

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt  
Neurodegenerative Erkrankungen

**Nicht-motorische Symptome bei der hereditären spastischen  
Spinalparalyse Typ 4 (SPG4)**

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

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

**vorgelegt von  
Boldt, Andreas**

**2024**

**Dekan: Professor Dr. B. Pichler**

**1. Gutachter: Privatdozent Dr. T. W. Rattay**

**2. Gutachter: Privatdozent Dr. J. C. Marquetand**

**Tag der Disputation: 22.07.2024**

**Für meine Kinder Linus Johann, Dana und Thilo**

**Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:**

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung, wie z. B. Patient/innen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<i>Abkürzungsverzeichnis .....</i>	<i>VI</i>
<i>Abbildungsverzeichnis .....</i>	<i>VIII</i>
<i>Tabellenverzeichnis .....</i>	<i>IX</i>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Allgemeines .....</i>	<i>1</i>
1.2 <i>Hereditäre spastische Spinalparalyse .....</i>	<i>2</i>
HSP Typ 4 (SPG4).....	3
Nicht-motorische Symptome .....	4
Kognitionsstörungen.....	4
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) .....	5
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB®)	5
.....	5
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Ziel der Studien und Fragestellung .....</i>	<i>6</i>
2.2 <i>Beschreibung der Studienkohorte.....</i>	<i>7</i>
Ein- und Ausschlusskriterien.....	7
Non-motor symptoms (NMS) in SPG4 .....	7
Kognition bei SPG4.....	7
2.3 <i>Nicht-motorische Symptome bei SPG4.....</i>	<i>8</i>
LamaPoll.....	8
Datensicherheit .....	8
Konzeption der Studie .....	8
Medizinische Anamnese und demografische Daten.....	9
Fragebögen .....	10
EQ-5D.....	10
Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20 Deutsch) .....	10
Brief Pain Inventory (BPI).....	11
Depressionen (BDI-V).....	11
Restless-Legs-Syndrom .....	12
2.4 <i>Kognition bei SPG4 Studie .....</i>	<i>12</i>
Untersuchungsablauf .....	12
Medizinische Anamnese und demografische Daten.....	13
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) .....	13
CANTAB®.....	14
VRM - Verbal Recognition Memory Test.....	15

	OTS - One Touch Stockings of Cambridge Test.....	16
	ERT - Emotion Recognition Task Test .....	16
	DMS - Delayed Matching to Sample Test.....	16
	MTT - Multitasking Test .....	17
	SWM - Spatial Working Memory Test .....	17
	RVP - Rapid Visual Information Processing Test.....	17
	PAL - Paired Associates Learning Test.....	18
	Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS).....	18
2.5	<i>Statistik</i> .....	19
2.6	<i>Ethik</i> .....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
3.1	<i>Nicht-motorische Symptome bei SPG4</i> .....	20
	Demografie der Studienkohorte.....	20
	Medizinische Selbstangaben.....	22
	Eigene Angaben zur SPG4-Erkrankung .....	26
	Fragebögen .....	27
	EQ-5D.....	29
	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20 Deutsch) .....	30
	Brief Pain Inventory (BPI).....	31
	Brief Depression Inventory (BDI-V).....	31
	Restless-Legs-Syndrom .....	32
	Spastischer Klonus.....	33
3.2	<i>Kognition bei SPG4</i> .....	33
	Demografie der Studienkohorte.....	33
	Eigene Angaben zu medizinischen Informationen .....	35
	MoCA .....	36
	CANTAB®.....	36
	Spastic Paraplegia Scale .....	37
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>58</b>
8.1	<i>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</i> .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BDI-V	Becks Depression Inventory (Beck Depressions-Inventar)
BMI	Body-Maß-Index
BPI	Brief Pain Inventory (Schmerzfragebogen)
CamCog	Cambridge Cognition
CANTAB®	<b>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</b> (Kognitionstest von CAMBRIDGE Cognition)
DMS	Delayed Matching to Sample (englisch für „Verzögerter Abgleich mit einem Beispiel“)
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERT	Emotion Recognition Task (englisch für „Erkennung von Emotionen“)
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions (Messinstrument zur Erfassung der Gesundheit)
HSP	Hereditäre spastische Spinalparalyse
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Test zur Erfassung kognitiver Defizite)
MCI	Mild cognitive impairment (Milde kognitive Einschränkung)
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory (Fragebogen zur Erfassung von chronischer Müdigkeit)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTT	Multitasking Test
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NMS	Nicht-motorische Symptome

OTS	One Touch Stockings of Cambridge (Test zur Untersuchung der Exekutivfunktion)
PAL	Paired Associates Learning (englisch für „Paarweise assoziatives Lernen“)
RLS	Restless-Legs-Syndrome
RVP	Rapid Visual Information Processing (englisch für „Schnelle Verarbeitung visueller Informationen“)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
<i>SPAST</i>	Name des Gens, dass für die Spastinsynthese verantwortlich ist
SPG4	Spastic Paraplegia Gene 4 (Spastisches Paraplegie Gen 4)
SPRS	Spastic Paraplegia Rating Scale (Klinische Skala zur Einschätzung der Erkankungsschwere)
SWM	Spatial Working Memory (englisch für Räumliches Arbeitsgedächtnis)
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VRM	Verbal Recognition Memory (englisch für Verbales Erkennungsgedächtnis)



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Polypharmazie in der NMS-Studie.....	24
Abbildung 2: Erkrankungsalter der SPG4-Patienten.....	26
Abbildung 3: Maximale Gehstrecke der SPG4-Patienten .....	27
Abbildung 4: Häufigkeit von zusätzlichen Symptomen.....	28
Abbildung 5: Krankheitsbelastung - Häufigkeit der zusätzlichen Symptome .....	29
Abbildung 6: Lebensqualität der Teilnehmer der NMS-Studie.....	30
Abbildung 7: Fatigue bei Teilnehmern der NMS-Studie .....	31
Abbildung 8: Kognitive Beeinträchtigung bei Teilnehmern der Kognitionsstudie.....	35

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien des RLS nach der International Restless Legs Syndrom Study Group (IRLSSG) in der Version 2014 .....	12
Tabelle 2: Studie „Kognition bei SPG4“ .....	13
Tabelle 3: CANTAB® bei „Kognition bei SPG4“ .....	15
Tabelle 4: Demografie der Teilnehmer der NMS-Studie .....	21
Tabelle 5: Schulabschlüsse der Teilnehmer der NMS-Studie .....	21
Tabelle 6: Berufs- oder Studienabschluss der Teilnehmer der NMS-Studie.....	22
Tabelle 7: Begleiterkrankungen der Teilnehmer der NMS-Studie.....	23
Tabelle 8: Häufigste Wirkstoffgruppen bei Teilnehmern der NMS-Studie .....	25
Tabelle 9: Häufigste antispastische Präparate .....	25
Tabelle 10: Medizinische Daten der SPG4-Patienten .....	26
Tabelle 11: Biografische Daten der Teilnehmer der Kognitions-Testung .....	34
Tabelle 12: Schulabschlüsse der Subgruppe bei Kognition .....	34
Tabelle 13: Berufs- oder Studienabschlüsse der Subgruppe bei Kognition .....	34
Tabelle 14: MoCA-Test bei Kognition.....	36
Tabelle 15: CANTAB®-Ergebnisse für VRM, OTS und ERT der Kognitionstestung ..	38
Tabelle 16: CANTAB®-Ergebnisse für DMS und MTT der Kognitionstestung .....	39
Tabelle 17: CANTAB®-Ergebnisse für SWM, RVP und PAL der Kognitionstestung..	40
Tabelle 18: Studienablauf für nicht-motorische Symptome bei SPG4.....	62
Tabelle 19: MFI Deutsch Teil 1 .....	63
Tabelle 20: MFI 20 Deutsch Teil 2 .....	64
Tabelle 21: BDI-V .....	65

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Allgemeines

In der Medizin wird zwischen häufigen und seltenen Erkrankungen unterschieden. Einige dieser häufigen Erkrankungen, auch Zivilisationserkrankungen respektive Wohlstandserkrankungen genannt (1), sind z. B. Diabetes Mellitus mit ca. 1.000 Betroffenen von 10.000 Einwohnern (Prävalenz ca. 10 %) in Deutschland (2) oder Bluthochdruck bei ca. 30 % der Bevölkerung (3). Diese Erkrankungen haben eine große wirtschaftliche und gesellschaftliche Bedeutung und damit eine exponierte Stellung in der Medizin. Die damit verbundene Gewichtung der Ressourceneinteilung hat direkte Folgen auf die Gesellschaft, Wissenschaft, Krankenkassen und die Pharmaindustrie (4).

Im Gegensatz dazu gibt es die seltenen Erkrankungen; bei denen nicht mehr als fünf von 10.000 Personen daran leiden (5, 6). In Summe sind in Deutschland bis zu vier Millionen Menschen (6, 7) von den 7.000 als selten eingestuften Erkrankungen werden, (5) betroffen; europaweit sind es ca. 30 Millionen Menschen (7). Ein Großteil dieser Erkrankungen haben eine genetische Ursache und sind selten kausal therapierbar (6). Für die Betroffenen stellt das in vielfacher Hinsicht ein Problem dar. Viele dieser seltenen Krankheiten treten überregional und zeitlich nicht gehäuft auf. Betroffene haben, von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung, häufig einen langen Leidensweg: So werden aufgrund verzögerter Diagnostik Erkrankungen lange Zeit nicht erkannt; weiterhin gestalten sich therapeutische Optionen schwieriger, diese sind entweder nicht verfügbar oder begrenzt auf ausgewählte Zentren in Deutschland mit dort ausgewiesenen Experten. Mangelndes Wissen resultiert in insuffizienter Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen, häufig mitverursacht durch unzureichende Forschung und ein fehlendes Bewusstsein der handelnden Ärzte (6).

Aus dem Forschungsbericht „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ von 2009 und dem Aktionsplan „Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ von 2011

mit Handlungsfeldern, Empfehlungen und Maßnahmenvorschlägen im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, lässt sich entnehmen, dass seltene Erkrankungen von Seiten der Bundesregierung ernst genommen werden (5, 7). Dies konkretisiert sich in einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses von 2019 und im gleichen Jahr durch einen neuen Statusbericht zum Aktionsplan von 2011 (8). Seitdem sind zahlreiche Arbeitsgruppen entstanden, die den Aktionsplan umsetzen und weiterentwickeln mit vielen Kooperationspartnern in Deutschland und dem europäischen Ausland (9). Ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit von Februar 2023 stellt fest, dass zahlreiche Maßnahmen bereits konkret umgesetzt wurden, bisher aber nicht klar feststellbar ist, inwiefern dies sich „auf die Lebenssituation der Betroffenen ausgewirkt hat“ (10).

Seit fast mehr als zwei Dekaden gibt es den Forschungsschwerpunkt „Hereditäre Spastische Spinalparalyse“ (HSP) in Tübingen, eines der größten europäischen Zentren für diese seltene Erkrankung. Neben der HSP-Spezialambulanz der neurologischen Universitätsklinik sind das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung wie auch das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) an der HSP-Forschung beteiligt. Zwei große Netzwerke werden aus Tübingen geleitet bzw. wurden von dort initiiert – das HSP-Netzwerk des DZNEs durch Prof. Schöls und das europaweiten „TreatHSP.net“-Netzwerkes durch Frau Prof. Schüle, die mittlerweile in Heidelberg tätig ist.

## **1.2 Hereditäre spastische Spinalparalyse**

Die hereditäre spastische Spinalparalyse ist eine neurologische Erkrankung, die durch eine chronische fortschreitende Degeneration der Nervenverbindung zwischen Gehirn und Rückenmark gekennzeichnet ist (11). Die Erkrankung führt zu einer spastischen Gangstörung in Kombination mit einer neurogenen Blasenstörung und Sensibilitätsstörungen. Über 80 Gene, die zu einer HSP führen können (12) sind beschrieben. Der Erbgang kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv sowie x-chromosomal sein (13). Auch de-novo Mutationen sind möglich (13). Mit einer Prävalenz von 2-12/100.000 zählt die HSP zu den seltenen Erkrankungen (14, 15). In einer Metaanalyse von Vander et al. wird eine gemittelte Inzidenz bei autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Erbgängen von 1,8/100.000 angegeben. Insgesamt gibt es geographische Unterschiede

bei den jeweiligen Prävalenzen (16). Das Erkrankungsalter der Patienten ist variabel und liegt zwischen 0 und 70 Jahren. Es gibt zwei Gipfel des Erkrankungsbeginns, im ersten und im vierten Lebensjahrzehnt (11, 17). Bei fehlender kausaler Therapie beschränken sich Therapieoptionen aktuell auf eine Symptomkontrolle. Therapierbar sind Spastik mit dem Ziel der Prävention von Kontrakturen, Muskelkrämpfe, Schmerzen und die Blasenentleerungsstörung (18). Bei der HSP unterscheidet man zwischen einer reinen (= unkomplizierten) und komplizierten Form. Symptome, die bei einer reinen Form auftreten sind eine spastische Paraparese mit Zeichen der Pyramidenbahnschädigung (gesteigerte Muskeleigenreflexe, Klonus und/oder positives Zeichen nach Babinski), eine neurogene Blasenstörung sowie ein vermindertes Vibrationsempfinden. Eine komplizierte Form von HSP liegt vor, wenn weitere neurologische Symptome wie z. B. kognitive Beeinträchtigungen, zerebelläre Ataxie oder eine periphere Polyneuropathie hinzukommen (19).

### **HSP Typ 4 (SPG4)**

Mutationen im *SPAST*-Gen verursachen die hereditäre spastische Paraplegie Typ 4 (SPG4), welche autosomal-dominant vererbt wird. SPG4 umfasst mehr als 25 % aller HSP-Fälle und mehr als 40 % der autosomal-dominanten HSP-Fälle (20). Klinisch handelt es sich überwiegend um eine unkomplizierte Form mit meist langsamem Progress, wobei komplizierte Verläufe beschrieben sind (19). Schüle et al. konnten in einer großen Studie mit 608 HSP-Patienten (davon 196 mit SPG4) zeigen, dass im Median 37 Jahre Krankheitsdauer bis zum Verlust der Gehfähigkeit vergehen. Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter hatten eine kleinere Krankheitsspanne bis zum Gehverlust (20). Bei der SPG4 gibt es eine Variabilität in der intrafamiliären phänotypischen Ausprägung, selbst bei gleichen Mutationen, bis hin zur Nichtpenetranz (21). Die Rate der Nichtpenetranz liegt laut Literatur zwischen 2 - 10 % und war sowohl alters- als auch teilweise geschlechtsabhängig (11, 22). Bis zum 70. Lebensjahr erkranken 90 % der Merkmalsträger, wobei es spezifische Unterschiede zugunsten des weiblichen Geschlechts gibt (11).

### **Nicht-motorische Symptome**

Nicht-motorische Symptome sind aufgrund ihrer therapeutischen Relevanz klinisch bedeutsam und werden bisher u. a. in genetisch nicht stratifizierten HSP-Kohorten untersucht, insbesondere die allgemeine Erschöpfung oder chronische Müdigkeit (Fatigue) (23), Schmerzen (23), psychiatrische Erkrankungen (24) - speziell Depressionen (23, 25, 26) - sowie das Restless-Legs-Syndrom (27).

### **Kognitionsstörungen**

Es gibt mehrere kleine z. T. widersprüchliche Studien bei der SPG4 zum Thema Kognition, sowie weitere mögliche Hinweise zu beteiligten strukturellen Korrelaten aus Bildgebungsstudien (28-31). In Bezug auf die höheren kognitiven Fähigkeiten wurde ein Spektrum von manifester Demenz (32, 33) bis zu subtiler kognitiver Beeinträchtigung (34) beschrieben. Es gibt detaillierte Veröffentlichungen zu kognitiven Domänen. Chamard et al. beschrieben bei SPG4-Patienten Auffälligkeiten im Bereich der Exekutivfunktion, Wachsamkeit, Flexibilität, geteilte Aufmerksamkeit und Inkompatibilität, sowie der Erkennung von Gesichtsemotionen und der „Theory of Mind“ (35). Erichsen et al. identifizierten als betroffene Domänen das Arbeitsgedächtnis, das verbale Lernen und Gedächtnis sowie ebenfalls die Exekutivfunktion bei SPG4-Patienten (36). Teilbereiche der Aufmerksamkeit und des sprachlichen Ausdrucks, das Gedächtnis, Abstraktion, Sprachverständnis und Wahrnehmung waren bei McMonagle et al. auffällig (33). In einer weiteren Studie waren Konzentration, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit und weitere Funktionen (Rey-Figurenkopie, Sprachausdruck und Wortdefinitionen) bei SPG4-Patienten verändert (34). Daneben waren auch die Orientierung, das Sprachverständnis und die Ausdrucksfähigkeit verändert (31).

Die neurokognitiven Domänen können anatomischen Regionen zugeordnet werden. Es gibt jedoch nur sehr wenige kombinierte Studien, bei denen innerhalb einer Kohorte eine Korrelation der Bildgebungsveränderungen und Kognitionsparameter untersucht wurden. MRT-Studien zeigten eine Volumenreduktion der Parietalregion (30, 37). Passend dazu wurde eine Beeinträchtigung der sozialen Kognition bei SPG4 (35) berichtet. In einer weiteren MRT-Studie ohne neuropsychologische Testung an der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, wurden weitere betroffene Regionen identifiziert (30): Reduktion

der grauen und weißen Substanz, einschließlich des Corpus callosum, des medio-dorsalen Thalamus, der parieto-okzipitalen Region, des oberen Hirnstamms, des Cerebellums und des kortikospinalen Traktes. Wenn man die in der SPG4 im cMRT beteiligten Regionen systematisch auf deren Bezug zur Kognition betrachtet, kommt man zu folgenden Zusammenhängen: dem Frontallappen können Exekutivfunktion/Flexibilität (Präfrontalkortex) (38), Arbeitsgedächtnis (Präfrontalkortex) (39), „Theory of Mind“ (medialer Präfrontalkortex und orbitofrontale Region) (40), geteilte Aufmerksamkeit und Inkompatibilität (linker Präfrontalkortex) (41) zugeordnet werden. Die Erkennung von Gesichtsemissionen findet im Corpus amygdaloideum der subkortikalen Kerne statt (42). Räumliche Orientierung (parietaler Assoziationskortex) (43) und Rechnen (44) sind mit dem Parietallappen assoziiert. Dem Hippocampus, welcher zum limbischen System gehört, wird das Lernen zugeordnet (45). In der Großhirnrinde werden sprachlicher Ausdruck (Gyrus frontalis inferior) (46), Sprachverständnis (Gyrus temporalis superior, Area 22) (47), „Theory of Mind“ (Sulkus Temporalis Superior) (48) sowie das Gedächtnis (45) verarbeitet. Die Wahrnehmung ist, abhängig vom Sinnesorgan, auf dem somatosensorischen Teil der Großhirnrinde zu finden (49). Die Vigilanz wird unter anderem den Raphekernen des Hirnstammes zugeordnet (50).

### **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Der MoCA ist ein Screeningtest, etabliert zum Erkennen von MCI (mild cognitive impairment / leichte kognitive Beeinträchtigungen) und Demenz (51, 52). Der MoCA zeigt niedrigere Gesamtpunktwerte (53, 54) in der SPG4. Im Detail werden Gedächtnisleistungen (53, 55), reduzierte Aufmerksamkeit (55), eingeschränkte Exekutivfunktion (53), (55) und abnorme visuell-räumliche Leistungen (53) detektiert. Der MoCA-Gesamtscore korreliert negativ mit der Krankheitsdauer und positiv mit der Kortexbreite und dem Volumen des rechten Hippocampus (54) bei der SPG4.

### **Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB®)**

CANTAB® ist ein standardisierter Demenz-Test, etabliert zur Beurteilung der kognitiven Einschränkung und wird unter anderem für folgende neurodegenerative Erkrankungen genutzt: Morbus Alzheimer (56-59), MCI (56, 58-60), ALS (61), Progressive supranukleäre Blickparese (62), Spinozerebelläre Ataxie (63), Chorea Huntington (64), Multiple Sklerose (65) und Parkinson Syndrom (66).

## 2 Material und Methoden

---

### 2.1 Ziel der Studien und Fragestellung

Hereditäre spastische Spinalparalysen sind zum aktuellen Zeitpunkt ursächlich nicht therapierbar. Eine Reihe von nicht-motorischen Symptomen (z. B. Schmerzen, Restless-Legs-Syndrom, Depressionen, neurogene Blasenstörungen und gestörte Sexualfunktionen) ist jedoch symptomatisch behandelbar. Ziel der Untersuchung ist es, nicht-motorische Symptome, die dadurch bedingte Belastung und daraus resultierende gesundheitsbezogene Lebensqualität in einer großen Kohorte von Patienten mit genetisch bestätigter SPG4 zu analysieren. Die Untersuchung bestand aus zwei Teilen; der erste Teil analysierte die Frequenz der Symptome und der zweite Teil untersucht in einer Subgruppe detailliert die Kognition.

In der durchgeführten Studie „Non-motor symptoms (NMS) in SPG4“ wird in einer repräsentativen und kontrollierten Kohorte die Prävalenz sowie der Grad der Ausprägung nicht-motorischer Symptome untersucht, mit dem Ziel die symptomatische Therapie der nicht-motorischen Symptome von SPG4 Patienten im klinischen Alltag zu optimieren.

Bei „Kognition bei SPG4“, im Rahmen der NMS-Studie, wurden in einer Subgruppe von Teilnehmern, standardisiert und kontrolliert, verschiedene kognitive Domänen untersucht um: Erstens die unklaren und z. T. widersprüchlichen Aussagen in Bezug auf eine Mitbeteiligung der Kognition aus kleineren Fallserien zu differenzieren und Zweitens hypothesengetrieben, kognitive Domänen zu untersuchen welche mitvorbeschriebenen strukturellen Auffälligkeiten in kranialen MRT Untersuchungen assoziierte sind.



## **2.2 Beschreibung der Studienkohorte**

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **Non-motor symptoms (NMS) in SPG4**

Für die Studie „Non-motor symptoms in SPG4“ wurden je 118 betroffene volljährige SPG4-Patienten (Alter 18-70 Jahre) und dazu passende (Alter & Geschlecht) gesunde Kontrollpersonen über zwei Selbsthilfegruppen (HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V. und HSP Hilfe e.V.), sowie über die Spezialambulanz der neurologischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert. Einschlusskriterium für die Patienten war der Nachweis einer genetisch gesicherten pathogenen Mutation im *SPAST*-Gen (SPG4). Die gesunden Kontrollpersonen wurden über Freunde, Angehörige, Bekannte der Patienten und aus dem persönlichen Umfeld an der Studie beteiligtem medizinischen Personal gewonnen (ohne psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen). Die zu untersuchenden Erkrankungen aus dieser Studie (Depression, kognitive Beeinträchtigung, chronischer Schmerz oder das Restless-Legs-Syndrom) wurden nicht als Ausschlusskriterium gezählt. Die Teilnehmer wurden nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung eingeschlossen.

#### **Kognition bei SPG4**

Aus den Teilnehmern (Alter 18 - 70 Jahre) der NMS-Studie wurden für die Kognitionsstudie 26 betroffene SPG4-Patienten (Nachweis einer pathogenen SPG4 Mutation war notwendig) rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen mit ähnlichem Alter, Geschlecht sowie Bildungsgrad waren zumeist die Partner der Teilnehmer und wurden über die bereits zuvor erläuterten Wege rekrutiert.

## **2.3 Nicht-motorische Symptome bei SPG4**

### **LamaPoll**

Die Umfrage zu nicht-motorischen Symptomen bei SPG4 wurde als webbasierte Online-Umfrage mit dem Umfrage-Tool LamaPoll durchgeführt. LamaPoll ist ein kostenpflichtiges Produkt der Lamano GmbH & Co KG, Berlin, Deutschland. Über das Umfragesystem können eigene Umfragen erstellt, verändert, verwaltet und optisch ausgewertet werden. Für eine detaillierte Auswertung lassen sich die Rohdaten exportieren.

### **Datensicherheit**

LamaPoll ist eine deutsche Firma. Keine Daten werden an Dritte weitergegeben und werden auf deutschen Servern verschlüsselt gespeichert und gehostet. Die Patientendaten sind selbst für die Administratoren nicht auslesbar. LamaPoll ist vom Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik überprüft worden und entspricht der DIN ISO 27001 (67).

### **Konzeption der Studie**

Die Umfrage für diese Studie wurde mit individuellen Layoutvorlagen versehen und eigenständig erstellt. Über einen Downloadlink wurde die Versuchspersoninformation sowie die Einverständnis- und Datenschutzerklärung hinterlegt. Beispielabbildungen für den Aufbau der Startseite, der Seite für die Einschlusskriterien und der Abschlusseite befinden sich im Anhang 2 - 4.

Um Teilnehmer nur relevante Fragen anzuzeigen, wurde eine individuelle Frageabfolge programmiert, bei der die Teilnehmer gezielt durch die einzelnen Abschnitte geführt wurden. Damit konnten SPG4-Patienten ein Fragebereich (u. a. zur erkrankungsspezifischen Medikation) sichtbar gemacht werden und die Teilnahmezeit der Kontrollpersonen ggf. verkürzt werden kann. Insgesamt umfasste die Umfrage 135 Menüpunkte auf 14 Hauptseiten (Tabelle 18).

Fünf Kategorien von nicht-motorischen Symptomen wurden mit standardisierten Fragebögen in deutscher Sprache untersucht. Die Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D untersucht, ein Instrument, das von der EuroQol-Gruppe (68) als Maß für die

gesundheitsbezogene Lebensqualität entwickelt wurde. Die Häufigkeit bzw. das Vorhandensein von Restless-Legs-Symptomen wurde anhand der 2014 revidierten IRLSSG-Diagnosekriterien für RLS (69) bewertet. Der Schweregrad und die Häufigkeit von depressiven Symptomen wurde mit Hilfe des Becks Depression Inventory (BDI-V) ermittelt. Die Müdigkeit wurde mit dem Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) untersucht. Das aktuelle und vergangene Schmerzniveau wurde mit Hilfe des Brief Pain Inventory (BPI) gemessen (37).

### **Medizinische Anamnese und demografische Daten**

Demografische Daten wurden von allen Teilnehmern über den Online-Fragebogen erhoben. Darunter Alter, Größe, Gewicht, höchster Schulabschluss, höchster beruflicher Abschluss, Summe aller Bildungsjahre (Schule, Berufsausbildung und Hochschule), sowie weitere eigene Angaben zu medizinischen Informationen, einschließlich BMI, Begleiterkrankungen und aktueller Medikation. Außerdem wurde die Ausprägung der komplizierenden Zeichen und Symptome (Fragebogenanteil des SPRS - siehe auch (33)) in Kombination mit einigen Zusatzfragen ausgewertet, um systematisch Informationen über Katarakt, Netzhautveränderungen, Auftreten von Epilepsie, psychiatrische Komorbiditäten, Hörstörungen, Gedächtnisstörungen, Dysphagie, Sprachstörungen, sensorische Beeinträchtigungen, Zittern, Blasenstörungen und Probleme bei der Defäkation zu erfassen (37).

Bei Versuchspersonen, die im Vorfeld in der Klinik nicht bekannt waren, wurden bei den SPG4-Patienten das Alter bei Erkrankungsbeginn, die aktuelle maximale Gehstrecke am Stück ohne Pause (mit/ohne Gehhilfen), die Verwendung von Gehhilfen und weiteren Hilfsmitteln erfasst. Ergänzend wurden die aktuelle, sowie frühere HSP-spezifische Medikation wie Antispastika, urologische Spasmolytika, Analgetika und andere Medikation wie Antidepressiva, Antikonvulsiva, 4-Aminopyridine (70), Dopaminergikum, Dopamin-Agonisten und Magnesium erfasst (37).

## Fragebögen

### EQ-5D

Der validierte Fragebogen EQ-5D wird zur Ermittlung der Lebensqualität der Teilnehmer eingesetzt (Kontrollpersonen und SPG4-Patienten) (71). Für die Einschätzung der Lebensqualität werden dafür fünf Bereiche abgefragt: Beweglichkeit/Mobilität, Für-Sich-Selbst-Sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst bzw. Niedergeschlagenheit. Dabei können die Versuchspersonen zwischen „Ich habe keine Probleme“ bis „Ich bin nicht in der Lage ...“ in einer fünfstufigen Likert-Skala wählen. Innerhalb der einzelnen Bereiche kann jeweils nur eine Einfachauswahl getroffen werden. Der EQ-5D gibt den Gesundheitszustand mit einem Gesamtwert von null bis eins an. Dabei ist null sehr schlecht und eins der bestmögliche Zustand.

### Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20 Deutsch)

Um chronische Müdigkeit (Fatigue) zu messen, werden die Versuchspersonen mittels MFI über ihren Zustand innerhalb des letzten Monats, einschließlich des Tages an dem der Test durchgeführt wurde, abgefragt (72) (Tabelle 19 und Tabelle 20). In diesem Fragebogen sind 20 Aussagen in einer Tabelle angeordnet, bei denen die Versuchspersonen jede Aussage in Abstufungen beantworten oder auch keine Angabe machen kann. Die Aussagen können mit „ja, das trifft zu=1“ bis „nein, das trifft nicht zu=5“ und „keine Angabe“ beantwortet werden. Aus dem Fragebogen ergeben sich fünf Skalen, die sich aus jeweils vier Fragen zusammensetzen. Zwei Fragen davon sind zustimmend und zwei ablehnend zu Fatigue, um eine Beeinflussung bei der Beantwortung zu verhindern. Aus allen Fragen ergibt sich der Gesamtscore. Je höher der Gesamtscore, desto wahrscheinlich ist ein höheres Maß an Müdigkeit.

1. Allgemeine Müdigkeit (Fragen 1, 5, 12, 16)
2. Körperliche Müdigkeit (Fragen 2, 8, 14, 20)
3. Verminderte Aktivität (Fragen 3, 6, 10, 17)
4. Verminderte Motivation (Fragen 4, 9, 15, 18)
5. Mentale Müdigkeit (Fragen 7, 11, 13, 19)

Anschließend gibt es noch ergänzende Fragen zu Medikamenteneinnahme, Veränderungen in den letzten Wochen und eine Einschätzung der Müdigkeit und Erschöpfung in den letzten Wochen.

### **Brief Pain Inventory (BPI)**

Der BPI wird für die Erfassung von Schmerzzuständen verwendet (73). Der Test wurde bei Patienten und Kontrollpersonen angewandt, wobei eine Einstiegsfrage zu Schmerz anfänglich positiv beantwortet werden musste. Dabei wird erfasst, ob die Teilnehmer zu dem Zeitpunkt, oder in den letzten Wochen davor Schmerzen hatten oder an einer Krankheit leiden, die damit verbunden ist. Bei der Schmerzlokalisierung konnten die Teilnehmer einzelne Schmerzregionen auswählen und mit einer numerischen Zahlenskala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) die Schmerzen einstufen. Des Weiteren werden Behandlungen, Medikamente und deren Wirksamkeit abgefragt. Bei den Schmerzempfindungen und Beeinträchtigungen im Alltag können einzelne Qualitäten numerisch quantifiziert werden. Für den BPI werden zusätzlich epidemiologische Daten wie Familienstand, die Art und das Umfeld der beruflichen Tätigkeit erfasst.

### **Depressionen (BDI-V)**

Um bei den Teilnehmern der Studie eine mögliche Depression zu detektieren, wurde das Depressions-Inventar von Beck, in der vereinfachten deutschen Fassung (BDI-V), verwendet (Tabelle 21). Das BDI-V ist eines der führenden Instrumente zur Erfassung von Depressionen mit hoher Validität weltweit (74). Mit 20 Fragen, welche die Teilnehmer mit 0 (nie) bis 5 (fast immer) bewerten mussten, wird das gegenwärtige Lebensgefühl ermittelt. Ein Maximalwert von 100 kann sich aus den 20 Fragen ergeben. Je höher der Score ist, desto wahrscheinlicher liegt eine Depression vor. Bei einem Grenzwert von 35 liegt die Sensitivität bei 0,92 und die Spezifität bei 0,91 (74) für eine depressive Episode.

## Restless-Legs-Syndrom

Für die Abschätzung der Ausprägung und des Vorliegens eines Restless-Legs-Syndroms, wurden die International Restless Legs Syndrom Study Group (IRLSSG) Diagnosekriterien für RLS von 2014 verwendet (Tabelle 1). Diese umfassen fünf Kriterien, die alle zu erfüllen sind.

**Tabelle 1: Diagnosekriterien des RLS nach der International Restless Legs Syndrom Study Group (IRLSSG) in der Version 2014**

Kriterium	Definition
1.	Liegt bei Ihnen ein Bewegungsdrang der Beine vor, der gewöhnlich von einem unangenehmen Gefühl in den Beinen (und gelegentlich auch Armen) begleitet wird?
2.	Beginnt oder verschlechtert sich dieser Bewegungsdrang (gewöhnlich begleitet von einem unangenehmen Gefühl) in Ruhephasen?
3.	Geht dieser Bewegungsdrang (gewöhnlich begleitet von einem unangenehmen Gefühl) durch Bewegung teilweise oder völlig zurück?
4.	Sind diese Beschwerden (Bewegungsdrang, gewöhnlich begleitet von einem unangenehmen Gefühl) abends oder nachts schlimmer als am Tag?
5.	Fehlt eine hinreichende Begleiterkrankung für die bestehende Symptomatik?

Für den Fragebogen angepasste Formulierungen der Diagnosekriterien des RLS der IRLSSG von 2014. Vor der Revision von 2014 waren nur vier Kriterien notwendig. Das fünfte Kriterium war in den Diagnosekriterien von 2003 nicht enthalten.

## 2.4 Kognition bei SPG4 Studie

### Untersuchungsablauf

Die gesamte Testung dauerte ca. zwei Stunden pro Testperson, abhängig u. a. vom Umfang der Anamnese und der Bearbeitungszeit der iPad basierten CANTAB®-Testung. Die unterschiedlichen Studienelemente für den konkreten Ablauf mit ihrer jeweiligen Dauer sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Studie „Kognition bei SPG4“**

Reihenfolge	Studienelement	Dauer (ca.)
1.	Anamnese mit MoCA	30 Minuten
2.	CANTAB®	60 Minuten
3.	SPRS	20 Minuten
Gesamtdauer		110 Minuten

Ablauf der Studie „Kognition bei SPG4“ mit Zeitangaben

### **Medizinische Anamnese und demografische Daten**

Im Rahmen eines persönlichen Gesprächs wurden in dieser Subgruppe die gleichen Daten zur medizinischen Vorgeschichte, Medikamenten, aktuelle Beschwerden und Familienanamnese festgehalten sowie um eine Selbsteinschätzung zur Kognition erweitert.

### **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Das „Montreal Cognitive Assessment“ ist ein einseitiger Papiertest, bei dem in verschiedenen Kategorien bis zu 30 Punkte erreicht werden können. Es gibt einen zusätzlichen Punkt, wenn die Testperson zwölf oder weniger Schuljahre absolviert hat (Maximalpunktzahl dann 31 Punkte). Es wurde die deutsche Testversion 7.1 verwendet (siehe Anhang: MoCA-Test Version 7.1). In acht Kategorien werden folgende Domänen überprüft: visuelle Raumvorstellung/Exekutivfunktion, Benennen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung. Die visuelle Raumvorstellung wird getestet, indem die Testperson Zahlen und Buchstaben alternierend zeichnerisch miteinander verbinden, einen Würfel nachzeichnen und eine analoge Uhr mit einer vorgegebenen Uhrzeit malen muss. Die Testperson soll anschließend drei Bilder (Kamel, Löwe und Nashorn) benennen. Zur Gedächtnistestung muss sich die Testperson fünf vorgegebene Begriffe (Gesicht, Samt, Kirche, Tulpe und Rot) merken. Dazu werden alle Begriffe in gleicher Reihenfolge zweimalig vorgelesen. Eine Abfrage dieser Begriffe erfolgt verzögert im weiteren Verlauf des Tests, um die Erinnerungsfähigkeit zu prüfen.

Zwei Aufmerksamkeitsaufgaben folgen: Bei der ersten Aufgabe müssen kurze Zahlenfolgen (vorwärts: 2, 1, 8, 5, 4 und rückwärts: 7, 4, 2) wiederholt werden, sowie in einer vorgelesenen Buchstabenreihe ein bestimmter Buchstabe mit Handklopfen angezeigt werden. Die Sprachdomäne wird mit zwei exakten Satzwiederholungen überprüft.

Zusätzlich wird auch der Wortschatz geprüft, indem die Versuchsperson innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „F“ nennen soll (mit Einschränkungen keine Eigennamen, Zahlen, Worte mit demselben Wortklang oder zusammengesetzte Worte mit gleichem Wortstamm). Als Abstraktionsaufgabe soll die Testperson Überbegriffe für zwei genannte Begriffe finden. Zuletzt wird die Orientierung mit Abfrage des aktuellen Datums, Monats, Jahres, Wochentages, Ortes und der Stadt geprüft.

### **CANTAB®**

Die für die Kognitionstestung eingesetzte Software CANTAB® von Cambridge Cognition ist laut Herstellerangabe die meistvalidierte Software für kognitive Forschung (62, 75-78). Die in Tabelle 3: CANTAB® bei „Kognition bei SPG4“ spezifizierten Tests wurden, wenn nicht anders angegeben, in der Standardkonfiguration verwendet. Die Gesamtdauer betrug ca. 60 Minuten.

Die Testperson saß allein in ruhiger Umgebung an einen Tisch, auf dem das aufrechtstehende iPad (Leitz iPad-Ständer oder Hüllenständer) so platziert war, dass die Bedienung entspannt mit der dominanten Hand erfolgen konnte. Die Testsoftware CANTAB® führte den Teilnehmer selbstständig mit visuellen, akustischen und verbalen Kommandos durch den Test. Lediglich nach dem ersten Verbal Recognition Memory Test (VRM) muss der Versuchsleiter eine kurze Abfrage von Testinhalten durchführen.



**Tabelle 3: CANTAB® bei „Kognition bei SPG4“**

Reihenfolge	Testname	Testkürzel	Testvariante	Testdomäne	Dauer
1	Verbal Recognition Memory	VRM	Recommended Standard (immediate)	Gedächtnis	5 min
2	One Touch Stockings of Cambridge	OTS	Standard	Exekutivfunktion	10 min
3	Emotion Recognition Task	ERT	Long	Soziale & emotionale Kognition	6 -10min
4	Verbal Recognition Memory	VRM	Recommended Standard (delayed)	Gedächtnis	5 min
5	Delayed Match to Sampling	DMS	Recommended Standard	Gedächtnis	7 min
6	Multitasking Test	MTT	Standard	Exekutivfunktion	8 min
7	Spatial Working Memory	SWM	High Functioning	Gedächtnis	4 min
8	Rapid Visual Processing	RVP	3 Targets	Aufmerksamkeit & psychomotorische Geschwindigkeit	7min
9	Paired Association Learning	PAL	High Functioning	Gedächtnis	8min

Testreihenfolge, Bezeichnung, Abkürzungen, Varianten Testdomänen und Dauer der einzelnen Tests mit CANTAB®

Jeder Test beginnt mit einer aufgezeichneten vokalen Instruktion für die jeweilige Testdurchführung. Nachfolgend werden die durchgeführten Tests beschrieben:

**VRM - Verbal Recognition Memory Test**

Der VRM misst die Fähigkeit, verbale Informationen zu erkennen und nach einem kurzen Intervall zu reproduzieren. Dafür werden fronto-temporale Netzwerke und Teile des Hippocampus genutzt (62, 79). Dieser Test ist zweigeteilt:

- Initial werden der Versuchsperson Begriffe zum lauten Vorlesen angezeigt. Anschließend muss sie dem Versuchsleiter ohne Unterstützung innerhalb von 2 Minuten möglichst viele dieser Wörter wiedergeben. Diese werden dem Versuchsleiter auf dem Bildschirm zeitgleich angezeigt. Durch Antippen zählt die Software die Häufigkeit der genannten Wörter (auch Doppelungen). Es werden auch solche Wörter mitgezählt, welche die Versuchsperson nicht gesehen hatte.

- Der zweite Teil folgt nach dem ERT-Test. Es werden der Versuchsperson sukzessive unterschiedliche Wörter angezeigt, von denen einige bereits aus dem ersten Teil bekannt sind; weiterhin werden auch zusätzliche Distraktoren angezeigt. Die Versuchsperson muss sich bei jedem Wort entscheiden, ob sie dieses schon einmal im vorherigen Test gesehen hat.

### **OTS - One Touch Stockings of Cambridge Test**

Mithilfe dieses Tests wird die Exekutivfunktion der Versuchsperson untersucht, indem das räumliche Vorstellungsvermögen sowie das Arbeitsgedächtnis gefordert wird, abgeleitet vom „Tower of Hanoi“-Test (80). Bei dieser Aufgabe werden zwei Displays gezeigt, bei denen drei verschiedenfarbige Bälle in drei Säulen gestapelt sind. Ziel ist es, die Bälle auf dem zweiten Display in die Reihenfolge zu bringen, wie sie im ersten Display dargestellt sind und die Anzahl der dafür benötigten Züge anzugeben. Während des Tests wird die Anzahl der Züge erhöht, um das Schwierigkeitsniveau zu steigern.

### **ERT - Emotion Recognition Task Test**

Die Versuchsperson sollte sechs Grundemotionen erkennen und richtig zuordnen. Dafür musste sie konzentriert auf ein weißes Kreuz in der Mitte des Displays blicken. Ein Gesicht mit einer Grundemotion wurde für 200 Millisekunden angezeigt. Anschließend musste sie die erkannte Emotion einem der folgenden Begriffe zuordnen: Traurigkeit, Ekel, Angst, Überraschung, Freude und Ärger.

### **DMS - Delayed Matching to Sample Test**

Im DMS-Test wird die gleichzeitige visuelle Abgleichfähigkeit und das kurzzeitige visuelle Erkennungsvermögen für nicht verbalisierbare Muster geprüft (81), indem ein komplexes visuelles Muster kurz präsentiert wird. Im Display erscheinen mit einer Verzögerung von null, vier oder zwölf Sekunden repetitiv vier komplexe Muster, von denen ein Muster bereits zuvor angezeigt wurde. Es wird die Latenz gemessen, mit welcher die Versuchspersonen das richtige Muster markiert und wie oft sie diese richtig markiert hat.

### **MTT - Multitasking Test**

Im MTT wird getestet, ob die Versuchspersonen widersprüchliche Informationen verarbeiten kann. Dabei muss sie relevante Informationen erkennen und irrelevante ignorieren. Im Display wird ein Pfeil angezeigt, welcher entweder nach rechts oder links zeigt und entweder rechts oder links im Display positioniert ist. Je nach Aufgabe wird im oberen Bereich des Displays angezeigt, ob die Versuchspersonen die Richtung oder die Position des Pfeiles benennen soll. Im ersten Abschnitt wird nur die Richtung des Pfeiles getestet, im zweiten Abschnitt nur die Position des Pfeiles und im dritten Abschnitt ist die Abfrage zufällig. Gemessen werden Antwortlatenz und Fehlerhäufigkeit.

### **SWM - Spatial Working Memory Test**

Bei diesem Test wird das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis getestet. Dabei geht es um Exekutivfunktionen, Strategie und Erinnerungsfehler. Die Versuchspersonen beginnt mit einer Einführungsrunde, bevor die eigentliche Messung startet. Der Test beginnt damit, dass einige farbige Boxen im Bild angezeigt werden, welche jeweils eine Münze verdecken. Nacheinander muss die Versuchspersonen die Boxen aufdecken, um die Münze zu finden und diese anschließend in einer Leiste am Displayrand rechts abzulegen. Wird eine Münze hinter einer der Boxen entdeckt, kann sich dahinter keine Münze mehr befinden. Insgesamt müssen Münzen in der identischen Zahl der Boxen gefunden werden. Der Schwierigkeitsgrad wird gesteigert, indem mehrere Boxen angezeigt werden, wobei mit insgesamt zwölf angezeigten Boxen der höchste Schwierigkeitsgrad erreicht wird. Bei der Messung wird die Anzahl der Fehler (öffnen einer Box, die bereits leer war und erneutes Aufsuchen einer Box, in der bereits eine Münze gefunden wurde), Strategie und Latenz gemessen.

### **RVP - Rapid Visual Information Processing Test**

Im RVP-Test wird die schnelle visuelle Informationsverarbeitung getestet und damit untersucht, wie lange die Aufmerksamkeit aufrechterhalten werden kann. In der Mitte des Displays wird eine weiße Box angezeigt, in der fortlaufende Zahlen zwischen 1 und 9 erscheinen. Unter der Box befindet sich eine Taste. Neben der Box wird eine Zahlenfolge angezeigt (z. B. 3-5-7), die die Versuchspersonen bei den durchlaufenden Zahlen in der

Box erkennen muss. Wird eine Zahlenfolge erkannt, muss die Versuchspersonen dies durch Drücken der Taste bestätigen. Der Schwierigkeitsgrad wird dadurch erhöht, dass es bis zu 3 Zahlenfolgen gibt, auf die der Patient achten muss. Zu Beginn gibt es einige Einführungsrunden, bei denen die Zahlenfolgen zur Verdeutlichung des Tests farblich markiert sind. Mittels dieses Tests wird die Reaktionszeit, die Häufigkeit von Fehlern und die Genauigkeit gemessen.

### **PAL - Paired Associates Learning Test**

Mit dem PAL-Test wird das visuelle Gedächtnis und das Lernen von Neuem getestet. Je nach Schwierigkeitsgrad werden bis zu zwölf Boxen im Display angezeigt. Diese öffnen sich in einer zufälligen Reihenfolge und zeigen ein Muster an. Nachdem sich alle Boxen einmal geöffnet haben, werden die Muster nacheinander in der Mitte des Displays angezeigt. Bei jedem Muster müssen die Versuchspersonen die Box auswählen, hinter der das Muster zuvor angezeigt wurde. Macht die Versuchsperson einen Fehler, werden alle Boxen erneut nacheinander geöffnet, um an die Muster zu erinnern. Anschließend wird erneut getestet, ob die Versuchsperson sich an die Lokalisation der Muster erinnern kann. Es wird erfasst:

- Anzahl der Fehler
- Anzahl der Versuche, um alle Muster richtig zuzuordnen
- Anzahl der richtig zugeordneten Muster
- Anzahl der erfolgreich beendeten Runden

### **Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)**

Für alle SPG4-Patienten wurde die SPRS erhoben (Dauer: 15 Minuten)(82), um mit einer ordinalen Bewertungsskala die Erkrankungsschwere zu ermitteln. Die Skala setzt sich aus 13 Teilbereichen zusammen und jeder wird von 0 (normal) bis 4 (starke Ausprägung) mit jeweils definierten Zwischenschritten eingeschätzt. Es ergibt sich eine Maximalpunktzahl von 52 Punkten. Für die Messung wird eine abgemessene fünf Meter lange Strecke sowie eine Stoppuhr benötigt.

Folgende Items werden beurteilt: Mobilität (Gehstrecke ohne Pause, Gangqualität, maximale Geschwindigkeit, Treppensteigen, Aufstehen vom Stuhl), Spastik (Hüftadduktoren, Kniebeugung), Muskelschwäche (Hüftabduktoren, Dorsalflexion des Fußes), Kontrakturen der unteren Extremitäten, Schmerzen aufgrund von HSP und Blasen-/Mastdarmstörungen.

Je höher der Gesamtscore ist, desto stärker die Erkrankungsschwere. Selbst Patienten mit einem Vollbild einer spastischen Paraplegie erreichen den Höchstscore nicht, um eine Progression im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung beurteilen zu können (82).

## 2.5 Statistik

Für die deskriptive Statistik wurde IBM SPSS Statistics, Version 25 verwendet. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden in die Analyse einbezogen. Die Gauß-Verteilung der Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test bei  $3 < n < 3000$  getestet. Für die Basisstatistik wurden gaußverteilte Variablen mit einem zweiseitigen t-Test, nicht-gaußverteilte Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test und nominale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test getestet. Die primären Endpunkte waren signifikante Veränderungen im Gesamtergebnis der fünf Fragebögen zur Identifizierung relevanter nicht-motorischer Symptome in der SPG4. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen, der durch Bonferroni-Korrektur für multiple Tests entsprechend angepasst wurde. Korrelationen wurden nach Pearson berechnet. Alle nicht-motorischen Symptome, die anhand von standardisierten Skalen bewertet wurden, wurden mit der Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D, sowie mit dem Alter und krankheitsspezifischen Kenngrößen (Alter bei Beginn der Erkrankung, Krankheitsdauer und maximale Gehstrecke) korreliert (37).

## 2.6 Ethik

Für die beiden Studien liegt ein gültiges Ethikvotum der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen vor, die Studie „Nicht-motorische Symptome bei SPG4“ wurde am 18.12.2017 unter der Projektnummer 568/2017BO2 genehmigt und das Teilprojekt „Kognition bei SPG4“ am 09.05.2017 unter der Projektnummer 210/2017BO2.

## 3 Ergebnisse

---

Teile dieser Studie wurden bereits unter dem Titel „Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4)“ im Journal of Neurology (2020) vorab veröffentlicht. Im Rahmen dieser Arbeit wird aus diesem Grund nicht repetitiv auf diese Ergebnisse verwiesen. Übersetzte oder adaptierte Abbildungen aus der englischen Originalveröffentlichung sind explizit ausgewiesen.

### 3.1 Nicht-motorische Symptome bei SPG4

#### Demografie der Studienkohorte

Die demografischen Daten (Alter und Geschlechterverteilung) sowie Informationen zu Schul- und (Aus-)Bildungsjahren der 236 Teilnehmer finden sich in Tabelle 4. Es gab keine Gruppenunterschiede zwischen den SPG4-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf die erhobenen Parameter. Die Verteilung der Schul-, Berufs- und Studienabschlüsse geht aus

Tabelle 5 und Tabelle 6 hervor. In der Gruppe der SPG4-Patienten gab es acht Personen mit Migrationshintergrund und in der Kontrollgruppe 28 Personen ( $p = 0,0003$ ).

**Tabelle 4: Demografie der Teilnehmer der NMS-Studie**

	Alter in Jahren	Geschlecht		Gesamte Bil- dungsjahre in Jahren
		♂	♀	
<b>Mittelwert (SD)</b> [Spannweite] n=236	46,1 (10,7) [20-69]	118	118	15,3 (3,1) [0-27]
<b>SPG4</b> (n=118)	50,4 (9,4) [20-64]	59	59	14,7 (3,0) [0-23]
<b>Kontrollgruppe</b> (n=118)	47,8 (11,7) [31-69]	59	59	15,9 (3,2) [10-27]
<b>p-Wert &lt; 0.017 = signifikant</b>	0,010	1,000		

Demografische Daten – adaptiert und übersetzt nach “Table 1 Biographic parameters: non-motor symptoms in SPG4 study” {Rattay, 2020, Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4)} (Teilnehmer NMS-Studie)

Nicht normalverteilt: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre

SD = Standardabweichung,

**Tabelle 5: Schulabschlüsse der Teilnehmer der NMS-Studie**

		Kontrollgruppe		SPG4	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
<b>Schulabschluss</b>	Keinen Abschluss	0	0,0	1	0,8
	Hauptschule	20	16,9	26	22,0
	Realschule	34	28,8	47	39,8
	Fachabitur	16	13,6	12	10,2
	Abitur	48	40,7	32	27,1

Höchster Schulabschluss (Teilnehmer NMS-Studie)

**Tabelle 6: Berufs- oder Studienabschluss der Teilnehmer der NMS-Studie**

		Kontrollgruppe		SPG4	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
<b>Berufs- oder Studienabschluss</b>	Keinen Abschluss	4	3,4	9	7,6
	Berufsausbildung	53	44,9	65	55,1
	Fachschule	7	5,9	10	8,5
	Fachhochschule	17	14,4	19	16,1
	Hochschule	24	20,3	10	8,5
	Promotion	12	10,2	4	3,4
	Habilitation	1	0,8	1	0,8

Höchster Berufs- oder Studienabschluss (Teilnehmer NMS-Studie)

### Medizinische Selbstangaben

Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Durchschnitt aller Teilnehmer bei  $26,02 \frac{kg}{m^2}$  (SPG4  $25,9$  vs. Kontrollgruppe  $26,2 \frac{kg}{m^2}$ ;  $p = 0,513$ ).

Selbstberichtete Komorbiditäten waren bei SPG4-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich häufiger. Insbesondere Zittern, RLS, Funktionseinschränkungen der Hände/Arme und Katarakt sowie weitere Begleiterkrankungen wurden bei SPG4-Patienten häufiger angegeben als in der Kontrollgruppe. Es gab eine tendenzielle Häufung in der Eigenanamnese bei SPG4-Patienten von psychiatrischen Störungen (Ausnahme Depressionen), Sprachauffälligkeiten und Dysphagie. Diese unterschieden sich aber nicht signifikant. Übersicht und Details in Tabelle 7.

Selbstberichtete Merkfähigkeitsstörungen oder ausgeprägte Vergesslichkeit wurde bei 28 % der SPG4-Patienten deutlich häufiger berichtet als in der Kontrollgruppe (11 %). Die durchschnittliche Ausprägung der Merkfähigkeitsstörung oder Vergesslichkeit unterschieden sich nicht ( $p = 0,606$ ). 15 Teilnehmer aus beiden Gruppen konnten diese Frage nicht sicher beantworten. Regelmäßige Einnahme von Medikamenten gab es bei 68,6 % ( $n=81$ ) der SPG4-Patienten und bei 39,8 % ( $n=47$ ) der Kontrollgruppe. Die Polypharmazie trat häufiger bei SPG4-Patienten auf (Abbildung 1).

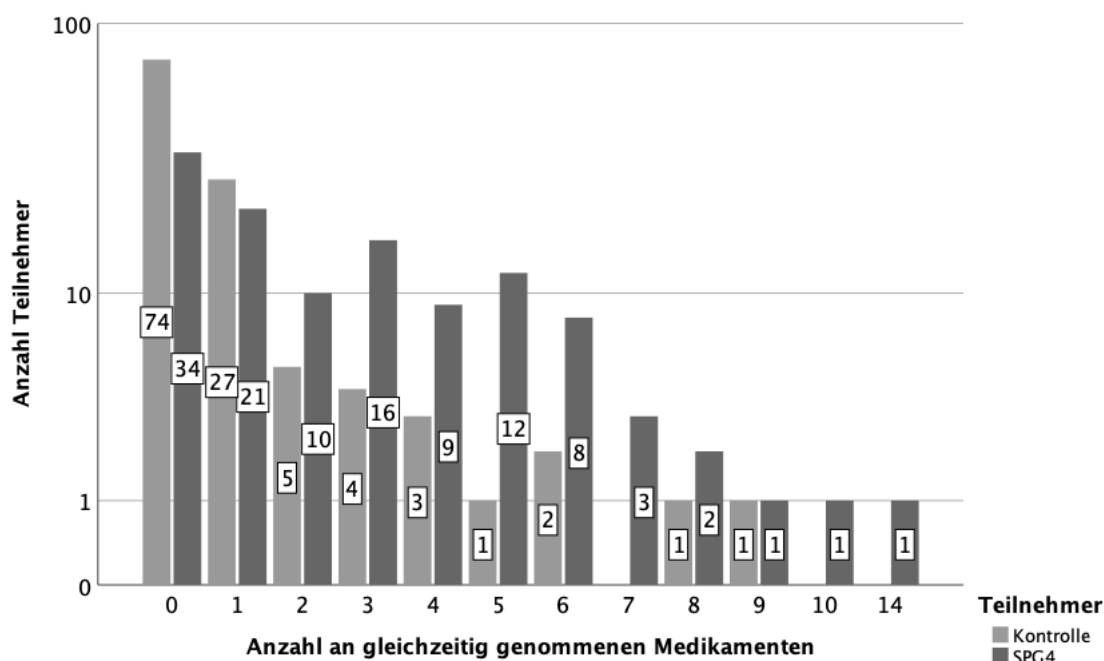


Tabelle 7: Begleiterkrankungen der Teilnehmer der NMS-Studie

	Alle Komorbiditäten	Zittern	RLS	Funktions-einschränkung Arme / Hände	Katarakt	Merkfähigkeit	Blasenprobleme (Drang/Inkontinenz/Entleerung/Einlagen)	Defäkationsprobleme (Drang/Inkontinenz/Entleerung/andere)	Gestörte Sexualfunktion	Dysästhesien	Psychiatrische Störungen (ohne Depression)	Sprach-auffälligkeiten	Dysphagie
<b>In Prozent (%) von allen Fällen (n=236)</b>	46,2	22,0	9,7	16,9	5,1	19,5	43,2 (29,2/21,2/ 16,9/21,2)	17,4 (2,1/6,8/ 7,2/1,3)	14,0	16,9	3,4	3,4	3,4
<b>SPG4 (n=118)</b>	60,2	40,7	18,6	29,7	7,6	28,0	78,0 (55,1/38,1/ 33,1/36,3)	31,4 (4,2/13,6/ 11,9/1,7)	23,7	32,2	5,1	5,9	6,8
<b>Kontrollen (n=118)</b>	32,2	3,4	0,8	4,2	2,5	11,0	8,5 (3,4/4,2/ 0,8/5,1)	3,4 (0/0/ 2,5/0,8)	4,2	1,7	1,7	0,8	0
<b>P=&lt; 0.00227</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,150	0,031	0,004

Begleiterkrankungen – adaptiert und übersetzt nach "Table 2 Self-reported medical history" (37) (Teilnehmer NMS-Studie)

Abbildung 1: Polypharmazie in der NMS-Studie



Polypharmazie in der NMS-Studie. Anzahl der Teilnehmer mit Polypharmazie bei 118 SPG4-Patienten (dunkelgrau) und 118 Teilnehmer der Kontrollgruppe (hellgrau). Medikamentengruppen wurden zusammengefasst. Das Maximum von 14 Medikamenten kann auch mehr als 14 einzelne Präparate umfassen. (Teilnehmer NMS-Studie)

Dabei wurde bei den SPG4-Patienten unterschieden, ob ein Medikament direkt gegen die HSP genommen wurde oder gegen eine Begleiterkrankung. Wirkstoffgruppen, die gegen die HSP genommen wurden, finden sich in Tabelle 8. Kein Patient erhielt Medikamente gegen eine gestörte Sexualfunktion, wie z. B. PDE5-Inhibitoren. Mit 43,2 % der SPG4-Patienten, wurden am häufigsten Medikamente mit antispastischen Wirkstoffen eingenommen (Tabelle 9). Zusätzlich wurde in 5,1 % der Fälle Magnesium und in 2,5 % 4-Aminopyridin eingenommen. (37)

**Tabelle 8: Häufigste Wirkstoffgruppen bei Teilnehmern der NMS-Studie**

<b>Wirkstoffgruppe</b>	<b>Einnahme durch SPG4-Patienten in % (n = 118)</b>
Antispastika	43,2
Blasenmodifizierende Medikamente	19,5
Antidepressiva	16,9
Analgetika	16,1
dopaminerge Medikation*	6,8
Antikonvulsiva	3,4
Antidementiva	1,7

Häufigste Wirkstoffgruppen bei SPG4-Patienten (Teilnehmer NMS-Studie)

\*(Agonisten + L-Dopa)

**Tabelle 9: Häufigste antispastische Präparate**

<b>Antispastische Präparate</b>	<b>Einnahme durch SPG4-Patienten in % (n = 118)</b>	
	<b>Aktuell</b>	<b>Bereits erhalten</b>
Baclofen	23,7	61,0
Tizanidin	4,2	22,0
Tolperison	12,8	28,0
Botulinumtoxin	10,2	21,1
Benzodiazepine	1,7	7,6
Cannabis	6,8	5,9

Häufigste antispastische Präparate bei SPG4-Patienten (Teilnehmer NMS-Studie)

Die 69 % SPG4-Patienten nahmen darüber hinaus Medikamente aus 33 verschiedenen Medikamentengruppen (oder Einzelmedikamente, die keiner Gruppe zugeordnet wurden) ein. Die einzige Medikamentengruppe welche von mehr als 10 % der SPG4-Patienten eingenommen wurden, waren mit 12,7 % Antihypertensiva. Darüber hinaus nahmen 16,9 % der SPG4-Patienten Vitamine.

Bei der Kontrollgruppe nahmen 40 % der Teilnehmer Medikamente ein. Insgesamt waren es Medikamente aus 29 verschiedenen Gruppen (oder Einzelmedikamente, die keiner Gruppe zugeordnet wurden). Kein Medikament wurde dabei von mehr als 10 % der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe eingenommen.

## Eigene Angaben zur SPG4-Erkrankung

**Tabelle 10: Medizinische Daten der SPG4-Patienten**

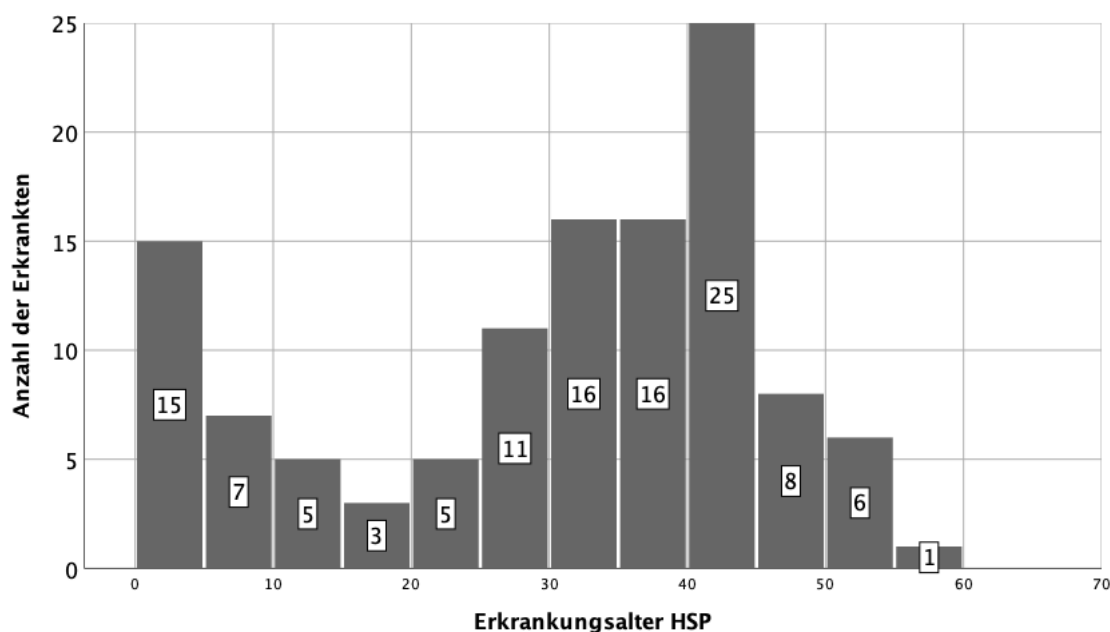
	Erkrankungs- alter in Jah- ren	Krank- heits-dauer in Jahren	Dauer von ers- ten Symptomen bis Diagnose in Jahren	Maximale Gehstrecke in Meter	Nutzung von Geh- hilfen (Mehrfach- nennung)
<b>Mittelwert (SD) [Spann- weite] n=118</b>	29,1 (15,7) [0-57]	21,3 (14,1) [1-61]	8,8 (11,3) [0-54]	1184,5 (2068,2) [0m- 12km]	36,4 % Keine 49,2 % Stöcke 25,4 % Rollator 39,8 % Rollstuhl

Medizinische Daten der SPG4 Patienten – Adaptiert und übersetzt nach “Table 1 Biographic parameters: non-motor symptoms in SPG4 study” (37) (Teilnehmer NMS-Studie)

Nicht normalverteilt: Erkrankungsalter, Krankheitsdauer, Dauer von ersten Symptomen, Maximale Gehstrecke

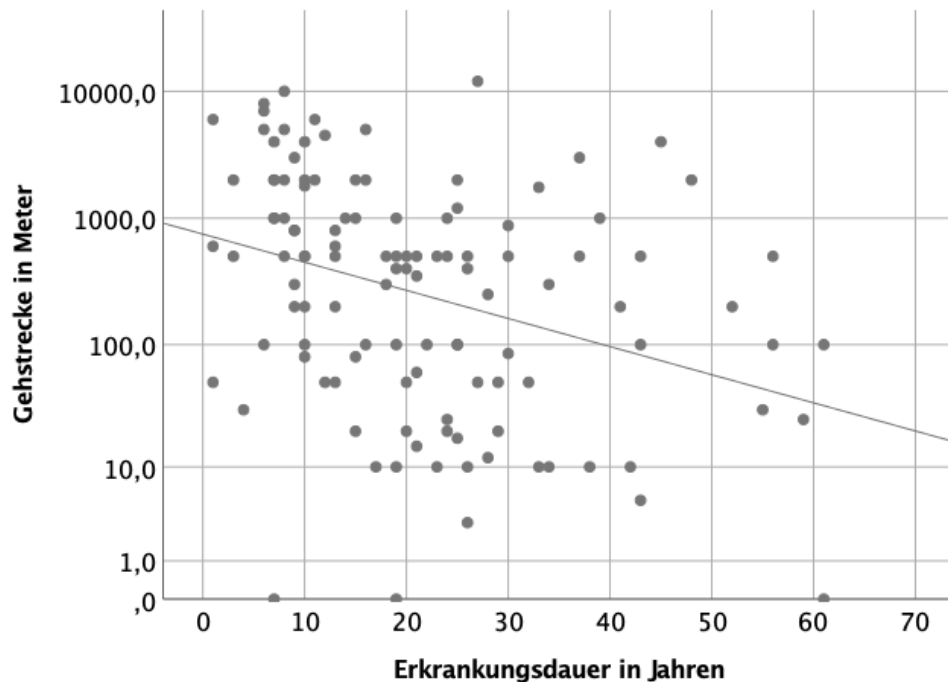
*SD = Standardabweichung,*

**Abbildung 2: Erkrankungsalter der SPG4-Patienten**



Erkrankungsalter der SPG4-Patienten. Dargestellt im Balkendiagramm mit fünf Jahres Gruppen bei 118 SPG4-Patienten. Zwei Erkrankungsgipfel; der ersten im Kindesalter, der zweite um das 40. Lebensjahr. (Teilnehmer NMS-Studie)

*HSP = Hereditäre Spinalparalyse*

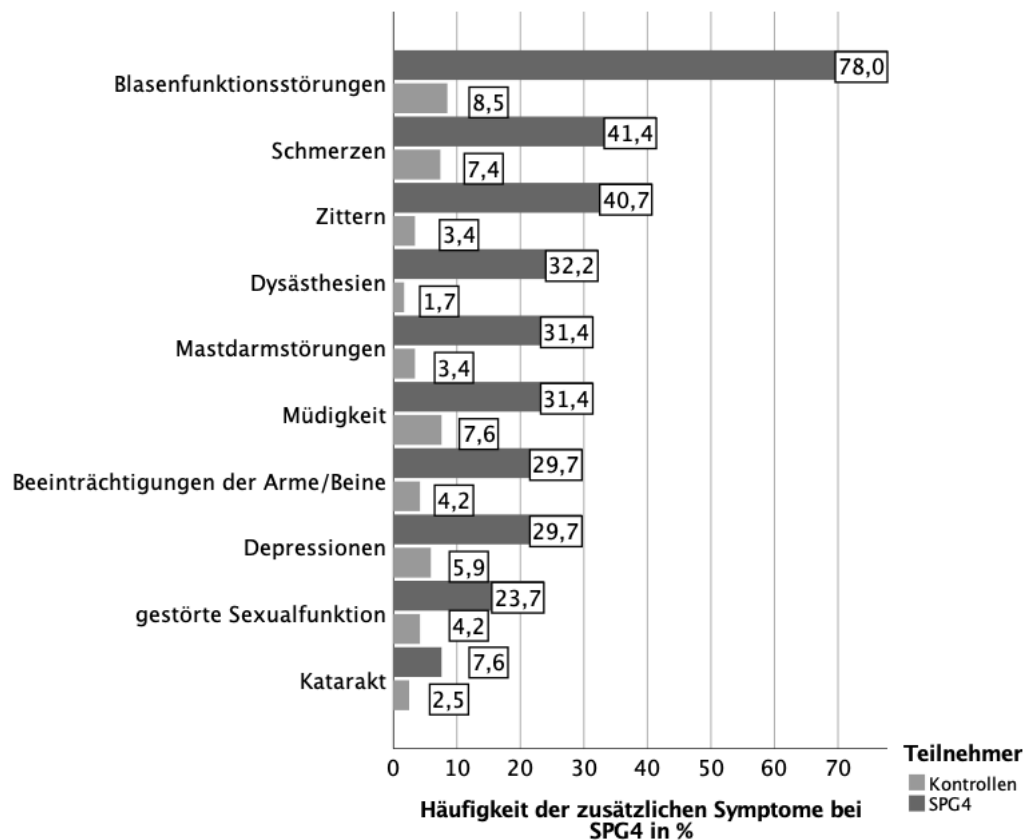
**Abbildung 3: Maximale Gehstrecke der SPG4-Patienten**

Maximale Gehstrecke der SPG4-Patienten. Logarithmischer Darstellung der maximalen Gehstrecke ohne Pause mit der Erkrankungsdauer der 118 SPG4-Patienten. Gehstrecke: Mittelwert 1185m, Spannweite 0m und 12000m. Erkrankungsdauer: Mittelwert 29,1 Jahre, Spannweite ein Jahr bis 61 Jahre. Gehstrecke korreliert negativ mit der Erkrankungsdauer ( $p = 0,000014$ ),  $R^2$  Linear = 0,115. Mit zunehmender Erkrankungsdauer reduziert sich die maximale Gehstrecke der SPG4-Patienten. (Teilnehmer NMS-Studie)

## Fragebögen

Die Häufigkeiten von nicht-motorischen Symptomen, welche anhand vier standardisierter Fragebögen einschließlich selbstberichteter Symptome bei SPG4-Patienten vorlagen, sind in Abbildung 4 dargestellt. Depressionen wurden mit dem Becks Depression Inventory (BDI-V). diagnostiziert, wenn  $\geq 35$  Punkte erreicht wurden. Die Schmerzstärke wurden mit dem Brief Pain Inventory (BPI) bewertet. Die Frage nach dem Auftreten von Schmerzen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung, in diesem Fall hereditäre spastische Paraplegie Typ 4 (SPG4) oder einer anderen Erkrankung bei der Kontrollgruppe. Die Fatigue wurde anhand der Modifizierten Fatigue Impact Scale (MFI20) mit Werten  $> 38$  Punkten diagnostiziert.

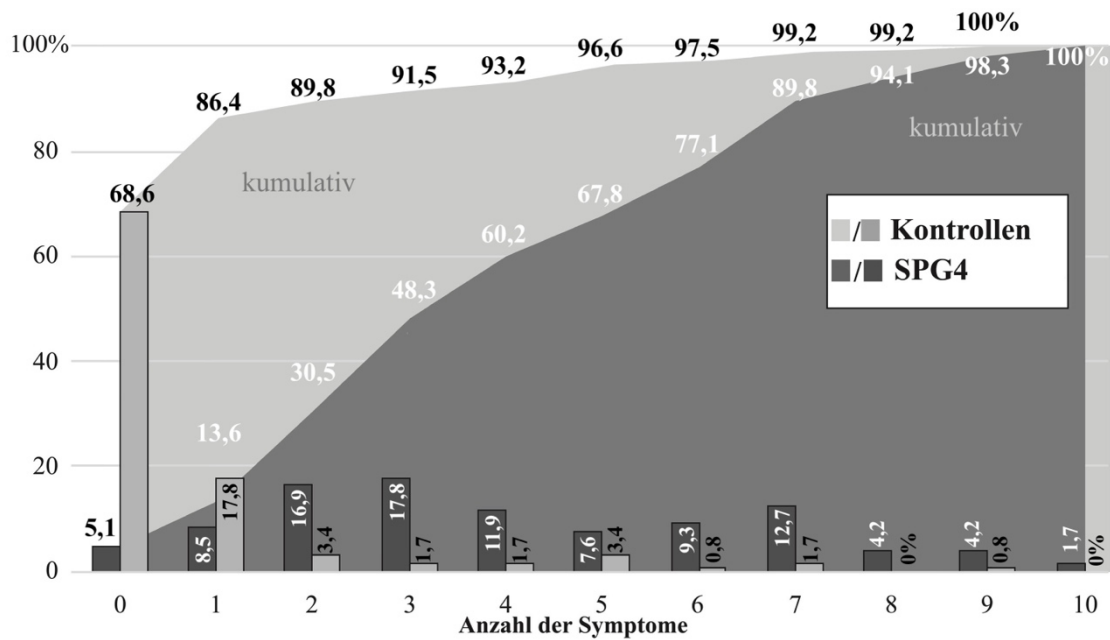
Abbildung 4: Häufigkeit von zusätzlichen Symptomen



Häufigkeit von zusätzlichen Symptomen. Dargestellt ist die Häufigkeit zusätzlicher Symptome, einschließlich nicht-motorischer Symptome bei 118 SPG4-Patienten (dunkelgrau) und 118 Teilnehmer der Kontrollgruppe (hellgrau). Alle weiteren Symptome sind über eine medizinische Eigenanamnese der Teilnehmer erhoben.– adaptiert und übersetzt nach “Frequency of additional symptoms in SPG4” (37) (Teilnehmer NMS-Studie)

Weder das aktuelle Alter ( $r_p = -0,032$ ;  $p = 0,730$ ), noch das Alter zum Erkrankungsbeginn ( $r_p = -0,073$ ,  $p = 0,431$ ) korrelierte mit der Anzahl der nicht-motorischen Symptome. Die kumulative Anzahl der nicht-motorischen Symptome und deren Frequenz ist in Abbildung 5 dargestellt. SPG4 Patienten waren deutlicher stärker mit Komorbiditäten belastet als Teilnehmer der Kontrollgruppe ( $U = 1497$ ,  $p < 0,001$ ). Die Anzahl der nicht-motorischen Symptome (inklusive anamnestischer Angaben zur Beeinträchtigung der Arme/Hände und "Zittern") korrelierte invers mit der Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D-Index ( $r_p = -0,643$ ;  $p < 0,001$ ). Es gab eine signifikante Korrelation von Geschlecht und Anzahl der nicht-motorischen Symptome, zugunsten der Frauen ( $r_s = 0,195$ ,  $p = 0,034$ ).

Abbildung 5: Krankheitsbelastung - Häufigkeit der zusätzlichen Symptome

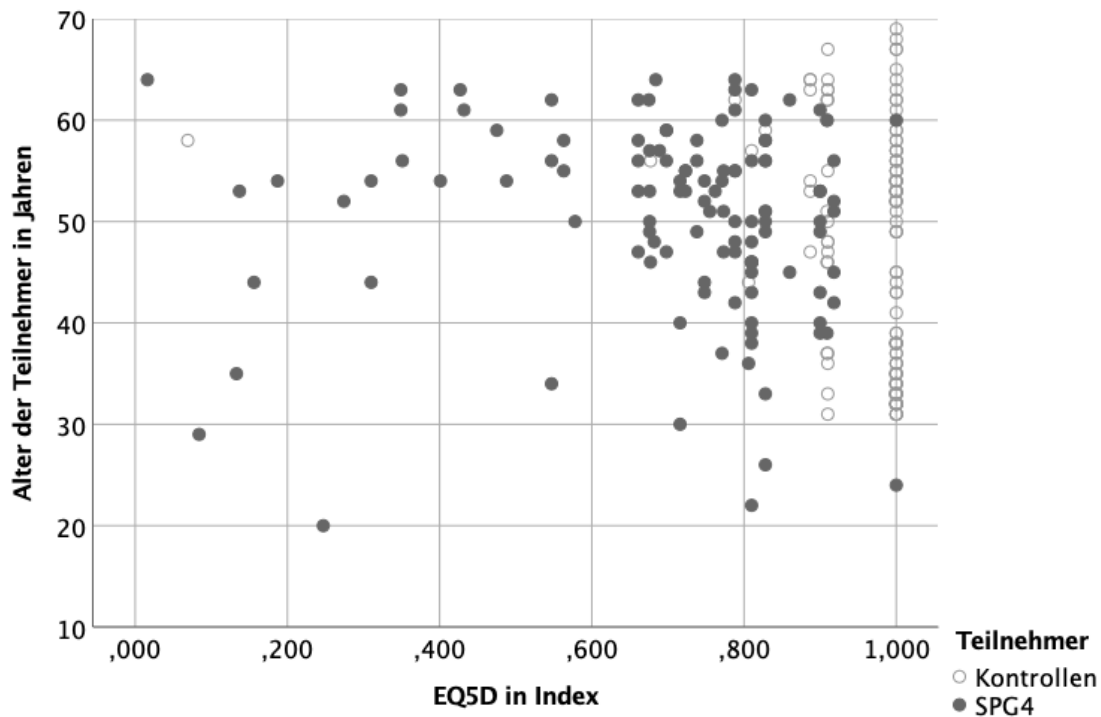


Krankheitsbelastung - Häufigkeit der zusätzlichen Symptome. Das Diagramm zeigt die Häufigkeit der zusätzlichen Symptome aus Abbildung 4 bei 118 Teilnehmer der Kontrollgruppe (hellgrau) und 118 SPG4-Patienten (dunkelgrau). Die Anzahl der Symptome von null bis zehn werden in dem Balkendiagramm dargestellt. Die Flächen unter den Kurven zeigen die Kumulation der Symptome an. Drei der Symptome wurden durch etablierte Fragebögen wie dem BDI-V, BPI, MFI20 erfasst. Sieben weitere Symptome wurden durch eine medizinische Eigenanamnese erhoben (subjektive Messungen), die in dieser Studie (vgl. „Self-reported medical history“ in(37)) als relevante nicht-motorische Symptome identifiziert wurden. – adaptiert und übersetzt nach “Diseases burden – frequency of additional symptoms” (37) (Teilnehmer NMS-Studie)

### EQ-5D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der SPG4-Patienten war im Vergleich zu der Kontrollgruppe reduziert (EQ-5D-Index: 0,70 vs. 0,96;  $p < 0,001$ ) (Abbildung 6). Der EQ-5D-Index korrelierte bei SPG4-Patienten mit der maximalen Gehstrecke ( $r_p = 0,311$ ;  $p = 0,001$ ) und umgekehrt mit dem MFI ( $r_p = -0,502$ ;  $p < 0,001$ ), der Schmerzstärke ( $r_p = -0,517$ ;  $p < 0,001$ ), funktionelle Einschränkungen durch Schmerzen ( $r_p = -0,459$ ;  $p < 0,001$ ) und dem BDI-V ( $r_p = -0,418$ ;  $p < 0,001$ ), aber nicht mit dem RLS-Score ( $r_p = -0,128$ ;  $p = 0,168$ ). (37)

Abbildung 6: Lebensqualität der Teilnehmer der NMS-Studie



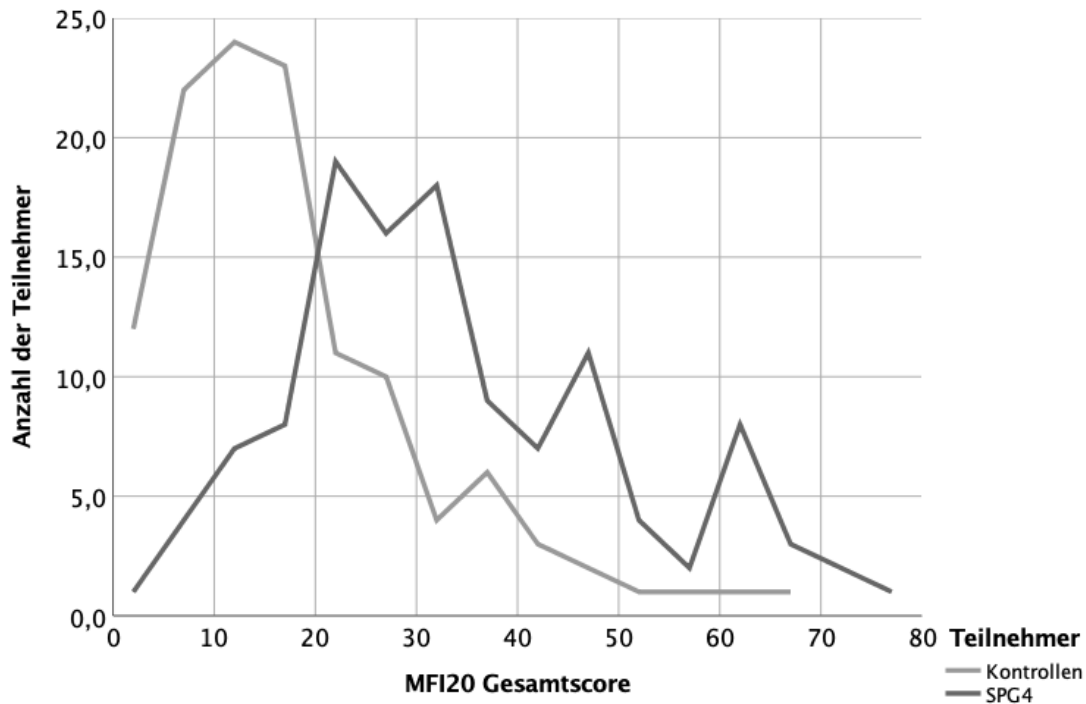
Lebensqualität der Teilnehmer der NMS-Studie. Die Lebensqualität der 118 Teilnehmer der Kontrollgruppe (hellgrau) und 118 SPG4-Patienten (dunkelgrau) gemessen mit dem European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Index, als Punkte dargestellt, mit Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Studie.  
*EQ5D European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Index*

### Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20 Deutsch)

Fatigue war bei SPG4-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt (MFI-Gesamtscore: 33,2 vs. 17,4;  $p < 0,001$ ) (Abbildung 7). Bei 37 SPG4-Patienten konnte eine Fatigue-Störung ( $> 38$  Punkte im MFI) im Vergleich zu neun Teilnehmer der Kontrollgruppe diagnostiziert werden. Bei SPG4-Patienten korrelierte der MFI-Gesamtscore invers mit der maximalen Gehstrecke ( $r_p = -0,288$ ;  $p = 0,002$ ). Es gab keine Korrelation mit dem Alter ( $r_p = 0,064$ ;  $p = 0,491$ ), Erkrankungsalter ( $r_p = 0,054$ ;  $p = 0,559$ ) oder der Krankheitsdauer ( $r_p = -0,018$ ;  $p = 0,848$ ).



Abbildung 7: Fatigue bei Teilnehmern der NMS-Studie



Die Abbildung zeigt die Ausprägung der Fatigue, gemessen mit dem Multidimensional Fatigue Inventory 20 bei 118 Teilnehmer der Kontrollgruppe (hellgrau) und 118 SPG4-Patienten (dunkelgrau). Der Cutoff für die Diagnose einer Fatigue liegt > 38 Punkte

### Brief Pain Inventory (BPI)

Die Schmerzstärke (2,0 vs. 0,62;  $p < 0,001$ ) sowie die Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schmerz (2,5 vs. -0,02;  $p < 0,001$ ) beider BPI-Kategorien, war bei SPG4-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht. Bei SPG4-Patienten korrelierte die Schmerzintensität mit der Schmerzmedikation ( $r_p = 0,456$ ;  $p < 0,001$ ), der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten ( $r_p = 0,814$ ;  $p < 0,001$ ), umgekehrt mit der Krankheitsdauer ( $r_p = -0,211$ ;  $p = 0,022$ ) und der maximalen Gehstrecke ( $r_p = -0,270$ ;  $p = 0,003$ ). Keine Korrelation wurde für das Alter ( $r_p = -0,045$ ;  $p = 0,628$ ) oder das Erkrankungsalter ( $r_p = 0,163$ ;  $p = 0,078$ ) gefunden.

### Brief Depression Inventory (BDI-V)

Depressionen wurden bei SPG4-Patienten ( $n = 37$ , 31,3 %) häufiger als bei der Kontrollgruppe ( $n = 7$ , 5,9 %) erfasst, wie durch den BDI-V ( $\geq 35$  Punkte) mit einem mittleren BDI-V-Score von 26,6 bei SPG4-Patienten vs. 14,3 bei der Kontrollgruppe deutlich wird

( $p < 0,001$ ). In den eigenen Angaben zu medizinischen Informationen war die Depression als Begleiterkrankung bei SPG4-Patienten ebenfalls häufiger als bei der Kontrollgruppe (24,6 vs. 3,4 %;  $p < 0,001$ ). 20 Patienten nahmen Antidepressiva ein, darunter acht Patienten mit einem BDI  $< 34$  Punkten. 29 SPG4-Patienten gaben Depression als Diagnose an, von denen 15 ein Antidepressivum einnahmen und insgesamt 17 Patienten eine Psychotherapie erhielten. 24 der 29 depressiven Patienten hatten laut eigenen Angaben einen BDI-Wert  $\geq 35$  Punkte und erfüllten damit die Kriterien einer depressiven Episode. Von allen 37 SPG4-Patienten mit einem BDI-Score  $\geq 35$  Punkten (manifeste depressive Episode) erhielten nur 54 % eine Form der Therapie: antidepressive Behandlung ( $n = 6$ ), Psychotherapie ( $n = 8$ ) oder eine Kombination aus beidem ( $n = 6$ ). Es wurden keine Korrelationen für den BDI-V-Gesamtscore mit der maximalen Gehstrecke ( $r_p = -0,138$ ;  $p = 0,138$ ), dem Alter ( $r_p = -0,120$ ;  $p = 0,195$ ), dem Erkrankungsalter ( $r_p = -0,045$ ;  $p = 0,629$ ), der Krankheitsdauer ( $r_p = -0,030$ ;  $p = 0,746$ ) oder dem Geschlecht ( $r_p = -0,174$ ,  $p = 0,060$ ) gefunden. Geschlecht und BDI-V  $\geq 35$  Punkte waren nicht signifikant assoziiert.

### **Restless-Legs-Syndrom**

In den ursprünglich genutzten IRLSSG-Diagnosekriterien für RLS von 2003 wären vier Teilnehmer der Kontrollgruppe und 20 SPG4-Patienten positiv gewesen, durch die vier Einzelfragen. Bei der Revision 2014 wurde ein fünftes Kriterium eingeführt, dass eine konkurrierende Erkrankung wie z. B. eine Myelopathie, welche bei der SPG4 vorliegt, ausschließen muss. Bei der Verwendung dieser aktualisierten IRLSSG-Diagnosekriterien gibt es einen signifikanten Unterschied im Vorhandensein eines RLS zu Ungunsten der Kontrollgruppe. Nach der Revision erfüllte kein SPG4-Patient die fünf Diagnosekriterien, im Vergleich zu vier Personen in der Kontrollgruppe. SPG4-Patienten hatten einen signifikant niedrigeren Gesamtscore als die Kontrollgruppe (1,05 vs. 1,14 Punkte;  $p < 0,001$ ).

Es wurde zudem überprüft, ob die Teilnehmer ein RLS sicher als solches erkennen könnten (Unterscheidung spastischer Klonus von einem RLS). 45,8 % der SPG4-Patienten gaben an den Unterschied zu kennen, lediglich 34,7 % konnten diesen Unterschied in einer zusätzlichen Frage erkennen. Im Anschluss wurden die jeweiligen Definitionen vorgestellt, nach Vorlage der jeweiligen Definitionen gaben nur 26,3 % der Teilnehmer an, den Unterschied gekannt zu haben.

### **Spastischer Klonus**

Insgesamt trat ein spastischer Klonus bei 33 SPG4-Patienten (= 28 %) auf und hatte bei der Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens eine deutliche zeitliche Häufung (n = 30) in der zweiten Tageshälfte: 6,8 % gaben einen Klonus vor dem Aufstehen an, 3,4 % morgens, 4,2 % mittags, 11,9 % abends, 6,8 % vor dem Schlafengehen, 11 % beim Versuch einzuschlafen und 6,8 % während des Schlafens (Mehrfachnennungen waren möglich).

## **3.2 Kognition bei SPG4**

### **Demografie der Studienkohorte**

Für die Kognitionsstudie wurden je 26 SPG4-Patienten und gesunde Teilnehmer einer Kontrollgruppe eingeschlossen. In beiden Gruppen gab es elf männliche und 15 weiblich Versuchspersonen. Es gab keine relevanten Gruppenunterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter, Gesamtzahl der Schul- und Ausbildungsjahre oder auf das Gesamtergebnis des MoCA-Scores. Die biografischen Informationen zu den Versuchspersonen lassen sich der Tabelle 11 entnehmen.

**Tabelle 11: Biografische Daten der Teilnehmer der Kognitions-Testung**

	Alter in Jahren	Geschlecht		Gesamte Bil- dungsjahre in Jahren
		♂	♀	
<b>Mittelwert (SD) [Spannweite]</b>	51,9 (9,9) [27-68]	22	30	15,0 (2,7) [8-21]
<b>SPG4 (n = 26)</b>	50,6 (9,5) [29-67]	11	15	14,7 (2,6) [12- 20]
<b>Kontrollgruppe (n = 26)</b>	53,2 (10,4) [27-68]	11	15	15,2 (2,9) [8-21]
<b>p-Wert &lt; 0.0083 = signifikant</b>	0,340	1,0		0,347

Biografische Daten – adaptiert und übersetzt nach „Supplementary Table 1“ (37) (Subgruppe Kognitions-Testung)

Nicht normalverteilt: Geschlecht, Bildungsjahre

SD = Standardabweichung,

Die Verteilung der Schulabschlüsse geht aus Tabelle 12, die der Berufs- und Studienabschlüsse aus Tabelle 13 hervor.

**Tabelle 12: Schulabschlüsse der Subgruppe bei Kognition**

		Kontrollgruppe		SPG4	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
<b>Schulabschluss</b>	Hauptschule / Volksschule	3	11,5	5	19,2
	Realschule	10	38,5	12	46,2
	Fachabitur	5	19,2	2	7,7
	Abitur	8	30,8	7	26,9

Höchster Schulabschluss (Subgruppe Kognitions-Testung)

**Tabelle 13: Berufs- oder Studienabschlüsse der Subgruppe bei Kognition**

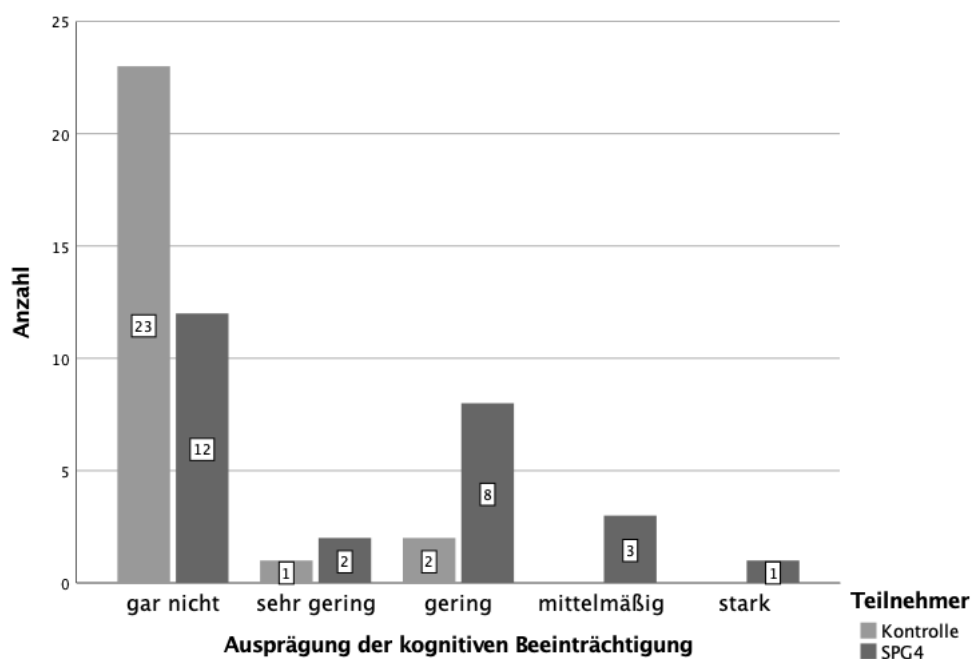
		Kontrollgruppe		SPG4	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
<b>Berufs- oder Stu- dienabschluss</b>	Keinen Abschluss	1	3,8	0	0,0
	Berufsausbildung	10	38,5	15	57,7
	Fachschule	3	11,5	4	15,4
	Fachhochschule	6	23,1	2	7,7
	Hochschule	6	23,1	5	19,2

Höchster Berufs- oder Studienabschluss (Subgruppe Kognitions-Testung)

## Eigene Angaben zu medizinischen Informationen

Bei der Selbsteinschätzung zu kognitiven Einschränkungen gaben elf Teilnehmer an, eine kognitive Einschränkung zu haben (SPG4-Patienten 30,8 (n = 8) vs. Kontrollgruppe 11,5 % (n = 3)) und sieben Teilnehmer (23,1 (n = 6) vs. 3,8 % (n = 1)) vielleicht eine zu haben. Die Angaben wurden in den verschiedenen Ausprägungsstufen angegeben (Abbildung 8). Dabei wurde die Möglichkeit „sehr stark“ von keinem der Teilnehmer gewählt. Daraus ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit einer verstärkten Eigenwahrnehmung von kognitiven Schwierigkeiten bei den SPG4-Patienten (p = 0,003).

**Abbildung 8: Kognitive Beeinträchtigung bei Teilnehmern der Kognitionsstudie**



Kognitive Beeinträchtigung bei Teilnehmern der Kognitionsstudie. Anamnestic Häufigkeit der kognitiven Beeinträchtigungen in verschiedenen Ausprägungen bei 26 Teilnehmern der Kontrollgruppe (hellgrau) und 26 SPG4-Patienten (dunkelgrau). Vor der Auswahlmöglichkeit „gar nicht“ bis „sehr stark“ musste eine Selektionsfrage zu kognitiven Beeinträchtigungen positiv beantwortet werden. (Subgruppe Kognitions-Testung)

Die Familienanamnese ergab, dass zwölf Teilnehmer Angehörige mit kognitiven Einschränkungen hatten. Davon waren zehn Angehörige von SPG4 Patienten (= 38,5 % aller SPG4-Patienten) und zwei der Kontrollgruppe (7,7 %) betroffen, ein signifikanter Gruppenunterschied (p = 0,0001). Es handelte sich bei den kognitiven Problemen aber nicht ausschließlich um dementielle Probleme. Bei den SPG4-Patienten waren häufiger

Angehörige 1. Grades betroffen und es waren viermal so viele ( $n = 8$  vs. 2) von einer Demenz betroffen als bei der Kontrollgruppe.

## MoCA

Es gab im MoCA-Test einen Gruppenunterschied ( $p = 0.042$ ) welcher jedoch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen keinen Bestand hatte. Die genauen Werte pro Gruppe zeigt Tabelle 14. Die einzelnen Unterkategorien des MoCA-Testes werden detailliert in Tabelle 14 aufgeschlüsselt. Die MoCA-Scores korrelierten nicht mit dem SPRS-Gesamtscore ( $r_p = -0,048$ ;  $p = 0,814$ ) als Maß für den Schweregrad der Erkrankung, dem Alter ( $r_p = 0,149$ ;  $p = 0,467$ ), der Krankheitsdauer ( $r_p = -0,125$ ;  $p = 0,544$ ) und den Gesamtausbildungsjahren als Maß für den Bildungsgrad (37).

**Tabelle 14: MoCA-Test bei Kognition**

	Kontrolle			SPG4		
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum
<b>Visuelle Raumvorstellung / Exekutivfunktion</b>	4,69	3	5	4,46	3	5
<b>Benennen</b>	3,00	3	3	2,81	1	3
<b>Aufmerksamkeit</b>	5,62	3	6	5,46	3	6
<b>Sprache</b>	2,27	1	3	2,00	0	3
<b>Abstraktion</b>	1,73	0	2	1,65	1	2
<b>Erinnerung</b>	3,42	0	5	2,88	0	5
<b>Orientierung</b>	6,00	6	6	6,00	6	6
<b>Gesamtpunktzahl</b>	26,81	21	30	25,54	21	30

Teilergebnisse der MoCA-Testung (Subgruppe Kognitions-Testung)

## CANTAB®

Die gesamte Bearbeitungszeit des CANTAB®-Testes wurde erfasst. Im Durchschnitt benötigten die SPG4-Patienten 82,6 (1,49; 71,8-98,4) Minuten und die Teilnehmer der Kontrollgruppe 84,1 (3,41; 67,8-140,8) Minuten für die Testung (Standardabweichung; Spannweite).

Im Verbal Recognition Memory Test (VRM) gab es sowohl in der freien Wiedergabe der zuvor gehörten Wörter ( $p = 0,019$ ), als auch in der verzögerten Wiederholung ( $p = 0,176$ ) keine Gruppenunterschiede zwischen SPG4-Patienten und der Kontrollgruppe (Details siehe Tabelle 15). Im One Touch Stockings of Cambridge Test (OTS) gab es keinen Unterschied in der durchschnittlichen Verzögerungszeit ( $p = 0,783$ ) oder der Anzahl der gelösten Aufgaben ( $p = 0,399$ ) zwischen den SPG4-Patienten und der Kontrollgruppe (Details siehe Tabelle 15). Bei dem Emotion Recognition Task Test (ERT) war bei der durchschnittlichen Reaktionszeit ( $p = 0,465$ ) und totalen Trefferquote im Durchschnitt ( $p = 0,051$ ) kein Unterschied zwischen SPG4-Patienten und der Kontrollgruppe festzustellen. Die Trefferquoten für die einzelnen Emotionen wurden ebenfalls ausgewertet (Details siehe Tabelle 15). Auch im Delayed Matching to Sample Test (DMS) traten bei den Versuchspersonen keine Unterschiede zum Vorschein beim Wiedererkennen von Mustern ( $p = 0,149$ ) über die verschiedenen gemittelten Latenzzeiten (Details siehe Tabelle 16). Die durchschnittliche Antwortlatenz ( $p = 0,706$ ) im Multitasking Test (MTT) und Fehlerquote ( $p = 0,732$ ) der Versuchspersonen ergab keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen (Details siehe Tabelle 16). Im Spatial Working Memory Test (SWM) unterschieden sich die Fehleranzahl ( $p = 0,337$ ) und der durchschnittliche Strategiewert ( $p = 0,470$ ) bei keinen Versuchspersonen (Details siehe Tabelle 17). Die Latenz der Vergleichsgruppen ( $p = 0,854$ ) im Rapid Visual Information Processing Test (RVP) ergab keinen Unterschied (Details siehe Tabelle 17). Im Paired Associates Learning Test (PAL) war die durchschnittliche Anzahl der Versuche für das erste Muster 4,3 ( $p = 0,803$ ). Insgesamt benötigten die Versuchspersonen durchschnittlich 2,9 Versuche pro Muster ( $p = 0,227$ ) und machten dabei im Mittel 16,9 Fehler ( $p = 0,171$ ) bei diesem Test. Es konnten zwischen den SPG4-Patienten und der Kontrollgruppe im PAL keine Unterschiede gemessen werden (Details siehe Tabelle 17).

### **Spastic Paraplegia Scale**

Bei der SPRS hatten die SPG4-Patienten einen durchschnittlichen Wert von 23,54 (9,3) [8-43] Punkten.

Tabelle 15: CANTAB®-Ergebnisse für VRM, OTS und ERT der Kognitionstestung

	Verbal Recognition Memory (VRM)		One Touch Stockings of Cambridge (OTS)		Emotion Recognition Task (ERT) – Langversion					
	Verzögerte Wiederholung insgesamt richtig	Freie Wiedergabe gehörter Wörter	Durchschnittliche Verzögerungszeit	Anzahl gelöster Aufgaben	Trefferquote Zorn	Trefferquote Ekel	Trefferquote Angst	Trefferquote Freude	Trefferquote Trauer	Trefferquote Überraschung
<b>Durchschnitt (SD)</b> [Spannweite]	28,4 (3,5) [21-35]	4,6 (2,2) [0-12]	14031 (6787) [5571-38585]	11,4 (2,2) [6-15]	0,22 (0,14) [0-0,58]	0,30 (0,19) [0-0,74]	0,22 (0,16) [0,01-0,73]	0,58 (0,18) [0,10-0,87]	0,30 (0,17) [0,01-0,67]	0,36 (0,17) [0,02-0,75]
<b>SPG4-Patienten</b> (n = 26)	28,04 (3,8) [21-35]	3,88 (1,7) [0-6]	13294 (6968) [5571-29437]	11,1 (1,9) [7-14]	0,19 (0,14) [0-0,58]	0,27 (0,20) [0-0,74]	0,18 (0,13) [0,01-0,51]	0,54 (0,19) [0,1-0,77]	0,28 (0,18) [0,01-0,62]	0,31 (0,17) [0,02-0,62]
<b>Kontrollen</b> (n = 26)	29,4 (3,2) [23-34]	5,32 (2,4) [2-12]	13768 (6729) [7269-38585]	11,6 (2,5) [6-15]	0,26 (0,14) [0,01-0,51]	0,33 (0,18) [0,05-0,67]	0,26 (0,17) [0,01-0,73]	0,62 (0,17) [0,10-0,87]	0,31 (0,16) [0,08-0,67]	0,41 (0,16) [0,07-0,75]
<b>p &lt; 0,0016</b>	0,176	0,019	0,783	0,399	0,063	0,232	0,048	0,128	0,556	0,051

Verbal Recognition Memory, One Touch Stockings of Cambridge und Emotion Recognition Task – adaptiert und übersetzt nach „Supplementary Table 2.1“ und „Supplementary Table 2.2 (37) (Subgruppe Kognitions-Testung)

Nicht normalverteilt: Anzahl gelöster Aufgaben, Trefferquote Zorn

SD Standardabweichung



Tabelle 16: CANTAB®-Ergebnisse für DMS und MTT der Kognitionstestung

	Delayed Matching to Sample (DMS)				Multitasking Test (MTT)			
	% Richtige nach 0 Sek. Latenz	% Richtige nach 4 Sek. Latenz	% Richtige nach 12 Sek. Latenz	% Richtige (gesamt)	Durchschnittliche Inkongruenz	Durchschnittliche Reaktionslatenz	Durchschnittlicher Multitasking-Aufwand	Insgesamt inkorrekt
<b>Durchschnitt (SD)</b> [Spannweite]	86,9 (15,8) [40-100]	85,8 (15,0) [40-100]	80,0 (18,2) [40-100]	84,2 (11,1) [60-100]	100,7 (57,4) [-8-253]	719,1 (121,5) [483,5-1110,5]	312,9 (128,7) [48-560]	5,5 (8,0) [0-39]
<b>SPG4-Patienten</b> (n = 26)	84,6 (14,2) [60-100]	82,3 (16,3) [40-100]	79,2 (17,4) [40-100]	82,0 (9,7) [67-100]	90,6 (64,0) [-8-254,5]	727,6 (141,3) [518,5-1110,5]	319,8 (135,4) [48-560]	6,0 (9,4) [0-39]
<b>Kontrollen</b> (n = 26)	89,2 (17,2) [40-100]	89,2 (12,9) [60-100]	80,8 (19,2) [40-100]	86,5 (12,1) [60-100]	110,5 (49,6) [41-214]	710,8 (101,0) [483,5-889,0]	306,2 (124,2) [71-496]	5,0 (6,5) [0-25]
<b>p &lt; 0,0016</b>	0,296	0,114	0,763	0,149	0,219	0,706	0,711	0,732

Delayed Matching to Sample und Multitasking Test – adaptiert und übersetzt nach „Supplementary Table 2.3“(37) (Subgruppe Kognitions-Testung)

Nicht normalverteilt: % Richtige nach 4 Sek. Latenz, durchschnittliche Reaktionslatenz, Insgesamt inkorrekt

SD Standardabweichung

Tabelle 17: CANTAB®-Ergebnisse für SWM, RVP und PAL der Kognitionstestung

	Spatial Working Memory (SWM) – high functioning		Rapid Visual Information Processing (RVP) (three targets)		Paired Association Learning (PAL) – high functioning			
	Fehleranzahl	Strategie	A? zu A? (A-Prime)	Mittlere Reaktionslatenz	Irrtumswahrscheinlichkeit	Gedächtnisleistung erster Versuch	Versuche insgesamt	Fehler insgesamt
<b>Durchschnitt (SD)</b> [Spannweite]	25,5 (9,4) [0-43]	6,5 (2,7) [1-10]	0,90 (0,06) [0,77-1,00]	519,03 (98,62) [381,5-930,0]	0,02 (0,04) [0-0,23]	4,3 (2,7) [0-11]	2,9 (0,4) [2-3]	16,9 (9,1) [1-34]
<b>SPG4-Patienten</b> (n = 26)	26,8 (8,2) [5-37]	6,8 (2,4) [1-10]	0,89 (0,06) [0,79-1,00]	521,6 (115,5) [381,5-930,0]	0,02 (0,03) [0-0,12]	4,2 (2,8) [60-100]	2,9 (0,3) [2-3]	18,7 (9,7) [1-34]
<b>Kontrollen</b> (n = 26)	24,2 (10,5) [0-43]	6,2 (2,9) [1-10]	0,92 (0,05) [0,77-0,98]	516,4 (79,7) [413,0-735,0]	0,02 (0,05) [0-0,23]	4,4 (2,7) [0-10]	2,8 (0,4) [2-3]	15,2 (8,1) [2-31]
<b>p &lt; 0,0016</b>	0,337	0,470	0,077	0,854	0,439	0,803	0,227	0,171

Spatial Working Memory, Rapid Visual Information Processing und Paired Association Learning – adaptiert und übersetzt nach “Supplementary Table 2.1” und “Supplementary Table 2.3” (37) (Subgruppe Kognitions-Testung)

Nicht normalverteilt: Versuche insgesamt

SD Standardabweichung

## 4 Diskussion

---

Ziel dieser Dissertation und der publizierten Studie (Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4). *J Neurol.* 2020(37)) war es, die Häufigkeit nicht-motorischer Symptome wie Kognition, Fatigue, Depressionen, Schmerzen und Restless-Legs-Syndrom bei SPG4, einer seltenen Erkrankung des ersten Motoneurons, zu erforschen. Dafür wurden im Rahmen einer großen Studie und einer kleineren Substudie zahlreiche demografische und medizinische Informationen zusätzlich zu standardisierten Fragebögen in einer Kohorte von SPG4-Patienten erhoben und diese mit einer gesunden alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe verglichen. Systematische Studien in einem HSP-Genotyp gab es in einem solchen Umfang zuvor nicht. Eine kleinere Kohorte zu diesem Themenkomplex der nicht-motorischen Symptome war 2016 durch eine brasilianische Arbeitsgruppe veröffentlicht worden(23).

Eine HSP mit pathogener Mutation im *SPAST*-Gen (SPG4) wird in der Regel als reine Form einer hereditären spastische Spinalparalyse (HSP) nach Harding (83) angesehen. Eine große Querschnittsstudie mit 842 SPG4-Patienten bestätigte dies vor wenigen Jahren (11). Dabei wurden jedoch nicht-motorische Symptome nicht systematisch untersucht. Durch die Verwendung etablierter Scores konnte nun festgestellt werden, dass nicht-motorische Symptome bei knapp 63% der Patienten vorhanden sind. Mehr als 15 % der Patienten berichten über Probleme bei mehr als zwei der untersuchten nicht-motorischen Symptomen.

Bei einer weniger strikten Definition im Vergleich zu Hardings Definition der reinen HSP unter Verwendung der zehn identifizierten relevanten Symptome (einschließlich Harn-drang, wie von Harding (83) bereits erwähnt), ergab die Auswertung der Krankheitsbelastung zusätzliche Symptome bei 94,9 % der SPG4-Patienten im Vergleich zu 33,1 % der Kontrollpersonen (Abbildung 5). Es zeigte sich auch, dass etwa 90 % der Patienten unter mindestens sieben zusätzlichen Symptomen (Hauptsymptom: die progressive spastische Paraparese mit Gangstörung) und etwa 60 % unter vier zusätzlichen Symptomen leiden (Abbildung 4). Die Erkrankungsgipfel waren vergleichbar mit anderen Studien sowohl im ersten als auch im vierten Lebensjahrzent (11, 17). Je länger die SPG4-Patienten

erkrankt waren, desto kürzer war die noch leistbare Gehstrecke ohne Pause, was den fortschreitenden Prozess der Erkrankung widerspiegelt.

Anhand einer systematischen Selbstauskunft der Patienten wurde festgestellt, dass eine beträchtliche Anzahl nicht-motorischer Symptome bei SPG4-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant häufiger auftrat. SPG4-Patienten berichteten mit einer Prävalenz von ca. 6 % über Sprachauffälligkeiten und mit fast 13 % über Schluckstörungen, die von Logopäden behandelt werden könnten, um eine Verbesserung zu erreichen. Überdies zeigt die vorliegende Studie, dass ein Katarakt nicht nur bei SPG9 oder weiteren komplizierten Formen der HSP häufiger auftreten, sondern auch bei einer SPG4 (84). Diese Selbstauskunft von SPG4-Patienten wird jedoch nicht durch eine kleine Studie untermauert, in der bei 10 SPG4-Patienten keine ophthalmologischen Auffälligkeiten festgestellt wurden (53), sowie durch eine Studie zur optischen Kohärenztomographie (OCT) bei 13 SPG4-Patienten, die eine normale Dicke der retinalen Nervenfaserschicht ergab (85). Hier könnte eine anschließende ophthalmologische Studie sinnvoll sein. Die Anzahl zusätzlicher Symptome neben SPG4 korrelierte nicht mit Alter oder Erkrankungsalter der SPG4-Patienten. Es gibt aber eine Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und nicht-motorischen Symptomen zugunsten des weiblichen Geschlechts.

Die Lebensqualität ist ein subjektives Empfinden. Unter dieser Betrachtung war es anzunehmen, dass SPG4-Patienten mit ihrer Erkrankung, den damit verbundenen Einschränkungen und Begleiterkrankungen eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe haben würden (86, 87). Wie erwartet ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei SPG4, einer derzeit unheilbaren neurodegenerativen Erkrankung (23, 86, 87), mit einem EQ-5D-Index von 0,70 gegenüber 0,96 bei der Kontrollgruppe eingeschränkt. Hinz et al. zeigten in ihrer Arbeit zum EQ-5D, dass die Normwerte in der Allgemeinbevölkerung über 0,9 liegen, Männer leicht höhere Werte haben als Frauen und es eine altersentsprechende Reduzierung der Lebensqualität bei beiden Geschlechtern gibt (71). Die SPG4 Patienten haben, auf einem niedrigeren Niveau, einen ähnlichen Verlauf. Es stellte sich heraus, dass die Lebensqualität bei SPG4 in direktem Zusammenhang mit der maximalen Gehstrecke steht und somit eng mit dem Schweregrad der Erkrankung verbunden ist. Dies wurde bereits von Klimpe et al. (85) bei nicht genetisch stratifizierten HSP mit kategorisierter Gehfähigkeit (ohne Hilfe > 500m, mit Hilfe > 500m, mit Hilfe < 500m, nicht gehfähig) gezeigt. Die berechnete Krankheitslast

(Summe der positiv identifizierten Zusatzsymptome einschließlich nicht-motorischer Symptome (bis zu  $n = 10$ )) korreliert stark mit der Lebensqualität. Daher kann eine optimale Behandlung von Symptomen wie Schmerzen, Depressionen und Blasenbeschwerden die Lebensqualität verbessern und sollte im Fokus der Ärzte stehen, die sich mit dieser seltenen Krankheit befassen.

Obwohl Blasenstörungen bei SPG4-Patienten häufig sind (78 %) und in 37,3 % der Fälle Inkontinenz einlagen erforderlich sind, erhalten nur 19,5 % der Patienten Medikamente zur Veränderung der Blasenentleerung. Im Gegensatz dazu werden motorische Symptome häufig mit antispastischen Mitteln behandelt ( $> 60$  % der Patienten). Das Gleiche gilt für Stuhlentleerungsstörungen, die bei etwa einem Drittel der SPG4-Patienten auftreten. Die therapeutischen Möglichkeiten für Stuhlinkontinenz sind begrenzt, aber es gibt eine positive Evidenz für Biofeedback, welches gemäß der Leitlinie des American College of Gastroenterologists (88) eine empfohlene Behandlung ist. Soweit bekannt, ist die Wirkung von Biofeedback bei SPG4 noch nicht untersucht worden. Stuhlinkontinenz kann bei einigen HSP-Patienten durch Anticholinergika, die zur Behandlung von Harninkontinenz verschrieben werden (89), oder durch Muskelrelaxantien und antispastische Medikamente, die zur Behandlung von Spastizität verschrieben werden, z. B. Baclofen (89), iatrogen bedingt sein. Baclofen-induzierte Stuhlinkontinenz ist bei Patienten mit Multipler Sklerose beschrieben worden (90). Für Kliniker wird es wichtig sein, zu beobachten, ob nach der Einführung von antispastischen oder spasmolytischen Medikamenten eine Stuhlinkontinenz auftritt und die dazu beitragenden Substanzen zu identifizieren. Eine gestörte Sexualfunktion trat bei etwa jedem vierten Patienten auf und scheint sowohl Männer als auch Frauen zu betreffen. Sexuelle Gesundheit ist ein zentraler Bestandteil des Lebens und kann, wenn sie gestört ist, zu starker Unzufriedenheit oder anderen Krankheiten führen (91). Mindestens genauso stark wie Blasen- und Mastdarmstörungen ist das Thema schamhaft. Obwohl es sich um eine anonyme Umfrage handelte, wollten 10 % der Teilnehmer diese Frage nicht beantworten. Frauen mehr als doppelt so häufig wie Männer. Briken et al. zeigen in ihrer Studie zur Prävalenzeinschätzung von sexuellen Problemen, in einer deutschen Kohorte, dass 33,4 % der Männer und 45,7 % der Frauen innerhalb der letzten 12 Monate unter sexuellen Problemen litten (91). Bei dieser Studie zu SPG4 gaben 8 % der Männer und 5 % der Frauen an, unter einer sexuellen Störung zu leiden. Dabei waren es 23,7 % der SPG4 Patienten gegenüber 4,2 % der

Kontrollgruppe. Hier könnte eine Untererfassung vorliegen. Da kein einziger Patient dieser Studie Medikamente wie PDE5-Hemmer erhielt, könnte ein Hinweis sein, dass dieses Problem bei den Patienten in den Spezialambulanzen untererfasst ist und scheint dieses Thema zumindest in Deutschland bei Patientenbesuchen unzureichend angesprochen zu werden. Das Ansprechen der sexuellen Gesundheit und Funktion und das Angebot einer Behandlung für SPG4-Patienten könnte durchaus dazu beitragen, die durch HSP verursachten Einschränkungen zu verringern, obwohl eine gestörte Sexualfunktion bei SPG4-Patienten nicht mit der Lebensqualität korrelierte ( $r_p = 0,006$ ;  $p = 0,945$ ), im Gegensatz zu den Kontrollpersonen dieser Studie ( $r_p = -0,356$ ;  $p = 0,000078$ ). Dies könnte die Tatsache widerspiegeln, dass andere Symptome möglicherweise schwerer und beeinträchtigender sind. Weitere chronische Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Demenz, Veränderungen der Netzhaut, Epilepsie, psychische Erkrankungen ohne Depressionen, Störungen des Hörvermögens zeigten keine signifikanten Abweichungen gegenüber der Kontrollgruppe. Eine Mobilitätseinschränkung durch SPG4 hätte denkbar häufiger zu einem metabolischen Syndrom führen können. Aus den Komorbiditäten und dem BMI lässt sich diese denkbare Folge aus Immobilität bei der Studienkohorte nicht ableiten. Der BMI unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. SPG4-Patienten nahmen mehr Medikamente ein als die Teilnehmer der Kontrollgruppe. Die zahlreichen Begleiterkrankungen geben eine Erklärung dafür. Die Polypharmazie findet sich auch bei den SPG4-Patienten in dieser Studie wieder. Polypharmazie ist ein Hochrisikoprozess, welcher in Kombination mit Multimorbidität, wie bei den SPG4-Patienten der Fall, zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen kommen kann, die nicht abzuschätzen sind und sich negativ auf die Lebensqualität auswirken können (92). Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit scheint unabdingbar, um dies zu vermeiden.

Müdigkeit ist bei chronischen Krankheiten häufig. Sie ist schwer zu behandeln, da es keine wirksamen Therapeutika gibt, und es hat sich gezeigt, dass sie bei SPG4-Patienten erhöht ist (23). Dieser Befund konnte reproduziert werden: 31 % der Patienten ( $n = 37$ ) erfüllten die diagnostischen Kriterien ( $> 38$  Punkte) bei Anwendung des MFI. In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse zeigten Menting et al. (93), dass nur 11 % der Varianz im Schweregrad der Müdigkeit durch die zugrunde liegende Krankheit (hier wurden häufige chronische Krankheiten verwendet) erklärt wurde, aber 55 %, wenn transdiagnostische Faktoren wie weibliches Geschlecht, Motivations- und

Konzentrationsprobleme, Schmerzen, Schlafstörungen, körperliche Funktionsstörungen, verminderte Aktivität und geringere Selbstwirksamkeit in Bezug auf die Müdigkeit hinzugefügt wurden. Menting et al. schlugen daher vor, dass schwer ermüdete Patienten von einem transdiagnostischen Ansatz profitieren würden, der auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten und nicht auf die zugrunde liegende spezifische Krankheit abzielt. Auch in der Studie „NMS bei SPG4“ konnte mit der inversen Korrelation des MFI mit der maximalen Gehstrecke ein transdiagnostischer Faktor erkannt werden. Somit bestätigen Menting et al. in ihrer Studie, aber auch Servalhere et al. (23), dass Müdigkeit isoliert betrachtet, nur schwierig zu identifizieren ist. Auch Faktoren wie Alter, Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer korrelierten nicht mit der Müdigkeit. Dies wäre insofern erfreulich, als dass die Patienten nicht damit rechnen müssten, dass sich die chronische Müdigkeit zunehmend steigert. In künftigen Therapiestudien oder Interventionsversuchen könnte die Müdigkeit als sekundärer Endpunkt verwendet werden, um zu untersuchen, ob eine Verbesserung des untersuchten spezifischen Ziels auch zu einer Verbesserung der Müdigkeit führt. Der MFI kann ein geeignetes Instrument sein, wie diese Arbeit zeigt.

Schmerzen treten bei SPG4-Patienten ebenfalls häufig auf und sind insofern relevant, da sie die täglichen Aktivitäten beeinträchtigen. 43,2 % der SPG4-Patienten berichteten über Schmerzen im Zusammenhang mit der HSP, aber nur 16,1 % der Patienten erhielten Analgetika. In Hinblick auf eine Chronifizierung von Schmerzen sollte diesem Aspekt eine größere Bedeutung zukommen. Eine multimodale Schmerztherapie mit der Einbindung anderer medizinischer Disziplinen könnte auch auf andere Aspekte wie Depressionen und Müdigkeit positiv einwirken. In dieser Studie hatte die Schmerzintensität einen negativen Einfluss auf die maximale Gehstrecke (Funktion). Es ist schwierig daraus abzuleiten, dass allein die SPG4-Erkrankung dafür verantwortlich ist, da mit zunehmendem Alter und bei chronischen Erkrankungen, Symptome wie Schmerzen auftreten. Eine negative Korrelation der maximalen Gehstrecke lässt aber darauf schließen, dass die Schmerzen ganz unmittelbar die Mobilität einschränken. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine angemessene Schmerzbehandlung zur Funktionsverbesserung bei SPG4 beitragen könnte.

Das RLS ist wahrscheinlich das umstrittenste Thema, das in dieser Studie behandelt wurde. Obwohl das RLS wichtige motorische Aspekte aufweist, wurde es aufgrund seines dominierenden sensorischen Anteils zu den nicht-motorischen Symptomen gezählt.

Sperfeld (27) beschrieb eine erhöhte Häufigkeit von RLS in einer Reihe von genetisch nicht stratifizierten HSP-Fällen. Diese Arbeit basierte auf den RLS-Diagnosekriterien von 2003 (94) mit vier wesentlichen Merkmalen, die alle für die Diagnose eines RLS erfüllt sein mussten. In der Zwischenzeit wurden die IRLSSG-Diagnosekriterien aktualisiert (69), diese wurden in dieser Studie angewandt. Das neu geschaffene Kriterium, dass das Auftreten von Restless-Legs-Verdachtsmomenten nicht allein auf Symptome zurückzuführen ist, die primär auf eine andere medizinische Erkrankung schließen lassen. Die neuen Kriterien schließen Bedingungen ein, die eine Differentialdiagnose des RLS darstellen, wie Beinkrämpfe, periphere Neuropathie und Myelopathie. Patienten mit hereditärer spastischer Paraplegie haben per Definition eine fortschreitende vererbte Myelopathie und können daher aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung nicht mit den zuvor genannten Kriterien auf ein Restless-Legs-Syndrom diagnostiziert werden. Bei Anwendung der Diagnosekriterien von 2003 konnten die Ergebnisse von Sperfeld (27) in einer genetisch stratifizierten SPG4-Kohorte reproduziert werden (Gesamtscore bei SPG4 1,1 vs. 0,25 Kontrollgruppe;  $p < 0,001$ ). Wenn das fünfte Kriterium der IRLSSG-Diagnosekriterien von 2014 angewandt wird, kann RLS bei HSP-Patienten aufgrund der zugrundeliegenden Myelopathie nicht mehr diagnostiziert werden, aber bei einigen wenigen der Kontrollgruppe. Dies deckt sich mit der klinischen Beobachtung, dass Levodopa-empfindliche Symptome wie beim gewöhnlichen RLS bei SPG4 nur selten auftreten, obwohl diese Beobachtung nicht durch formale Studien belegt wurde. In einem früher veröffentlichten Artikel (95) wurde auf Probleme der Patienten bei der Unterscheidung von Klonus und Spastik hingewiesen, wobei für beide Entitäten das Wort Spasmus verwendet wurde. Darüber hinaus gibt es ein Problem mit der Fehlwahrnehmung durch nichtmedizinisches Personal, da "unruhig" in Deutschland häufig als "passiv bewegend" und nicht als "ohne Ruhe" missverstanden werden könnte. Die vorliegende Studie setzt sich mit dieser Fehlwahrnehmung auseinander, indem Fragen zu einer spezifischen Definition von "unruhigen Beinen" im Vergleich zu spastischem Klonus gestellt wurden. Viele Patienten (> 65 %) können beides nicht unterscheiden und bezeichnen den spastischen Klonus als "unruhige Beine". Selbst nachdem ihnen beide Definitionen vorgelegt wurden, waren 25 % der Patienten nach eigenen Angaben immer noch nicht in der Lage, einen spastischen Klonus vom RLS zu unterscheiden. Wie beim RLS gibt es auch beim spastischen Klonus eine zeitliche Häufung am Abend oder in der Nacht und nicht zu anderen



Tageszeiten, was die Selektivität der RLS-Diagnosekriterien erschwert. Aus praktischen Gründen kann eine dopaminerge Medikation als probative Behandlung zur Unterscheidung zwischen RLS und spastischen Symptomen eingesetzt werden. Die Lebensqualität korreliert nicht mit dem RLS-Score. Die schwierige Unterscheidbarkeit der Symptome könnte ein Hinweis geben, dass RLS möglicherweise seltener vorhanden ist als angenommen und sich somit das fünfte Kriterium der IRLSSG von 2014 als sinnvoll darstellt. Es kann diskutiert werden, ob dies den Patienten hilft, wenn die neurologischen Sensationen ihrer HSP zugesprochen werden oder ob damit nicht möglicherweise ein RLS, sei es isoliert oder als Begleiterkrankung, maskiert bleibt und eine Behandlung somit nicht stattfindet. Bei HSP-Patienten bleibt es somit eine Herausforderung ein RLS zu diagnostizieren und es bedarf einer genauen Anamnese und körperlichen Untersuchung und möglicherweise einen zeitlich begrenzten Therapieversuch mit L-Dopa.

Selbstberichtete Gedächtnisstörungen und eine positive Familienanamnese für kognitive Beeinträchtigungen waren bei SPG4-Patienten häufiger als bei Kontrollpersonen (Tabelle 11). Da der BDI-V-Score signifikant positiv mit der selbstberichteten Gedächtnisbeeinträchtigung korrelierte (SPG4  $r_p = 0,219$ ,  $p = 0,017$  und Kontrollgruppe  $r_p = 0,528$ ,  $p < 0,001$ ), könnte dies durch eine pessimistischere Sichtweise bei den Patienten beeinflusst sein. Die MoCA-Tests ergaben minimale Unterschiede zwischen SPG4-Patienten und der Kontrollgruppe ( $p = 0,042$ ; nicht signifikant nach Korrektur für Mehrfachtests). Zusätzlich zum MoCA-Test wurde die CANTAB-Testbatterie verwendet, um frühere Befunde aus anderen Studien (32-34) neu zu bewerten und um Hypothesen auf der Grundlage von Bildgebungsergebnissen zu überprüfen, die eine Verringerung des parieto-temporalen Volumens bei SPG4 zeigen (30), es fanden sich aber keine Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen in der SPG4-Gruppe (Tabelle 16). Einzelne Parameter, die mit CANTAB® getestet wurden (Tabelle 16), lagen unter einem Alpha von 5 %, darunter das MoCA mit  $p = 0,042$ . Aufgrund von Mehrfachtests und Bonferroni-Korrektur wurden diese Ergebnisse nicht als signifikante Veränderungen interpretiert. Negative Ergebnisse für kognitive Tests können daher aus dem Studiendesign mit mehrfachen kognitiven Tests mit dem CANTAB®-Ansatz resultieren. In einer großen Kohorte hatten Parodi et al. (11) kürzlich herausgefunden, dass Missense-Mutationen häufiger zu geistiger Behinderung führen als Null-Mutationen in *SPAST*-Gen. Im Gegensatz dazu wurde in zwei kleineren Studien (32, 34) dieser Effekt nicht gefunden. Weitere nicht-automatisierte

neuropsychologische Untersuchungen durch geschulte Psychologen sind wahrscheinlich erforderlich, um die widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien bezüglich höherer kognitiver Funktionen bei SPG4 zu klären und sollten unter Berücksichtigung der Art der Mutation durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu gibt es andere HSP-Subtypen wie SPG35 mit Mutationen in *FA2H*, die sich mit einer hohen Prävalenz von progressiven kognitiven Defiziten manifestieren (96).

Depressionen sind eine wichtige Komorbidität für chronische Krankheiten. In Weltgesundheitserhebungen mit mehr als 245 000 Teilnehmern (97) lag die Depression bei 9,3 bis 23,0 % der Teilnehmer mit mindestens einer chronischen körperlichen Erkrankung vor. Depressionen scheinen bei SPG4-Patienten unterdiagnostiziert und unvollständig erkannt und behandelt zu werden. Einige Patienten mit BDI-Werten  $< 34$  Punkten (unter dem positiven Cut-off für Depressionen) erhielten Antidepressiva ( $n = 8$ ) oder Psychotherapie ( $n = 3$ ), was auf erfolgreiche Interventionen hindeuten könnte, aber es fehlen Längsschnittdaten für diese Fälle. Bei der Analyse der positiv auf Depressionen getesteten Patienten anhand des BDI und des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied im Chi-Quadrat-Test ( $p = 0,840$ ). Angesichts der enormen Auswirkungen von Depressionen auf die Lebensqualität ist eine detailliertere Längsschnittstudie erforderlich, um Daten für präzisere Empfehlungen zu gewinnen. Zum jetzigen Zeitpunkt wäre eine mögliche Empfehlung, das Screening und die Therapie von Depressionen in die tägliche Beurteilung von SPG4-Patienten aufzunehmen.

## 5 Zusammenfassung

---

Die hereditäre spastische Paraplegie ist eine neurodegenerative Erkrankung mit der wesentlichen Eigenschaft einer spastischen Gangstörung. SPG4 macht etwa 25 % aller HSP-Fälle aus und wird durch Mutationen im *SPAST*-Gen verursacht. Die motorischen Probleme dieser Erkrankung stehen insgesamt im Fokus und erzeugen die größte Krankheitsbelastung. Bisher gibt es für die SPG4-Patienten keine kausale Therapie. Die nicht-motorischen Symptome, die in diesen Studien evaluiert wurden, sind häufige Begleiterkrankungen bei chronischen Krankheiten und können die Lebensqualität deutlich beeinflussen. Im Hauptteil der Studie wurde bei 118 genetisch bestätigten SPG4-Fällen und alters- und geschlechtsgleichen Teilnehmern der Kontrollgruppe validierte Fragebögen verwendet, um Müdigkeit, Depression, Schmerzen und das Restless-Legs-Syndrom zu bewerten. In der Substudie wurde Kognition mit Hilfe von CANTAB®-Tests und dem Montreal Cognitive Assessment bei 26 SPG4-Patienten untersucht. Es konnten keine signifikanten kognitiven Beeinträchtigungen bei SPG4-Patienten mit CANTAB® gegenüber der Kontrollgruppe gemessen werden, auch wenn dies anamnestisch deutlich häufiger von selbst berichtet wurde und im familiären Umfeld auftrat. Die Lebensqualität war gegenüber der Kontrollgruppe reduziert und korrelierte mit allen anderen erhobenen Symptomen. Fatigue, Schmerzen und Depressionen traten bei SPG4-Patienten ebenfalls häufiger auf. Das Restless-Legs-Syndrom war durch die Diagnosekriterien schwierig zu diagnostizieren. In Abhängigkeit von den Diagnosekriterien ergaben sich unterschiedlich hohe Fallzahlen. Blasen-, Sexual- und Defäkationsprobleme waren häufig und schienen in den aktuellen Behandlungsstrategien unterschätzt zu werden. Polypharmazie war in beiden Studien häufig und bleibt ein bekanntes und unberücksichtigtes Problem.

## 6 Schlussfolgerung

---

Für Patienten mit HSP gibt es bisher keine kausale Therapie. Die Erkrankung ist fortschreitend und bringt zahlreiche Begleiterkrankungen und Umstände mit sich, die die Lebensqualität in vielen Bereichen messbar einschränkt. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf die vielfältigen Probleme hin, die im nicht-motorischen Bereich möglicherweise untererfasst werden. Ein Fokus auf diese Symptomatik von Beginn der Erkrankung und im Verlauf, könnte den Patienten erhebliche Verbesserung der Lebensqualität im Alltag verschaffen. Für die Wissenschaft ergeben sich daraus weitere Fragestellungen und Forschungsansätze, wie beispielsweise bei der kognitiven Einschränkung, die von vielen Patienten subjektiv wahrgenommen wird, aber nicht signifikant messbar ist. Weitere Testverfahren und psychologische Betreuung wären hier Optionen. Die psychologische Betreuung wäre auch bei der Fatigue, Schmerzen und Depressionen eine Hilfe. Somit kommt ihr eine besondere Bedeutung in der langfristigen Behandlung von HSP-Patienten zu. Insgesamt ist den einzelnen Symptomen in der Verflechtung einer chronischen Erkrankung schwierig zu begegnen, da sie sich teilweise gegenseitig bedingen. Ein Beispiel wäre eine multimodale Schmerztherapie mit der Einbindung anderer medizinischer Disziplinen, welche auch auf andere Aspekte wie Depressionen und Müdigkeit positiv einwirken könnte.

Es empfiehlt sich, dass klinisch tätige Ärzte regelmäßig auf Depressionen, Schmerzen und Müdigkeit screenen (mit den bekannten Tools) und nach Blasen-, Sexual- und Defäkationsproblemen fragen, um nicht-motorische Symptome zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Damit lässt sich zukünftig die Lebensqualität von Patienten mit SPG4 positiv beeinflussen.

## 7 Literaturverzeichnis

---

1. Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W. Zivilisationskrankheit. in Enzyklopädie Medizingeschichte: Walter de Gruyter; 2005. p. 1531 f.
2. Tonnies T, Heidemann C, Paprott R, Seidel-Jacobs E, Scheidt-Nave C, Brinks R, et al. Estimating the impact of tax policy interventions on the projected number and prevalence of adults with type 2 diabetes in Germany between 2020 and 2040. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1).
3. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*. 2017;2:57-63.
4. Prinz AL, Koslowski J, Koslowski P, Marckmann G. *Bittere Arznei: Wirtschaftsethik und Ökonomik der pharmazeutischen Industrie*: Brill | Fink; 2019 14 May. 2019  
01 Jan. 2008. 71-82 p.
5. Eidt D, Frank M, Reimann A, Wagner TOF, Mittendorf T, Schulenburg J-MGvd. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland.; 2009.
6. Wetterauer B, Schuster R. [Rare diseases. Funding programs in Germany and Europe]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2008;51(5):519-28.
7. Frank M, Eidt-Koch D, Aumann I, Reimann A, Wagner TO, Graf von der Schulenburg JM. [Measures to improve the health situation of patients with rare diseases in Germany. A comparison with the National Action Plan]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(10):1216-23.
8. Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Erstfassung der Regelungen  
zur Konkretisierung der besonderen Aufgaben von Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Zentrums-Regelungen), BAnz AT 12.03.2020 B2 (2019).
9. Wessel T, Heuing K, Schlangen M, Schnieders B, Algermissen M. [Rare diseases, digitization, and the National Action League for People with Rare Diseases (NAMSE)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2022;65(11):1119-25.
10. Aichinger H, Brkic N, Schneider D, Bratan T. Die gesundheitliche Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland. Endbericht2023.
11. Parodi L, Fenu S, Barbier M, Banneau G, Duyckaerts C, Tezenas du Montcel S, et al. Spastic paraplegia due to SPAST mutations is modified by the underlying mutation and sex. *Brain*. 2018;141(12):3331-42.
12. Bis-Brewer DM, Zuchner S. Perspectives on the Genomics of HSP Beyond Mendelian Inheritance. *Front Neurol*. 2018;9:958.
13. Schieving JH, de Bot ST, van de Pol LA, Wolf NI, Brilstra EH, Frints SG, et al. De novo SPAST mutations may cause a complex SPG4 phenotype. *Brain*. 2019;142(7):e31.

14. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174-83.
15. Finsterer J. Hereditäre spastische Paraplegien. *Der Nervenarzt*, Springer. 2003;6:s. 497.
16. Vander Stichele G, Durr A, Yoon G, Schule R, Blackstone C, Esposito G, et al. An integrated modelling methodology for estimating global incidence and prevalence of hereditary spastic paraplegia subtypes SPG4, SPG7, SPG11, and SPG15. *BMC Neurol*. 2022;22(1):115.
17. Mereaux JL, Banneau G, Papin M, Coarelli G, Valter R, Raymond L, et al. Clinical and genetic spectra of 1550 index patients with hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2022;145(3):1029-37.
18. Bellofatto M, De Michele G, Iovino A, Filla A, Santorelli FM. Management of Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2019;10:3.
19. Schöls L, Schlipf N, S. Söhn A, Bauer P. Klinik und Genetik der spastischen Spinalparalysen. *Medizinische Genetik*, Springer. 2013;2:s.249-50.
20. Schule R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016;79(4):646-58.
21. Schulte T, Mitterski B, Bornke C, Przuntek H, Epplen JT, Schols L. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology*. 2003;60(9):1529-32.
22. Rossi S, Rubegni A, Riso V, Barghigiani M, Bassi MT, Battini R, et al. Clinical-Genetic Features Influencing Disability in Spastic Paraplegia Type 4: A Cross-sectional Study by the Italian DAISY Network. *Neurol Genet*. 2022;8(2):e664.
23. Servelhere KR, Faber I, Saute JA, Moscovich M, D'Abreu A, Jardim LB, et al. Non-motor symptoms in patients with hereditary spastic paraplegia caused by SPG4 mutations. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):408-11.
24. Chelban V, Tucci A, Lynch DS, Polke JM, Santos L, Jonvik H, et al. Truncating mutations in SPAST patients are associated with a high rate of psychiatric comorbidities in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):681-7.
25. Vahter L, Braschinsky M, Haldre S, Gross-Paju K. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil*. 2009;23(9):857-61.
26. Nielsen JE, Johnsen B, Koefoed P, Scheuer KH, Grønbech-Jensen M, Law I, et al. Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation. *European journal of neurology*. 2004;11(12):817-24.
27. Sperfeld AD, Unrath A, Kassubek J. Restless legs syndrome in hereditary spastic paraparesis. *Eur Neurol*. 2007;57(1):31-5.
28. Garaci F, Toschi N, Lanzafame S, Meschini A, Bertini E, Simonetti G, et al. Diffusion tensor imaging in SPG11- and SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Int J Neurosci*. 2014;124(4):261-70.
29. Duning T, Warnecke T, Schirmacher A, Schiffbauer H, Lohmann H, Mohammadi S, et al. Specific pattern of early white-matter changes in pure hereditary spastic paraplegia. *Mov Disord*. 2010;25(12):1986-92.

30. Lindig T, Bender B, Hauser TK, Mang S, Schweikardt D, Klose U, et al. Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations. *J Neurol*. 2015;262(8):1961-71.
31. Byrne P, Mc Monagle P, Webb S, Fitzgerald B, Parfrey N, Hutchinson M. Age-related cognitive decline in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology*. 2000;54(7):1510-7.
32. Murphy S, Gorman G, Beetz C, Byrne P, Dytko M, McMonagle P, et al. Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia Clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology*. 2009;73(5):378-84.
33. McMonagle P, Byrne P, Hutchinson M. Further evidence of dementia in SPG4-linked autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 2004;62(3):407-10.
34. Tallaksen CM, Guichart-Gomez E, Verpillat P, Hahn-Barma V, Ruberg M, Fontaine B, et al. Subtle cognitive impairment but no dementia in patients with spastin mutations. *Arch Neurol*. 2003;60(8):1113-8.
35. Chamard L, Ferreira S, Pijoff A, Silvestre M, Berger E, Magnin E. Cognitive Impairment Involving Social Cognition in SPG4 Hereditary Spastic Paraplegia. *Behav Neurol*. 2016;2016:6423461.
36. Erichsen AK, Server A, Landrø NI, Sandvik L, Tallaksen CME. Proton magnetic resonance spectroscopy and cognition in patients with spastin mutations. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277(1):124-9.
37. Rattay TW, Boldt A, Volker M, Wiethoff S, Hengel H, Schule R, et al. Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4). *J Neurol*. 2020;267(2):369-79.
38. Thier P. Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Karnath H-O, Thier P, editors. *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 495-503.
39. Pape H-C. Präfrontaler Kortex und Arbeitsgedächtnis. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
40. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(8):2313-35.
41. Loose R, Kaufmann C, Auer DP, Lange KW. Human prefrontal and sensory cortical activity during divided attention tasks. *Human brain mapping*. 2003;18(4):249-59.
42. Schmeißer M, Schumann S. Corpus amygdaloideum. In: Schmeißer M, Schumann S, editors. *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
43. Schmeißer M, Schumann S. Parietallappen. In: Schmeißer M, Schumann S, editors. *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
44. Abd Hamid AI, Yusoff AN, Mukari SZ-MS, Mohamad M. Brain Activation during Addition and Subtraction Tasks In-Noise and In-Quiet. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. 2011;18(2):3-15.
45. Pape H-C. Lernen und Gedächtnis. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.

46. Pape H-C. Integrative Funktionen des Gehirns. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
47. Pape H-C. Lateralisation von Sprachfunktionen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
48. Beauchamp MS. The social mysteries of the superior temporal sulcus. *Trends in cognitive sciences*. 2015;19(9):489-90.
49. Messlinger K. Primärer somatosensorischer Kortex. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
50. Schmeißer M, Schumann S. Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System (ARAS). In: Schmeißer M, Schumann S, editors. *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
51. Costa AS, Fimm B, Friesen P, Soundjock H, Rottschy C, Gross T, et al. Alternate-form reliability of the Montreal cognitive assessment screening test in a clinical setting. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(6):379-84.
52. Osborne RA, Sekhon R, Johnston W, Kalra S. Screening for frontal lobe and general cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):191-6.
53. Guthrie G, Pfeffer G, Bailie M, Bradshaw K, Browning AC, Horvath R, et al. The neurological and ophthalmological manifestations of SPG4-related hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology*. 2013;260(3):906-9.
54. Lin JZ, Zheng HH, Ma QL, Wang C, Fan LP, Wu HM, et al. Cortical Damage Associated With Cognitive and Motor Impairment in Hereditary Spastic Paraplegia: Evidence of a Novel SPAST Mutation. *Front Neurol*. 2020;11:399.
55. Jacinto-Scudeiro LA, Dariva Machado G, Ayres A, Burguez D, Polese-Bonato M, Gonzalez-Salazar C, et al. Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegias Restricted to Complicated Forms? *Front Neurol*. 2019;10:508.
56. Cacciamani F, Salvadori N, Eusebi P, Lisetti V, Luchetti E, Calabresi P, et al. Evidence of practice effect in CANTAB spatial working memory test in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018;25(3):237-48.
57. Barnett JH, Blackwell AD, Sahakian BJ, Robbins TW. The Paired Associates Learning (PAL) Test: 30 Years of CANTAB Translational Neuroscience from Laboratory to Bedside in Dementia Research. *Curr Top Behav Neurosci*. 2016;28:449-74.
58. Junkkila J, Oja S, Laine M, Karrasch M. Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):83-9.
59. Egerhazi A, Berecz R, Bartok E, Degrell I. Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(3):746-51.
60. Juncos-Rabadan O, Facal D, Pereiro AX, Lojo-Seoane C. Visual memory profiling with CANTAB in mild cognitive impairment (MCI) subtypes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(10):1040-8.
61. Stojkovic T, Stefanova E, Pekmezovic T, Peric S, Stevic Z. Executive dysfunction and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary report from a Serbian centre for motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(7-8):543-7.



62. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*. 1994;5(5):266-81.
63. Velazquez-Perez L, Rodriguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, Fernandez-Ruiz J, Vaca-Palomares I, Lilia-Campins J, et al. Comprehensive study of early features in spinocerebellar ataxia 2: delineating the prodromal stage of the disease. *Cerebellum*. 2014;13(5):568-79.
64. Begeti F, Schwab LC, Mason SL, Barker RA. Hippocampal dysfunction defines disease onset in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):975-81.
65. Leavitt VM, Brandstadter R, Fabian M, Katz Sand I, Klineova S, Krieger S, et al. Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(10):1247-55.
66. Foster ER, Doty T. Cognitive Correlates of Instrumental Activities of Daily Living Performance in Parkinson Disease Without Dementia. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2021;3(3):100138.
67. LamaPoll. Datenschutz LamaPoll 27.05.2020 [Available from: <https://www.lamapoll.de/Warum-LamaPoll>].
68. EuroQol G. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
69. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated international restless legs syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep Medicine*. 2014;15(8):860-73.
70. Bereau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *J Neurol*. 2015;262(5):1285-8.
71. Hinz A, Klaiberg, A., Brahler, E., and Konig, H.H. Der Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D: Modelle und Normwerte für die Allgemeinbevölkerung. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*. 2006;56(2):42-8.
72. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*. 1995;39(3):315-25.
73. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180-7.
74. Schmitt M, Altstötter-Gleich C, Hinz A, Maes J, Brähler E. Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica*. 2006;52:51-9.
75. Fray PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychiatric applications of CANTAB. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996;11(4):329-36.
76. Fowler KS, Saling MM, Conway EL, Semple JM, Louis WJ. Computerized neuropsychological tests in the early detection of dementia: prospective findings. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3(2):139-46.
77. Wild K, Howieson D, Webbe F, Seelye A, Kaye J. Status of computerized cognitive testing in aging: a systematic review. *Alzheimers Dement*. 2008;4(6):428-37.

78. Sahakian BJ, Owen AM. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1992;85(7):399-402.
79. Levaux MN, Potvin S, Sepelhy AA, Sablier J, Mendrek A, Stip E. Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *Eur Psychiatry*. 2007;22(2):104-15.
80. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1982;298(1089):199-209.
81. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, et al. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111 ( Pt 3):695-718.
82. Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology*. 2006;67(3):430-4.
83. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983;1(8334):1151-5.
84. Fink JK. Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol*. 2003;184 Suppl 1:S106-10.
85. Wiethoff S, Zhou A, Schols L, Fischer MD. Retinal nerve fibre layer loss in hereditary spastic paraplegias is restricted to complex phenotypes. *BMC Neurol*. 2012;12:143.
86. Klimpe S, Schule R, Kassubek J, Otto S, Kohl Z, Klebe S, et al. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):168-71.
87. Braschinsky M, Rannikmae K, Krikmann U, Luus SM, Raidvee A, Gross-Paju K, et al. Health-related quality of life in patients with hereditary spastic paraplegia in Estonia. *Spinal Cord*. 2011;49(2):175-81.
88. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1141-57; (Quiz) 058.
89. Rao SS. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(1 Suppl 1):S14-22.
90. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm MA. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(4):441-8.
91. Briken P, Matthiesen S, Pietras L, Wiessner C, Klein V, Reed GM, et al. Prävalenzschätzungen sexueller Dysfunktionen anhand der neuen ICD-11-Leitlinien. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(39):653-8.
92. Schulz C, Lakomek HJ. Polymedikation und Multimorbidität bei Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen. *Arthritis und Rheuma*. 2014;34:274-82.
93. Menting J, Tack CJ, Bleijenberg G, Donders R, Droogleever Fortuyn HA, Fransen J, et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol*. 2018;37(6):530-43.
94. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003;4(2):101-19.

95. Bhimani R, Anderson L. Clinical understanding of spasticity: implications for practice. *Rehabil Res Pract.* 2014;2014:279175.
96. Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Sohn AS, et al. FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain.* 2019;142(6):1561-72.
97. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet.* 2007;370(9590):851-8.

# 8 Anhang

## Anhang 1

NAME :  
Ausbildung :  
Geschlecht :  
Geburtsdatum :  
DATUM :

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

Anhang 2

1. Seite Studie zu nicht-motorischen Symptomen bei hereditärer spastischer Spinalparalyse...

UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
TÜBINGEN

Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

DZNE

### Studie zu nicht-motorischen Symptomen bei hereditärer spastischer Spinalparalyse (HSP)

+ Neues Element

1. Sehr geehrte Studieninteressierte, sehr ... · Haben Sie die Probandeninforma...

★ Sehr geehrte Studieninteressierte, sehr geehrter Studieninteressierter,

wir möchten Sie als Teilnehmer an unserer Studie gewinnen.  
Daher laden wir Sie ein, an unserer Studie teilzunehmen.  
In dieser vergleichen wir nicht-motorische Symptome bei Patienten mit der Erkrankung *HSP (hereditäre spastische Spinalparalyse)* mit denen gesunder Teilnehmer.

Die Dauer beträgt ca. 10-15 Minuten (gesunde Teilnehmer) und ca. 20-45 Minuten für Patienten mit einer HSP-Erkrankung. Bitte beginnen Sie die Studie erst dann, wenn Sie genügend Zeit dafür haben.

Haben Sie die Probandeninformationen bereits im Vorfeld erhalten?  
Sie haben die Einverständnis- und Datenschutzerklärung gelesen und verstanden?

Ja

Nein

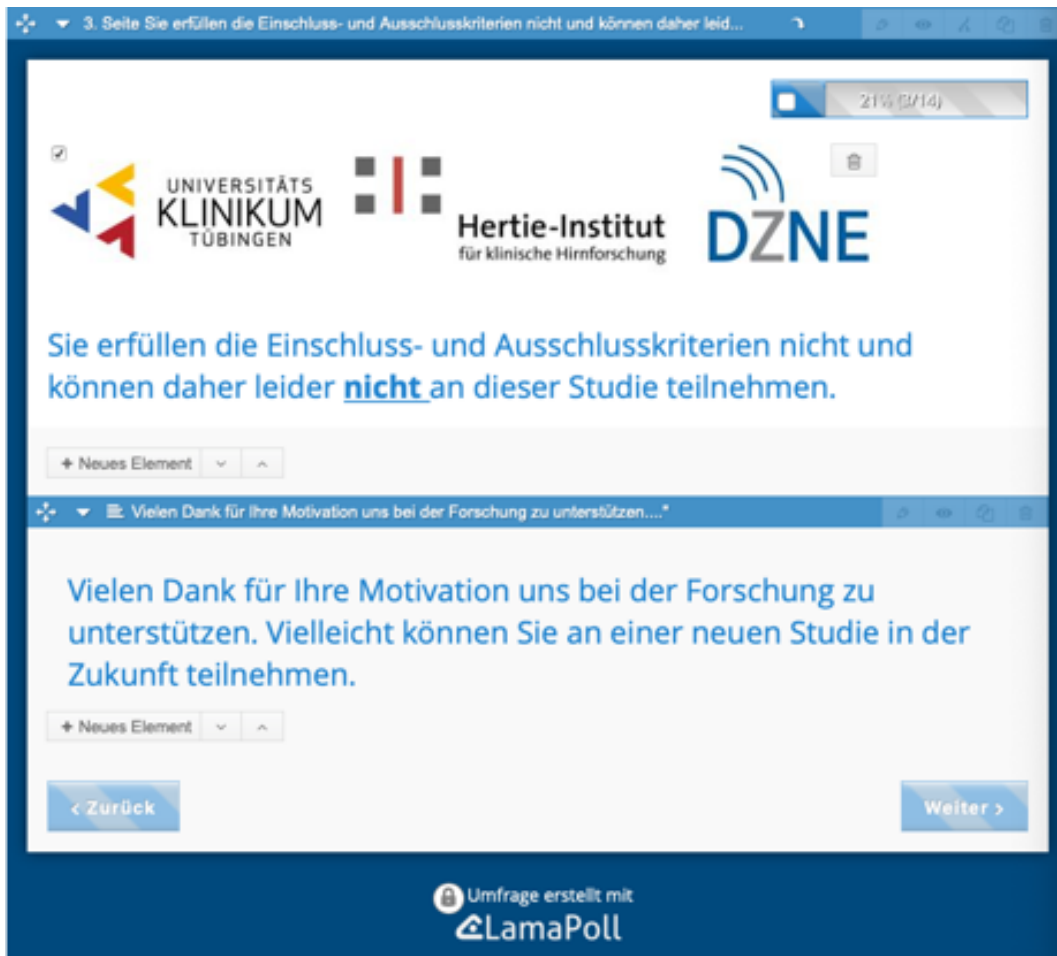
Startseite LamaPoll

Anhang 3



Einschlusskriterien LamaPoll

Anhang 4



Abschlussseite LamaPoll

**Tabelle 18: Studienablauf für nicht-motorische Symptome bei SPG4**

Umfrageseite	Seiteninhalt, Abfrage	Pflichtfeld
1	Begrüßung, Teilnahme an der Studie, Fragen, Informationen	Ja
2	Zweites Mal Versuchspersoninformation, Einverständnis- und Datenschutzerklärung, weitere Fragen, Informationen	Nein
3	Abschlussseite für ausgeschlossene Teilnehmer	Nein
4	Ausschlussseite bei Fehler	Nein
5	Ein- und Ausschlusskriterien	Ja
6	Persönliche Daten	Ja
7	Informationen zu HSP	Nur Patienten
8	Begleiterkrankungen & Medikamente	Ja
9	Fragebogen I - EQ-5D	Ja
10	Fragebogen II - MFI 20 Deutsch	Ja
11	Fragebogen III - BPI	Ja
12	Fragebogen IV - BDI-V	Ja
13	Fragebogen V - RLS	Ja
14	Ende der Umfrage	Ja

Struktur der Online-Studie



**Tabelle 19: MFI Deutsch Teil 1**

<p>Mit den folgenden Fragen soll erfasst werden, wie ausgeprägt Sie im <b>letzten Monat</b> einschließlich des heutigen Tages durch Erschöpfung beeinträchtigt gewesen sind.</p> <p>Bitte beantworten Sie alle Fragen und wählen Sie nur eine Antwort aus.</p> <p>Wegen meiner Müdigkeit...</p>	Ja, das trifft zu = 1	2	3	4	Nein, das trifft nicht zu = 5	Keine Angabe
1. Ich fühle mich leistungsfähig						
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun						
3. Ich fühle mich sehr aktiv						
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen						
5. Ich fühle mich müde						
6. Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige						
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren						
8. Körperlich traue ich mir viel zu						
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen						
10. Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue						
11. Ich kann mich gut konzentrieren						
12. Ich fühle mich ausgeruht						
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren						
14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung						
15. Ich habe eine Menge Pläne						
16. Ich ermüde sehr schnell						
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen						
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgendetwas zu tun						
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab						
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung						

**Tabelle 20: MFI 20 Deutsch Teil 2**

21. Haben Sie in den letzten Wochen angefangen ein neues Medikament einzunehmen?					
Ja	Nein	Keine Angabe			
22. Hat sich durch die Einnahme eines neuen Medikamentes sich an Ihrer Müdigkeit etwas verändert?					
sehr verschlechtert	verschlechtert	gleich geblieben	verbessert	sehr verbessert	keine Angabe
23. Konnten Sie in der letzten Woche Phasen der Müdigkeit und Erschöpfung durch Ausruhen oder Schlafen lindern?					
immer	meistens	manchmal	selten	nie	keine Angabe
24. Wie würden Sie Ihre Müdigkeit und Erschöpfung in der letzten Woche einstufen?					
sehr stark	stark	mäßig	wenig	gar nicht	keine Angabe
25. Waren Sie in der letzten Woche durch Müdigkeit und Erschöpfung in Ihrer Arbeit oder anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?					
sehr stark	stark	mäßig	wenig	gar nicht	keine Angabe
26. Falls Sie in der letzten Woche unter Müdigkeit und Erschöpfung litten:					
Was waren Ihrer Meinung nach die Gründe dafür?			Freitextfeld		

**Tabelle 21: BDI-V**

Wie ist Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl?							
In diesem Fragebogen geht es um Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl. Bitte geben Sie zu jeder Frage an, wie häufig Sie die genannte Stimmung oder Sichtweise erleben							
		<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>nie</span> <span>fast immer</span> </div> 					
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 Schamgefühle.	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 werde 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	Mit 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

## 8.1 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Neurologie, Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Ludger Schöls und PD Dr. med. Tim W. Rattay durchgeführt und wurden in der Zwischenzeit unter meiner Mitarbeit als Koautor veröffentlicht.

Rattay TW, **Boldt A**, Völker M, Wiethoff S, Hengel H, Schüle R, Schöls L. Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4). *Journal of neurology*. 2020;267(2):369-79.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Ludger Schöls und PD Dr. med. Tim W. Rattay.

Die Versuche wurden von mir mit Unterstützung durch PD Dr. med. Tim W. Rattay durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen (Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus).

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch PD Dr. med. Tim W. Rattay verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bielefeld, den 05. April 2024