the malleolus medialis using a Rydel-Seiffer tuning fork (128 Hz)

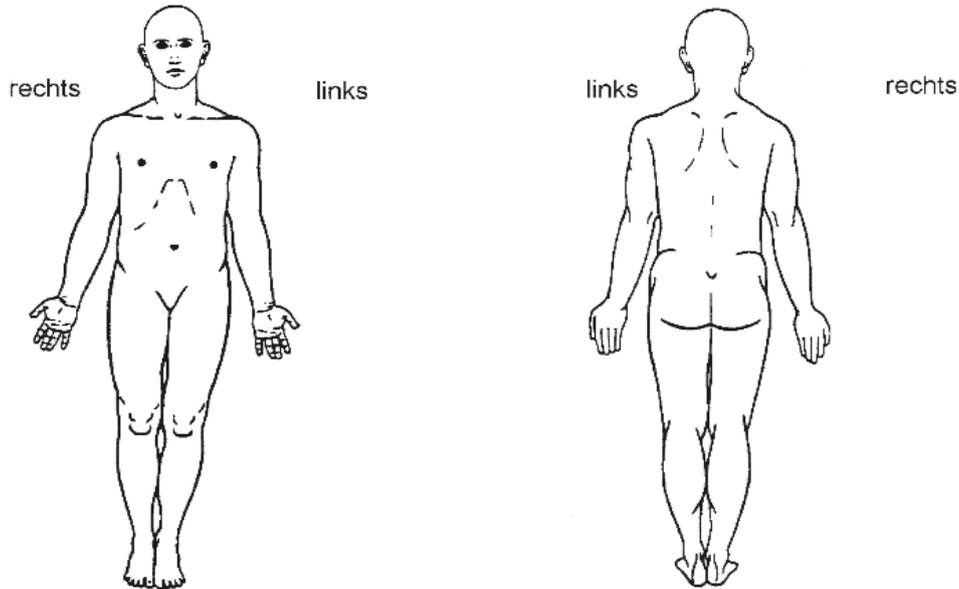
BPI – Fragebogen

Brief Pain Inventory

1 Die meisten von uns haben von Zeit zu Zeit Schmerzen (z.B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, bei Verstauchungen). Hatten Sie **heute andere als diese Alltagsschmerzen**?

ja nein

2 Schraffieren Sie in nachstehender Zeichnung die Gebiete, in denen Sie Schmerzen haben. Markieren Sie mit "X" die Stelle, die Sie am meisten schmerzt.



3 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **stärksten** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz										stärkste vorstellbare Schmerzen

4 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **geringsten** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz										stärkste vorstellbare Schmerzen

5 Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre **durchschnittlichen** Schmerzen in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz										stärkste vorstellbare Schmerzen

6 Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie **in diesem Moment** haben:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz										stärkste vorstellbare Schmerzen

7 Welche Behandlungen oder Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen?

8 Bitte denken Sie an die vergangenen 24 Stunden. Wieviel Schmerzlinderung haben Sie durch Behandlungen oder Medikamente erfahren? Bitte kreisen Sie die Prozentzahl ein, die am besten die Schmerzlinderung zeigt.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
keine Linderung vollständige Linderung

Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Schmerzen Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt haben:

9 **Allgemeine Aktivität**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

10 **Stimmung**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

11 **Gehvermögen**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

12 **Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit)**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

13 **Beziehung zu anderen Menschen**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

14 **Schlaf**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

15 **Lebensfreude**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Beeinträchtigung vollständige Beeinträchtigung

[Radbruch et al., 1999]

BDI-V – Fragebogen

Beck Depression Inventar V

	nie			fast immer		
1 Ich bin traurig.	0	1	2	3	4	5
2 Ich sehe mutlos in die Zukunft.	0	1	2	3	4	5
3 Ich fühle mich als Versager(in).	0	1	2	3	4	5
4 Es fällt mir schwer, etwas zu genießen.	0	1	2	3	4	5
5 Ich habe Schuldgefühle.	0	1	2	3	4	5
6 Ich fühle mich bestraft.	0	1	2	3	4	5
7 Ich bin von mir enttäuscht.	0	1	2	3	4	5
8 Ich werfe mir Fehler und Schwächen vor.	0	1	2	3	4	5
9 Ich denke daran, mir etwas anzutun.	0	1	2	3	4	5
10 Ich weine.	0	1	2	3	4	5
11 Ich fühle mich gereizt und verärgert.	0	1	2	3	4	5
12 Mir fehlt das Interesse an Menschen.	0	1	2	3	4	5
13 Ich schiebe Entscheidungen vor mir her.	0	1	2	3	4	5
14 Ich bin besorgt um mein Aussehen.	0	1	2	3	4	5
15 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	0	1	2	3	4	5
16 Ich habe Schlafstörungen.	0	1	2	3	4	5
17 Ich bin müde und lustlos.	0	1	2	3	4	5
18 Ich habe keinen Appetit.	0	1	2	3	4	5
19 Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.	0	1	2	3	4	5
20 Sex ist mir gleichgültig.	0	1	2	3	4	5

[Schmitt et al., 2003]

MFI 20 – Fragebogen

Multidimensional Fatigue Inventory 20

- | | | | |
|---|-------------------|---|---------------------------|
| 1. Ich fühle mich leistungsfähig | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 3. Ich fühle mich sehr aktiv | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 5. Ich fühle mich müde | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 6. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 8. Körperlich traue ich mir viel zu | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 10. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 11. Ich kann mich gut konzentrieren | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 12. Ich fühle mich ausgeruht | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 15. Ich habe eine Menge Pläne | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 16. Ich ermüde sehr schnell | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |
| 20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung | ja, das trifft zu | <input type="checkbox"/> ₁ <input type="checkbox"/> ₂ <input type="checkbox"/> ₃ <input type="checkbox"/> ₄ <input type="checkbox"/> ₅ | nein, das trifft nicht zu |

[Smets et al., 1995]

EQ-5D-5L – Fragebogen

European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level

Mobilität

1. Ich habe keine Probleme herumzugehen
2. Ich habe leichte Probleme herumzugehen
3. Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
4. Ich habe große Probleme herumzugehen
5. Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

Selbstversorgung

1. Ich habe keine Probleme mich selbst zu waschen oder anzuziehen
2. Ich habe leichte Probleme mich selbst zu waschen oder anzuziehen
3. Ich habe mäßige Probleme mich selbst zu waschen oder anzuziehen
4. Ich habe große Probleme mich selbst zu waschen oder anzuziehen
5. Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Aktivitäten

1. Ich habe keine Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
2. Ich habe leichte Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
3. Ich habe mäßige Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
4. Ich habe große Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
5. Ich bin nicht in der Lage meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Beschwerden

1. Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
2. Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
3. Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
4. Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
5. Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

1. Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
2. Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
3. Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
4. Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
5. Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

<https://euroqol.org>

Definition gesteigerte Reflexe

- 1) Obere Extremität:
 - a) Der Pectoralisreflex wurde ausgelöst, indem der Zeigefinger der linken Hand auf die Sehne des Musculus pectoralis major an der deltopectoralen Rille gelegt und mit einem Reflexhammer auf den Finger geschlagen wurde. Die Studienteilnehmer saßen aufrecht, die Arme lagen entspannt im Schoss. Armadduktion und Innenrotation der Schulter [Watson et al., 1997] in Kombination mit Ellenbogenbeugung wurden als erhöhter Pectoralisreflex gewertet (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).
 - b) Der Biceps brachii-Reflex wurde durch Schläge mit dem Reflexhammer auf den linken Zeigefinger, der auf die kurze Bizepssehne in der Fossa cubitalis gelegt wurde, ausgelöst. Die Studienteilnehmer saßen aufrecht, die Arme lagen entspannt auf dem Schoss. Die Reflexbeugung des Unterarms am Ellenbogengelenk in Kombination mit der Pronation des Unterarms oder der Beugung der Finger II-V wurden als erhöhter Bizeps-Brachii-Reflex gewertet (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).
 - c) Das Trömner-Zeichen wurde, wie ursprünglich von Ernst Trömner [Trömner, 1912] beschrieben, eruiert. Die Beugebewegung des Daumens mit oder ohne Kombination einer kurzen Beugebewegung der anderen Finger wurde als positives Trömner-Zeichen gewertet (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).
- 2) Untere Extremität
 - a) Der Patellarsehnenreflex wurde durch direktes Klopfen mit einem Reflexhammer auf die Patellasehne ausgelöst, wobei die Studienteilnehmer in Rückenlage lagen und das Knie passiv um etwa 20° gebeugt war. Der Reflex wurde als erhöht bewertet, wenn klonische Kontraktionen des Quadrizeps-Muskels auftraten, der Reflex beim Klopfen auf den Schienbeinknochen (vergrößerte Reflexzone) ausgelöst wurde oder sich auf andere Muskelgruppen ausbreitete (z.B. Hüftadduktoren oder kontralaterale Quadrizeps-Muskeln) (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).
 - b) Der Achillessehnenreflex wurde durch direktes Klopfen mit einem Reflexhammer auf die Achillessehne ausgelöst, wobei der Fuß in der linken Hand gehalten und Hüfte und Knie im 90°-Winkel gebeugt wurden, während

sich die Studienteilnehmer in Rückenlage befanden. Fußklonus und/oder Spreizung in andere Muskelgruppen (z.B. Quadriceps femoris mit Kniestreckung) wurden als pathologisch erhöhter Achillessehnenreflex gewertet (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).

Das Babinski-Zeichen wurde durch "Streicheln" [Babinski, 1896] des seitlichen Aspekts der Sohle hervorgerufen. Ein positives Zeichen [Ambesh et al., 2017] wurde bewertet, wenn eine Dorsalflexion (Streckung) der Großzehe am Großzehengrundgelenk mit/ohne Kombination der Streckung der Zehen (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).

Ein pyramidales Paresemuster wurde angenommen, wenn die Schwäche der Beine in den Beuger- und Abduktorenmuskeln im Vergleich zu den Strecker- und Adduktorenmuskeln ausgeprägt war. Konkret bewerteten wir die Schwäche als pyramidal, wenn sie in der Hüftabduktion, aber nicht in der Hüftadduktion oder in der Kniebeugung, aber nicht in der Kniestreckung oder in der Fußdorsalflexion, aber nicht in der Plantarflexion vorhanden war (Übersetzt aus [Rattay et al., 2023]).

Auswertung Videoganganalyse

Tabelle 11: Auswertung Videoganganalyse

	Kontrollen (n=26)	Prämanifest (n=30)	Manifest (n=2)
Gesamtscore			
0,00	7	4	0
0,17	6	6	0
0,33	3	1	0
0,50	1	9	0
0,67	6	3	0
0,83	1	3	0
1,00	0	1	0
1,17	1	0	0
1,33	1	2	0
1,83	0	1	0
2,00	0	0	2
Score Gehen			
0,00	9	9	0
0,33	6	6	0
0,67	9	11	0
1,00	1	2	0
1,33	1	1	0
1,67	0	1	1
2,00	0	0	1
Score Laufen			
0,00	12	6	0
0,33	3	10	0
0,67	8	8	0
1,00	2	2	0
1,33	0	1	0
1,67	1	2	0
2,00	0	1	1
2,33	0	0	1