

Aus dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen

**Einflussfaktoren und Prädiktoren von Stürzen bei
degenerativer Ataxie**

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

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

vorgelegt von

Teubner-Liepert geb. Teubner, Kristin

2019

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. C. Becker

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. L. Schöls

Tag der Disputation:

25.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	10
1.1 Ataxie	12
1.1.1 Definition und Klassifikation	12
1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.3 Diagnose	15
1.1.4 Therapieoptionen.....	16
1.2 Autosomal dominante Ataxie.....	16
1.3 Sporadisch degenerative Ataxie	19
1.3.1 Multisystematrophie, cerebellärer Typ – MSA-C	19
1.3.2 Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (Sporadic adult-onset ataxia – SAOA).....	19
1.4 Autosomal rezessive Ataxie.....	20
1.4.1 Friedreich'sche Ataxie – FRDA	21
1.4.2 Ataxie mit Mutationen der Polymerase Gamma – POLG.....	22
1.4.3 Autosomal rezessive spastische Ataxie von Charlevoix-Saguenay – ARSACS.....	22
1.3 Sturz.....	22
1.4 Stürze und Ataxie	23
1.5 Zielsetzung.....	24
2. Methoden	25
2.1 Population	25
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungsgruppe.....	26
2.3 Durchführung	27

2.4 Assessments	27
2.4.1 Scale of the Assessment and Rating of Ataxia – SARA	27
2.4.2 Falls Efficacy Scale International - FES- I	28
2.4.3 Dynamic Gait Index - DGI	28
2.4.4 Short Physical Performance Battery – SPPB	30
2.4.5 Late-Life Function and Disability Instrument – LLFDI	30
2.4.6 Montreal Cognitive Assessment – MoCA	31
2.4.7 Allgemeine Depressionskala – ADS	31
2.4.8 Prospektives Sturztagebuch	32
2.4.9 Retrospektive Erfassung der Sturzhäufigkeit	33
2.5 Ganganalyse	33
2.5.1 Gehen (iWALK)	34
2.5.2 iWALK 1	34
2.5.3 iWALK 2	35
2.5.4 iWALK 3	35
2.6 Methode der statistischen Auswertung	35
2.6.1 Auswertung Sturztagebuch	35
2.6.2 Auswertung Assessments	35
2.6.3 Auswertung Mobility Lab	36
2.6.4 Auswertung der Beziehung der Parameter zueinander	36
2.6.5 “Single-Faller” versus “Recurrent-Faller”	36
2.6.6 Cerebelläre Ataxie (CA) versus Afferente Ataxie (AA)	37
3. Ergebnisse	38
3.1 Häufigkeitsanalysen	38
3.1.1 Prospektive Sturzhäufigkeit	38
3.1.2 SARA	39
3.1.3 MoCA	40

3.1.4 SPPB	41
3.1.5 ADS	42
3.1.6 FES-I	43
3.1.7 DGI	44
3.1.8 LLFDI	45
3.2 Korrelationsanalysen	46
3.3 Vergleich iWALK 1 und iWALK 2	49
3.4 Lineare Regressionsanalyse	50
3.5 Schrittweise multiple Regressionsanalyse	50
3.6 Vergleich von „Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“	51
3.7 Vergleich von cerebellärer Ataxie (CA) und afferenter Ataxie (AA)	52
4. Diskussion	53
4.1 Diskussion der Ergebnisse	53
4.1.1 Quantitative Ganganalyse	53
4.1.2 „Single Task“ versus „Dual Task“	54
4.1.3 SARA	57
4.1.4 ADS	57
4.1.5 MoCA	58
4.1.6 FES-I	60
4.1.7 DGI	60
4.1.8 SPPB	60
4.1.9 LLFDI	61
4.1.10 Vergleich „Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“	61
4.1.11 Vergleich cerebelläre Ataxie (CA) versus afferente Ataxie (AA)	62
4.2 Limitationen der Studie	62
4.3 Ausblick	64
5. Zusammenfassung	65

6. Literaturverzeichnis	67
7. Eigenanteilserklärung.....	80
8. Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

AA – afferente Ataxie

Abb. – Abbildung

ACD – Alkoholische Kleinhirndegeneration

ADCA – Autosomal dominante cerebelläre Ataxie

ADS – Allgemeine Depressionsskala

ANOVA – univariate Varianzanalyse

AOA1 – Oculomotorische Ataxie (Aprataxin Gen)

AOA2 – Oculomotorische Ataxie (Senataxin Gen)

APDM – Ambulatory Parkinson's Disease Monitoring

ARSACS – Autosomal rezessive spastische Ataxie von Charlevoix-Saguenay

Bzw. – beziehungsweise

CA – cerebelläre Ataxie

DGI – Dynamic Gait Index

d. h. – das heißt

EA – Episodische Ataxie

etc. – et cetera

FES-I – Falls Efficacy Scale International

FRDA – Friedreich'sche-Ataxie

FXN – Frataxin Gen

FXTAS – Fragiles X-chromosomales Tremor-Ataxie-Syndrom

GAA – Guanin-Adenin-Adenin

ggf. – gegebenenfalls

HA – Hereditäre Ataxie

INAS – Inventory of Non-Ataxia Symptoms

iSAW – instrumented Stand and Walk

iSWAY – instrumented postural Sway

iTUG – instrumented Time Up and Go

iWALK – Instrumented long Walk

LLFDI – Late-Life Function and Disability Instrument

MCI – milde Form der kognitiven Beeinträchtigung

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

MRT – Magnetresonanztomografie

MSA-C – Multisystematrophie, cerebellärer Typ

OPAC – olivopontocerebelläre Atrophie

PCD – Paraneoplastische Ataxie

PCR – Polymerase-Kettenreaktion

SA – Sporadische Ataxie

SAOA – Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie

SARA – Scale of the Assessment and Rating of Ataxia

SCA – spinocerebelläre Ataxie

SPPB – Short Physical Performance Battery

SPSS – Marke der Softwarefirma IBM

z. B. – zum Beispiel

ProFaNE – Prevention of Falls Network Europe

WHO – World Health Organisation

1. Einleitung

Stürze begleiten uns unser ganzes Leben lang. Von der Kindheit bis ins hohe Alter – jeder kennt es, jeder hat es in irgendeiner Form schon einmal erlebt. Während unser Körper in jungen Jahren aufgrund seiner physischen Konstitution gegen die meisten Sturzfolgen gewappnet ist, haben Stürze im zunehmenden Alter nicht selten ernsthafte Konsequenzen. Vermehrte Krankenhauseinweisungen, Pflegeheimaufenthalte und Funktionseinschränkungen sind häufige Folgen (Tinetti and Williams, 1998).

Die Arbeit von Jacobi et al. untersuchte die Sturzinzidenz bei allen Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis 2013 am Universitätsklinikum Dresden stationär behandelt worden waren. Die Sturzinzidenz betrug je nach Fachabteilung 0,1 % bis 9,8 % und lag in der Palliativversorgung am höchsten (Jacobi et al., 2017). . In England und Wales sind Sturzereignisse Gegenstand von ca. einem Drittel aller gemeldeten Unfallberichte in Krankenhäusern (National Patient Safety Agency, 2007). Wie erheblich die Konsequenzen für das Gesundheitssystem sein können, zeigten Schwendimann et al. (2006) in ihrer Arbeit. In der Schweiz bedarf ein Drittel aller nicht im Krankenhaus erfolgten Sturzereignisse bei über 65 Jährigen einer medizinischen Versorgung. Die Kosten hierfür belaufen sich auf rund 200 Millionen US Dollar (Schwendimann et al., 2006). In den USA schätzt Morley (2007) die hierfür anfallenden Kosten auf gut 19 Milliarden US Dollar.

Wie oben erwähnt, führen Stürze häufig zu weiteren körperliche Auswirkungen. Zwischen 30 % und 70 % aller Sturzereignisse gehen mit körperlichen Auswirkungen einher. Kommt es zu schwerwiegenden Folgen, so sind diese häufig mit einer langwierigen Behandlungsdauer assoziiert, wie zum Beispiel hüftgelenksnahe Frakturen oder cerebrale Blutungen (Braun, 2012, National Patient Safety Agency, 2007). Weniger als 1 % der Sturzereignisse haben den Tod zur Folge. Jedoch beschreiben Sylliaas et al. (2009) die Sturzhäufigkeit als

wesentlichen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität in den folgenden neun Lebensjahren.

Ein weiterer wichtiger individueller und gesundheitsökonomischer Aspekt sind die psychosozialen Folgen von Sturzereignissen. Oliver et al. (2004) bezeichnen dies als Post-Sturz-Syndrom und beschreiben damit die Angst vor erneuten Stürzen. Um diese zu vermeiden, wird der Aktionsradius bzw. die Mobilität reduziert. Damit sinkt aber das Sturzrisiko nur bedingt. Eingeschränkte Mobilität hat zur Folge, dass die Fähigkeit zur Sturzkomensation vermindert wird. Der Rückgang von Muskelkraft, Koordination und Gleichgewichtsfähigkeit erhöhen indessen das Risiko für einen erneuten Sturz deutlich (Oliver et al., 2004). Weiterhin führt eine eingeschränkte Mobilität häufiger zum Verlust von sozialen Kontakten mit langfristiger sozialer Isolation (Gillespie et al., 2009, Heinze et al., 2007). Die dadurch bedingte eingeschränkte Selbstständigkeit und damit verbundene reduzierte Lebensqualität bedeutet für die Betroffenen häufig einen tiefen Einschnitt in die Versorgungssituation und fördert die Entstehung von Depressionen (Gillespie et al., 2009).

Laut einer Reihe von Studien stürzen ca. 30 bis 35 % aller Menschen über 65 Jahren und 50 % der über 90 jährigen Menschen mindestens einmal pro Jahr (Braun, 2012, Becker et al., 1999).

Der Auslöser für einen Sturz kann verschiedene Ursachen haben und das Risikoprofil ist häufig von einer multifaktoriellen Genese bestimmt. Hierbei findet man in der Literatur die Unterteilung in intrinsische und extrinsische Faktoren. Während zu den intrinsischen Faktoren selbstbegründete Risikofaktoren wie Krankheit, verminderte Aufmerksamkeitsleistung oder Schwäche zählen, gehören umgebungsbezogene Aspekte, beispielsweise Türschwellen, Teppichkanten oder unebene Böden zu den extrinsischen Faktoren. Zudem wird ein sturzrisikoerhöhtes Verhalten, wie zu schnelles Gehen beim Treppensteigen zu den extrinsischen Risikofaktoren gezählt (Perell et al., 2001).

Patienten mit einer degenerativen Ataxie entwickeln je nach Schweregrad der Erkrankung ein unterschiedlich progredientes Ausmaß an Gang- und Standunsicherheiten, die auch zu einer erhöhten Rate von Stürzen führen (Schlick et al., 2017, Fonteyn et al., 2010, van de Warrenburg et al., 2005). Mehrere Arbeitsgruppen haben an unterschiedlichen Probanden- und Patientengruppen gezeigt, dass es einen Zusammenhang zum Beispiel zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit (Etemadi, 2017, Muir et al., 2012), Dual Task-Anforderungen (Muir-Hunter and Wittwer, 2016, Lundin-Olsson et al., 1997) sowie einem spezifischen Ataxie Assessment (Aizawa et al., 2013) und erhöhter Sturzgefährdung gibt.

Effektive multimodale Interventionen reduzieren die Sturzrate bei älteren Menschen oder Menschen mit einem Risikoprofil, wie Gang- und Standstörungen um 30 bis 40 %. Allerdings sollten diese Interventionen vorrangig Menschen mit erhöhtem Risiko zukommen (Ganz et al., 2007). Eine individuelle, prospektive Erfassung des Sturzrisikos bei Ataxiepatienten würde es ermöglichen, diese gefährdeten Patienten präventiv zu trainieren.

In der vorliegenden Arbeit soll ein möglicher prognostischer Zusammenhang zwischen Sturzprädiktoren und der prospektiven Wahrscheinlichkeit von Sturzereignissen bei Patienten mit degenerativer Ataxie untersucht werden.

Nachfolgend werden die Grundlagen der Ataxien des Erwachsenenalters erläutert sowie eine Einführung in die Thematik gegeben.

1.1 Ataxie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Unter den Begriff der Ataxie (griechisch „Unordnung“) fällt eine Vielzahl erblicher und nicht erblicher Erkrankungen des Kleinhirns und seiner Verbindungen, „deren Leitsymptom eine progressive oder episodische Ataxie ist“ (Klockgether, 2018).

Die frühere Einteilung der Ataxien erfolgte hauptsächlich nach neuropathologischen Gesichtspunkten (Greenfield J.G., 1954, Holmes, 1908). Heutzutage wählt man eine Klassifizierung nach ätiologischen und klinischen Gesichtspunkten aus, welche initial durch die Arbeiten von Currier und Harding (Currier, 1984, Harding, 1983) geprägt wurden und in den letzten Jahren insbesondere molekulargenetisch weiter aufdifferenziert wurde. Eine aktuelle Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ataxien des Erwachsenenalters mit freundlicher Genehmigung: (Klockgether, 2018)

Autosomal rezessive Ataxie	Friedreich Ataxie (FRDA) Andere autosomal rezessive Ataxien
Autosomal dominante Ataxie	Spinocerebelläre Ataxie (SCA) Episodische Ataxie (EA)
X-Chromosomal vererbte Ataxie	Fragiles X-chromosomales Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS)
Sporadisch degenerative Ataxie	Multisystematrophie, cerebellärer Typ (MSA-C) Sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie (SAOA)
Erworbene Ataxien	Alkoholische Kleinhirndegeneration (ACD) Paraneoplastische Ataxie (PCD) Andere erworbene Ataxien

1.1.2 Epidemiologie

Eine Übersichtsarbeit von Subramony, S.H. (2017) zeigt eine Zusammenfassung (Tabelle 2) der Prävalenzstudien über Ataxieformen, welche aktuell in der Literatur zu finden sind:

Tabelle 2: Prävalenz von Ataxieformen: HA, hereditäre Ataxie; SA, sporadische Ataxie; FRDA, Friedreich'sche Ataxie; SCA, spinocerebelläre Ataxie. Modifiziert nach Subramony (Subramony, 2017).

Quelle	Land	Diagnose	Häufigkeit auf 100,000 Einwohner
Sridharan et al. (1985)	Libyen	HA	2,7
Brignolo (1986)	Italien	HA	4,8
Leone (1990)	Italien	FRDA	1,2
Polo (1991)	Spanien	HA	10,6
Filla (1992)	Italien	HA	4,8
Leone (1995)	Italien	HA	10,5
Silva (1997)	Portugal	HA	4,4
Sasaki (2003)	Japan	HA, SA	15,7 (30 % HA)
Tsuji (2008)	Japan	HA, SA	18,5 (33 % HA)

Quelle	Land	Diagnose	Häufigkeit auf 100,000 Einwohner
Shibata-Hamaguchi (2009)	Japan	SCA 3	19,1
Muzaimi (2004)	Wales	HA, SA	1,8 HA 8,4 SA
Erichsen (2009)	Norwegen	HA	6,5
Tallaway (2010) Farghaly (2011)	Ägypten	alle Ataxien	38,35
Coutinho (2013)	Portugal	HA	8,9
Musselman (2014)	Europa	Kinder	26

Die Gesamtprävalenz von Ataxien unterliegt demnach einer Schwankungsbreite von 2,7 bis 38,35 pro 100,000 Einwohner. Subramony (2017) weist in seiner Arbeit darauf hin, dass die meisten Studien nicht bevölkerungsbasiert sind, die Einschlusskriterien verschieden sind und die Probandengruppen variieren. Der Autor postuliert die Möglichkeit, dass die meisten Studien die wahre Prävalenz von Ataxien unterschätzten (Subramony, 2017).

1.1.3 Diagnose

Die Diagnostik einer Ataxie erfordert neben einer ausführlichen Anamnese eine detaillierte klinisch neurologische Untersuchung, die Durchführung bildgebender

Verfahren, vorrangig MRT-Schädel, sowie ggf. genetische Tests. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung kann eine Liquoranalyse und eine elektrophysiologische Untersuchung zentraler und peripherer Nervenbahnen erforderlich sein.

1.1.4 Therapieoptionen

Die Therapieoptionen für degenerative Ataxien sind aktuell begrenzt. Momentan gibt es keine spezifische Therapie, welche den Ausbruch der Erkrankung verhindern oder den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen könnte (Subramony, 2017). Wobei es durchaus positive Hinweise für die Wirksamkeit der Behandlung mit Riluzol gibt (Romano et al., 2015). Eine weitere Substanz - Acetyl-DL-Leucin - wird aktuell in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (Feil et al., 2017). Für eine Wirksamkeit von Antioxidantien bei FRDA gibt es keine ausreichende Evidenz (Kearney et al., 2016). Eine Therapie der Begleitsymptomatik wird empfohlen, unter Berücksichtigung der erhöhten Anfälligkeit von Ataxiepatienten für Nebenwirkungen unter zentralnervöser Medikamenteneinnahme (z. B. Baclofen bei Spastik) (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Zudem spielt die physiotherapeutische Betreuung eine bedeutende Rolle. Die Arbeitsgruppe um Ilg et al. zeigte, dass es möglich ist, durch intensives Training die Symptomatik der Ataxie und Alltagsfunktionen zu verbessern (Ilg et al., 2010, Ilg et al., 2009).

1.2 Autosomal dominante Ataxie

Die autosomal dominant erblichen cerebellären Ataxien (ADCA) zählen zu den hereditären cerebellären Bewegungsstörungen mit häufig spätem Erkrankungsbeginn (> 25. Lebensjahr). Neuropathologisch zeigt sich dies durch eine langsame und progressive Degeneration des Kleinhirns sowie der afferenten wie auch efferenten Kleinhirnbahnen. Zudem gibt es Hinweise auf eine Mitbeteiligung des Hirnstamms, der Basalganglien, des Rückenmarks und

des peripheren Nervensystems (Harding, 1982). Innerhalb der letzten Jahre wurde es möglich, > 40 verschiedene ADCA-Genotypen zu differenzieren. Die auf molekulargenetischer Ebene definierten Formen der autosomal-dominanten Ataxie werden mit dem Begriff der spinocerebellären Ataxie (SCA) beschrieben. Weiterhin lassen sich die ebenfalls dominant vererbten episodischen Ataxien (EA) von den SCA unterscheiden (Klockgether et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit wurden Probanden mit SCA 1, 2, 6, 14 sowie weiteren bisher genetisch nicht definierten ADCA eingeschlossen.

Studien in verschiedenen Ländern zeigen, dass weltweit die SCA 3 (21 %) die häufigste Form darstellt, gefolgt von der SCA 6 und der SCA 2 (jeweils 15 %). Zu beachten ist, dass die Zahlen je nach Region und Gründereffekten stark variieren (de Castilhos et al., 2014, Sumathipala et al., 2013, Traore et al., 2011, Sura et al., 2009, Schöls et al., 2004). Die SCA 14 stellt mit < 1 % der ADCA-Fälle eine seltene Unterform dar (Chen et al., 2005).

Die Mutation des SCA 1-Typs befindet sich auf dem Chromosom 6p (Orr et al., 1993) und liegt bei SCA 2 auf dem Chromosom 12q (Imbert et al., 1996). Bei SCA 6 liegt die genetische Veränderung im Bereich des CACNA1A-Gens (Komeichi et al., 2001), während bei SCA 14 eine Assoziation mit einer Punktmutation des PRKCG-Gens vorherrscht (Wedding et al., 2013). Die SCA-Typen 1, 2 und 6 entsprechen einer instabilen expansiven Trinukleotid-Repeat-Erkrankung mit Veränderung der Repeatlänge (siehe Tabelle 3). Je länger ein Repeat ist, desto früher zeichnet sich der Erkrankungsbeginn ab und desto schwerer ist der Krankheitsverlauf (Klockgether et al., 1996, Orr et al., 1993). Diagnostisch lassen sich diese Repeatexpansionen mittels Polymerase-Kettenreaktionen (PCR) feststellen.

Tabelle 3: Vergleich physiologischer und pathologischer Repeatlängen bei SCA 1, SCA 2, (Imbert et al., 1996, Pulst et al., 1996, Sanpei et al., 1996, Kawaguchi et al., 1994, Orr et al., 1993) und SCA 6 (Komeichi et al., 2001). Patienten mit Repeatexpansionen in diesen Genen gehörten zu dem in dieser Studie untersuchten Probandenkollektiv.

SCA	Physiologische Repeatanzahl	Pathologische Repeatanzahl
SCA 1	6 - 39	39 - 83
SCA 2	14 - 31	35 - 64
SCA 6	4 - 16	21 - 27

Neuropathologisch lässt sich bei der SCA 1 typischerweise eine olivopontocerebelläre Atrophie (OPCA) mit einer Zelldegeneration des primär motorischen Kortex, des Thalamus, des Cerebellums sowie der afferenten Bahnen des Rückenmarkes und der Pyramidenbahn finden (Rüb et al., 2012, Koeppen, 2005).

Bei Patienten mit einer SCA 2 zeigt sich neben einer OPCA ein zusätzlicher Verlust von Purkinje-Zellen, eine Degeneration der unteren Olive, der pontinen Kerne und der pontocerebellären Bahnen. Zudem waren häufig die Hinterstrang- und die spinocerebellären Bahnen sowie die Substantia nigra betroffen (Koeppen, 2005, Estrada et al., 1999).

Die SCA 6 zeichnet sich besonders durch eine Degeneration der Vestibulocerebellums und des Pedunculus cerebelli inferior aus. Des Weiteren können Hirnstammgebiete, wie die Vestibulariskerne, die untere Olive und der Tractus spinocerebellaris betroffen sein (Wang et al., 2010).

Kernspintomografische zeigen sich bei der SCA 14 eine cerebelläre Atrophie, vorwiegend die mittelliniennahen Strukturen betreffend (Chen et al., 2005).

Klinisch präsentieren sich die SCA mit einer allmählichen Progression der cerebellären Ataxie. Im Vordergrund steht eine Gang- und Standataxie, die entweder allein auftritt oder mit anderen nicht-cerebellären neurologischen Symptomen wie Dysphagie, Spastik, Dystonie, Neuropathie, Sakkadenverlangsamung, Ophthalmoplegie, autonomer Dysfunktion, Parkinsonismus sowie kognitiven Störungen einhergehen (Schmitz-Hübsch et al., 2008).

1.3 Sporadisch degenerative Ataxie

1.3.1 Multisystematrophie, cerebellärer Typ – MSA-C

Die MSA ist eine im Erwachsenenalter (> 30. Lebensjahr) beginnende, sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung die durch autonome Funktionsstörungen, Parkinsonsymptomatik oder cerebelläre Ataxie gekennzeichnet ist. Neuropathologisch bestehen ausgedehnte alpha-synucleinhaltige zytoplasmatische Einschlüsse und nigro-striatale und/oder olivo-pontocerebelläre Degenerationen (Lin et al., 2014, Wenning et al., 2004).

Klinische Kriterien für eine Diagnose einer cerebellären Form der MSA sind neben einem cerebellärem Syndrom auch ein autonomes Versagen mit Urininkontinenz oder überschießender Orthostasereaktion (Gilman et al., 2008).

1.3.2 Sporadische Ataxie unbekannter Ursache (Sporadic adult-onset ataxia – SAOA)

Diese Ataxieform beginnt im Erwachsenenalter und stellt eine Ausschlussdiagnose dar (Abele et al., 2002). Die Patienten erfüllen weder die diagnostischen Kriterien einer Multisystematrophie, noch finden sich Nachweise einer genetischen Ursache. Auch die Suche nach Auslösefaktoren für erworbene Ataxien (siehe Tabelle 1) bleibt ergebnislos.

Die Prävalenz der SAOA betrug in einer Untersuchung aus Wales 8,4 pro 100.000 Einwohner (Muzaimi et al., 2004). Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn war 53,8 Jahre. 90,7 % beklagten eine Gangstörung. Bei 33,3 % zeigte sich ein weitgehend reines cerebelläres Syndrom. 66,7 % wiesen zusätzlich nicht-cerebelläre Symptome auf (Muzaimi et al., 2004). Hierzu gehörten Pyramidenbahnzeichen oder sensible Störungen (Abele et al., 2002).

1.4 Autosomal rezessive Ataxie

Die autosomal rezessiv vererbten Ataxien gehören zu einer Gruppe seltener, heterogener Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems mit häufig früherem Erkrankungsbeginn (< 20. Lebensjahr). Neuropathologisch zeigt sich eine Degeneration des Kleinhirns und des Rückenmarks. Mittlerweile konnten > 70 der ursächlichen Genmutationen identifiziert werden. So ist z. B. das Frataxin (FXN) bei Friedreich'scher Ataxie (FRDA), Tocopherol-Alpha-Transferprotein bei Ataxie mit Vitamin-E-Mangel, Aprataxin bei Ataxie mit okulomotorischer Ataxie Typ 1 (AOA 1) und Senataxin bei Ataxie mit okulomotorischer Ataxie Typ 2 (AOA 2) molekulargenetisch beschrieben (Palau and Espinós, 2006).

Des Weiteren kann eine klinisch heterogene Gruppe von Patienten mit Mutationen in der mitochondrialen DNA-Polymerase-Gamma (POLG) molekulargenetisch erfasst werden (Synofzik et al., 2012).

Eine weitere Gruppe betrifft Patienten mit Mutationen auf dem SACS-Gen mit der so genannten autosomal rezessiven spastischen Ataxie von Charlevoix-Saguenay (ARSACS) (Vermeer et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurden neben Patienten mit einer SCA, ADCA, SAOA MSA-C, auch Patienten mit einer FRDA, POLG-assoziierten Ataxie und ARSACS eingeschlossen.

1.4.1 Friedreich'sche Ataxie – FRDA

Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Nikolaus Friedreich im Jahre 1863 benötigte die Forschung mehr als 130 Jahre bis zur Entdeckung der pathologischen Repeat-GAA-Expansionsmutation. Diese Mutation im Intron 1 des FXN-Gens auf dem Chromosom 9q ist in 98 % der Erkrankungsfälle vertreten (Campuzano et al., 1996). Die FRDA ist eine vorwiegend afferente Ataxie-Form mit sensibler Neuropathie und Hinterstrangdegeneration. Eine Korrelation zwischen der Repeatlänge, dem Auftreten von Krankheitsmerkmalen und Krankheitsbeginn ist in der Literatur beschrieben (Monrós et al., 1997, Schols et al., 1997, Dürr et al., 1996, Filla et al., 1996).

Neuropathologisch findet man eine Entmarkung, Axonverlust und Gliose der Hinterstränge, Stilling-Clarke-Säule und des Tractus spinocerebellaris. Eine Verschmälerung der Hinterhornwurzel, reduzierte Spinalgangliennervenzellen sowie eine Degeneration der Pyramidenbahnen. Häufig finden sich zusätzlich ausgeprägte Degenerationen im präzentralen Kortex, der untere Olive, den Vestibularis- und Cochleariskernen, Pallidum sowie Nucleus dentatus (Pfeifer et al., 2002).

Die Friedreich Ataxie (FRDA) ist die häufigste Form der autosomal-rezessiven Ataxien. Die Prävalenz liegt schätzungsweise bei 1 : 50.000 in der kaukasischen Bevölkerung (Pandolfo, 2009).

Klinisch präsentiert sich die FRDA mit Stand- und Gangschwierigkeiten (sensible Ataxie) und mit häufig frühem Erkrankungsbeginn. Zudem zeigt sich ein Verlust von Reflexen und der Sensibilität, eine Dysarthrie, Skoliose und Spreizhohlfuß, distale Muskelatrophien sowie die Entwicklung einer hypertrophen Kardiomyopathie. Fakultativ treten Symptome wie eine Optikusatrophie, visuelle Störungen, Schwerhörigkeit, Parästhesien, Spastik, Tremor, kognitive Störungen und ein Diabetes Mellitus auf (De Michele and Filla, 2015, Pfeifer et al., 2002).

1.4.2 Ataxie mit Mutationen der Polymerase Gamma – POLG

Patienten mit POLG-Mutationen weisen eine chronische externe Ophthalmoplegie, eine Areflexie der unteren Extremitäten, eine Pallhypästhesie und eine Ataxie auf. Auch andere Bewegungsstörungen (Dystonie, Chorea, Myoklonus) können auftreten. Die Patienten haben eine schwere Afferenzstörung aufgrund einer axonalen sensiblen Polyneuropathie (Synofzik et al., 2012).

1.4.3 Autosomal rezessive spastische Ataxie von Charlevoix-Saguenay – ARSACS

Typischerweise beginnt die ARSACS < 14. Lebensjahr. Die Mutationen betreffen das SACS-Gen auf dem Chromosom 13q12.12, welches für das Protein Sacsin kodiert. Neben einer vorwiegend die unteren Extremitäten betreffenden Spastizität stehen eine sensomotorische, axonale Neuropathie und eine vorwiegend den Vermis betreffende Atrophie im Vordergrund. Hierbei handelt es sich um eine seltene Form der Ataxie, die jedoch bei Patienten mit Manifestation im jugendlichen Alter als Ursache bedacht werden muss (Vermeer et al., 2008).

1.3 Sturz

Die Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly (1987) beschreibt einen Sturz als ein Ereignis, in dessen Folge eine Person unbeabsichtigt auf dem Boden oder einer niederen Ebene aufkommt, welcher nicht im Zusammenhang mit einem Stoß, Ohnmacht/ Bewusstseinsstörung, Schlaganfall oder epileptischen Anfall steht. Die Prevention of Falls Network Europe (ProFaNE) vereinfachte diese Definition und beschreibt einen Sturz als ein unerwartetes Ereignis, in dessen Folge eine Person plötzlich auf dem Boden oder einer niederen Ebene aufkommt (ProFaNE, 2012). Eine

vergleichbare Definition eines Sturzes findet man bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Lord et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Sturzereignis anhand der Definition nach ProFaNE gewählt. Beinah-Stürze wurden dabei ausgeschlossen.

1.4 Stürze und Ataxie

Da Patienten mit einer degenerativen Ataxie ein unterschiedlich progredientes Ausmaß an cerebellärer Symptomatik entwickeln, treten immer wieder Stürze oder Beinahe-Stürze auf. Van de Warrenburg et al. (2005) zeigten in Ihrer Arbeit, dass 93 % der Patienten mit einer spinocerebellären Ataxie mindestens einmal pro Jahr stürzten. 85 % der Patienten erlitten bei mindestens einem Sturz eine Verletzung. In der altersgemachten Kontrollgruppe stürzten 24 % einmal pro Jahr. 39 % trugen dabei eine Verletzung davon (van de Warrenburg et al., 2005). Fonteyn et al. (2010) untersuchten in ihrer Arbeit 280 Patienten mit cerebellärer Ataxie, wobei retrospektiv 73,6 % der Patienten eine positive Sturzanamnese in den vorangegangenen 12 Monaten angaben. 57 % verzeichneten einen Sturz pro Monat, 12,3 % einmal pro Woche und 3,5 % stürzten schließlich täglich. 74 % der Patienten zogen sich dabei sturzbedingte Verletzungen zu, 22,5 % davon schwer (Frakturen). Die Faktoren, welche dabei mit einer erhöhten Sturzfrequenz verbunden waren, umfassten den Schweregrad der Ataxie, die Dauer der Erkrankung sowie das Vorhandensein von extracerebellären Symptomen (Fonteyn et al., 2010). Dies bestätigte sich in einem prospektiven Design, anhand eines Sturztagebuchs und detailliertem Fragebogen zum Sturzereignis (Fonteyn et al., 2013). Eine aktuelle Publikation berichtete eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Ataxie (SARA) einerseits und Stürzen durch Stolpern beim Gehen bzw. Schrittlängenvariation andererseits. Das Ausmaß der Schrittvariabilität war prädiktiv für Stürze durch Stolpern beim Gehen, nicht aber für Stürze, die bei Lagewechseln (vom Liegen in den Stand) oder beim Bewältigen von Treppen auftraten (Schlick et al., 2017).

1.5 Zielsetzung

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautete, ob aus einer Vielzahl prospektiv erhobener Parameter, die sowohl Skalen als auch Gangparameter beinhalteten, eine Kombination verschiedener prognostischer Marker identifiziert werden kann, welche einen hohen prognostischen Wert hinsichtlich Sturzhäufigkeit bei degenerativer Ataxie darstellt.

2. Methoden

2.1 Population

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 39 Patienten mit degenerativer Ataxie im Alter von 36 bis 79 Jahren eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus einem deutschlandweiten Daten-Pool der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen. Dies ermöglichte eine deutschlandweite Rekrutierung, die Untersuchung fand stets am Universitätsklinikum Tübingen statt.

Die Untersuchungen fanden von November 2013 bis Juli 2015 statt. Im Rahmen des Gesamtprojektes liegt ein Ethikvotum unter der Nummer 602/2012801 vor. Die vorliegende Arbeit stellt ein Teilprojekt dar.

Insgesamt wurden 30 Patienten mit einer cerebellären Ataxie (fünf SCA, 11 ADCA, 12 SAOA, ein ARSACS, ein MSA-C) in einem Alter von 36 bis 79 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der 16 weiblichen und 14 männlichen Patienten lag bei 59 Jahren.

Zudem wurden neun Patienten mit einer afferenten Ataxie (fünf FRDA und vier POLG) in einem Alter von 37 bis 57 Jahren in die Arbeit eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der vier weiblichen und fünf männlichen Probanden lag bei 49 Jahren.

An der zur Baseline-Messung gehörenden Assessmenterhebung konnten alle 39 Ataxie-Patienten teilnehmen.

Bei 34 von 39 Patienten konnten die Ganganalyse (siehe Punkt 2.5) durchgeführt werden. Bei fünf Patienten wurden aus Sicherheitsgründen auf diese Form der Datenerhebung verzichtet, da sie die unten genannte Bedingung des freien Stehens (siehe Punkt 2.2) nicht erfüllten. Zudem lassen

sich die Ganganalysen bei aufgehobener freier Gehfähigkeit, und dadurch bedingter Zuhilfenahme von Stützmaßnahmen, nicht aussagekräftig interpretieren. Insgesamt konnten im iWALK1 n = 30, im iWALK 2 n = 24 und im iWALK 3 n = 27 vollständige Datensätze erhoben werden. Aufgrund von nicht auswertbaren Messungen wurden die restlichen Datensätze aus der Ganganalyse ausgeschlossen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Untersuchungsgruppe

Für die Patienten mit Ataxie galten folgende Einschlusskriterien:

- Diagnose einer degenerativen Ataxie
- Bestehende Gangstörung
- Alter zwischen 18 und 85 Jahren
- Kein Alkohol- oder Medikamentenabusus oder sonstige toxische Ursache der Ataxie
- Kein cerebrales Ischämie- oder Blutungsereignis in der Anamnese
- Keine maligne oder infektiöse Erkrankung
- vorhandene Compliance/ Awareness für das sechs monatige Führen des Sturztagebuches

zusätzliches Einschlusskriterium für die Durchführung der Ganganalyse:

- Freies, selbständiges Gehen für mindestens 10 Schritte
- Freier, selbstständiger Stand für mindestens 10 Sekunden

Ausschlusskriterien für die Durchführung der Ganganalyse

- Jede durch andere Ursachen hervorgerufene Gangstörung (z. B. Arthrose, Polyneuropathie, Muskelerkrankungen, degenerative Wirbelsäulen-Erkrankung)
- Kognitive Einschränkungen, die das Instruktionsverständnis beeinträchtigen

2.3 Durchführung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgte an einem Patientenkollektiv (n = 39) eine ausführliche Erhebung der retrospektiven Sturzanamnese, Sturzgefährdung mittels Selbsteinschätzung und eine klinisch, neurologische Untersuchung. Die standardisierte Assessmentreihe (siehe 2.4.) wurden ausgewählt, um eine möglichst breite Erfassung sturzassoziierter Risikofaktoren abzudecken. Eine Gang- und Laufanalyse anhand Körpersensoren komplettierte die Datenerhebung (siehe 2.5). Des Weiteren erhielten alle Patienten eine Instruktion zur Führung eines sechs monatigen Sturztagebuches zur Erfassung der prospektiven Sturzereignisse (siehe 2.4.8).

Im zweiten Teil der Untersuchung erfolgte eine motorische Ganganalyse (siehe Punkt 2.5).

2.4 Assessments

2.4.1 Scale of the Assessment and Rating of Ataxia – SARA

Die SARA ist ein international anerkannter Ataxie-Test und ermöglicht eine klinische Beurteilung des Schweregrades der Ataxie. In einer Arbeit von Schmitz-Hübsch et al. (2006) wurde die SARA entwickelt. Acht Einheiten bewerten Gang, Stand, Sitzen, Sprache, Finger-Nase-Koordination, schnell alternierende Bewegungsabläufe, Finger-Folge-Bewegungen sowie den Hacke-Schienbein-Versuch. Die maximale Punktzahl liegt bei 40 Punkten und entspricht einer stark ausgeprägten Ataxie, wohingegen null Punkte das Fehlen von jeglichen Ataxie-Symptomen anzeigt. Die Validität und Reliabilität wurde durch mehrere multizentrische Studien bei SCA-, Nicht-SCA-Ataxie-Patienten sowie Kontrollgruppen belegt (Schmitz-Hübsch et al., 2010, Weyer et al., 2007, Schmitz-Hübsch et al., 2006). In der Kontrollgruppe von Schmitz-Hübsch et al. (2006) zeigten sich im Summenscore Werte von 0,4 +/- 1,1 (Range 0 - 7,5). Somit wiesen 79 % der gesunden Probanden einen SARA-Wert von Null auf.

Die Interrater-Reliabilität erwies sich als sehr hoch (ICC = 0,98; (Schmitz-Hübsch et al., 2006) ICC = 0,98 - 0,99; (Weyer et al., 2007).

2.4.2 Falls Efficacy Scale International - FES-I

Die FES (Falls Efficacy Scale) wurde entwickelt, um angstassoziierte Sturzfaktoren abzubilden (Tinetti et al., 1990). Da Angst wesentlich ein subjektives Maß ist und wesentlich die Selbstwirksamkeit einer Person einschränkt, wurde die aktivitätsbezogene Selbstwirksamkeit der Probanden mittels eines subjektiven Fragebogens überprüft: der Untersuchte gibt das Maß an Bedenken an, unter der eine Aktivität ausgeführt werden kann, ohne zu stürzen. Yardley et al. (2005) modifizierten und entwickelten das Instrument weiter und nannten es FES-I. Die aktuelle, internationale Version, besteht aus 16 Fragen, die jeweils eine Aktivität beschreiben, wie zum Beispiel ein Bad nehmen oder duschen. Dabei kann zwischen „keinerlei“ (1 Punkt), „einigen“ (2 Punkte), „ziemlichen“ (3 Punkte) oder „sehr großen Bedenken“ (4 Punkte) ausgewählt werden. Somit liegt die Testsumme zwischen 16 Punkten (keine Sturzangst) und 64 Punkten (maximale Sturzangst). Die Gütekriterien der FES-I wurden in mehreren Studien untersucht und belegt. Die FES-I zeigt eine hohe Reliabilität und Validität (Kempen et al., 2008, Yardley et al., 2005).

Für den klinischen Gebrauch entwickelte M. Kempen und Kollegen eine Kurzform (2007). Diese besteht aus 7 Fragen und wurde in der vorliegende Arbeit genutzt. Die Short-FES-I zeigte hierbei eine ähnlich starke Aussagekraft wie das Original (Cronbach's alpha: 0,92; ICC: 0,83) (Kempen et al., 2007).

2.4.3 Dynamic Gait Index - DGI

Der DGI ist ein klinisches Instrument zur Beurteilung von Gang, Gleichgewicht und Sturzrisiko. 1995 wurde dieser erstmals von der Anne Shumway-Cook und der Marjorie Woollacott beschrieben (Shumway-Cook and Woollacott, 1995). Seitdem wurde der DGI von Forschern in unterschiedlichen Bereichen

eingesetzt: Schlaganfall (Jonsdottir and Cattaneo, 2007), Parkinson (Dibble and Lange, 2006), Multiple Sklerose (McConvey and Bennett, 2005) Schwindel und Gleichgewichtsproblemen bei > 65 jährigen Probanden (Chiu et al., 2006, Boulgarides et al., 2003), > 65 jährigen gesunden, selbständigen Probanden (Shumway-Cook et al., 1997a) sowie > 75 jährigen, gesunden, selbständigen Probanden (Hamel and Cavanagh, 2004).

Durch diese Validierung in einer relativ großen Breite an verschiedenen Anwendungsgebieten lässt dies auf ein verlässliches Test-Instrument schließen. Für die Durchführung des DGI wurde in der vorliegenden Arbeit stets ein Manual verwendet, welches die exakten Aufgabeninstruktionen beinhaltet. Somit konnte eine standardisierte Durchführung des DGI gewährleistet werden.

Der DGI besteht aus acht verschiedenen, alltagsnahen Aufgaben, in denen der Proband insgesamt 24 Punkte erreichen kann. Pro Aufgabe sind maximal 3 Punkte möglich. Eine Punktzahl ≤ 19 Punkte wird mit einem erhöhten Sturzrisiko bei gesunden Älteren (Shumway-Cook et al., 1997a) sowie bei vestibulären Gangstörungen (Whitney et al., 2003, 2000) angegeben. Die Arbeitsgruppe um Cattaneo et al. (2006) relativierte diese Aussage bei Patienten mit Multipler Sklerose. Eine Punktzahl \leq von 13 Punkten detektierte nur 45 % der sturzgefährdeten Patienten. Die Autoren verwiesen darauf, dass ebenso andere individuelle Risikofaktoren miteinbezogen werden müssen. Boulgarides et al. (2003) beschrieben einen möglichen Deckeneffekt und damit eine Ungenauigkeit zur Differenzierung zwischen Sturzgefährdeten und Nicht-Sturzgefährdeten gesunden älteren Probanden (> 65 Jahre).

In einer Studie von Shumway-Cook et al. (1997b) konnte eine sehr gute Interrater-Reliabilität ($r = 0,98$) festgestellt werden. Hall et al. (2006) bestätigte dies mit einer Intraklassenkorrelation von $0,86 - 1,0$. Eine Arbeit der Universität Pittsburgh (Whitney et al., 2003) zeigte eine mäßige Interrater-Reliabilität von $0,64$. Im Gegensatz zu der Pittsburgher Arbeit erfolgte in der Shumway-Cook-Studie eine Schulung der Tester zur Durchführung des DGI. Dies legt nun die Vermutung nahe, dass aus diesem Grunde eine stärkere Interrater-Reliabilität aufgezeigt werden kann, als es bei der alleinigen Aushändigung der

schriftlichen Testunterlagen möglich wäre. In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine Schulung der Tester vorgenommen.

2.4.4 Short Physical Performance Battery – SPPB

Die Short Physical Performance Battery wurde erstmals von Guralnik et al. (1994) im Rahmen einer Kohortenstudie entwickelt und beschrieben. Über das National Institute on Aging wurde die SPPB verfügbar gemacht. Dieses Instrument ermöglicht eine objektive Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit beim älteren Menschen und dient zur Bewertung der unteren Extremitäten-Funktion sowie zur Beurteilung der Sarkopenie (Mijnarends et al., 2013) und Frailty (da Camara et al., 2013). In verschiedenen Studien mit verschiedenen Populationen, wie in Kanada und Brasilien (Freire et al., 2012) sowie Kolumbien (Gomez et al., 2013) konnte eine hohe Validität und Reliabilität gezeigt werden. Die Test-Retest-Reliabilität betrug hierbei stets > 80 %.

Die SPPB besteht aus 3 Balancetestungen (Semi-Tandemstand, Tandemstand, Seit-an-Seit-Stand), einer Gangtestung und einem Stuhl-Aufsteh-Test.

2.4.5 Late-Life Function and Disability Instrument – LLFDI

Der Test wurde speziell für ältere, aber noch selbstständig lebende Menschen entwickelt. Der LLFDI besteht aus zwei Teilen: Ein Fragebogen zur Funktionsfähigkeit und den Schwierigkeitsgraden bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten sowie ein Fragebogen zur Beeinträchtigung der Teilhabe im Alltag. Zwei amerikanische Arbeitsgruppen (Jette et al., 2002, Haley et al., 2002) zeigten, dass der LLFDI sowohl in Validität als auch in der Test-Retest Reliabilität eine mittelgradige bis hohe Korrelation ($r = 0,68 - 0,82$) aufwies. Dies wurde in einer Arbeit von Sayers et al. (2004) bestätigt. Eine rezente Übersichtsarbeit (Beauchamp et al., 2014), die 71 Studien heranzog, stellte

fest, dass der Gesamtscore und die Subskala für die untere Extremität die höchste Effektstärke aufzeigte.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich der Fragebogen zur Funktionsfähigkeit verwendet. Aus den ursprünglich 32 Fragen wurden 18 ausgewählt und in die Baseline-Testung integriert.

2.4.6 Montreal Cognitive Assessment – MoCA

Das Montreal Cognitive Assessment wurde erstmals von Nasreddine et al. (2005) beschrieben, um schnell und effizient leichte kognitive Einschränkungen bei Patienten zu detektieren. Der MoCA besteht aus 11 Untereinheiten. Neben Konzentration, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen, werden auch Gedächtnis, Sprache, Orientierung, Rechnen sowie visuelle Konstruktionsfähigkeit und konzeptuelles Denken geprüft. Die maximale Anzahl beträgt 30 Punkte. 26 oder mehr Punkte werden als normal eingestuft.

Das MoCA wurde in mehreren Sprachen und Ländern validiert. Sowohl die Validität (Freitas et al., 2012) als auch die Reliabilität sind beschrieben und belegt. Zwei chinesische Arbeitsgruppen (Chu et al., 2015, Tu et al., 2013) beschrieben eine Interrater-Reliabilität von $p = 0,96$ und $p = 0,97$.

2.4.7 Allgemeine Depressionsskala – ADS

Die Allgemeine Depressionsskala ist ein Selbstbeurteilungsbogen und wird als Screeninginstrument eingesetzt. Sie basiert auf der ursprünglichen Form der CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale) und wurde von Radloff 1977 in Zusammenarbeit mit dem US-amerikanischen National Institute for Mental Health entwickelt und publiziert (Radloff, 1977). Hautzinger und Bailer entwickelten und validierten eine deutschsprachige Version (1993). Die ADS wurde in ihrer Konzeption auf den Diagnosekriterien des ICD-10 entwickelt. Diese besteht aus 20 Fragen in der Langform (ADS-L) und aus 15

Fragen in der Kurzform (ADL-K). In der vorliegenden Arbeit wurde die Langform (ADS-L) verwendet. Neben negativen Denkmustern werden körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und die Dauer der Beeinträchtigung erfragt. Der Bezugszeitraum ist die letzte zurückliegende Woche und die ADS erfragt depressive Symptome wie Niedergeschlagenheit, Interessenlosigkeit, Antriebslosigkeit, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Traurigkeit, Rückzug, Angst, Weinen und Selbstabwertung. Alle Fragen können über eine vierstufige Likertskala angekreuzt werden.

Das Verfahren wurde in zahlreichen Studien eingesetzt und verfügt über gute Gütekriterien und Vergleichswerte: Cronbachs Alpha als Maß für die interne Konsistenz liegt je nach Stichprobe bei der ADS-L zwischen $r = 0,82 - 0,92$. Die Testhalbierungsreliabilität liegt bei 0,89. Zudem erzielten Raschanalysen der Langform eine Reliabilität von $r = 0,83 - 0,97$ (Hautzinger et al., 2012). Die Validität der ADS zeigte sich in einer hohen Korrelation ($r = 0,9$) mit anderen Verfahren wie der Befindlichkeitsskala, der Hamilton Depressionsscale sowie dem Beck Depressionsinventar (Hautzinger M.; Bailer M., 1993). Die diskriminative Validität für Spezifität und Sensitivität wird mit einer ROC-Analyse als gut beschrieben (AUC zwischen .93 und .95) (Hautzinger et al., 2012).

Insgesamt sind 60 Punkte möglich. Der Cut-Off liegt bei 22 Punkten und weist laut Autoren auf eine depressive Störung hin, sichert jedoch nicht die Diagnose einer Depression (Hautzinger et al., 2012).

2.4.8 Prospektives Sturztagebuch

Während der gesamten Durchführungsphase der Studie wurde von allen Probanden ein Sturztagebuch für sechs Monate geführt. Um möglichst jeden Sturz zu erfassen und ein genaues Abbild der Sturzhäufigkeit und Ursache darzustellen, erfolgten zusätzlich strukturierte Telefoninterviews. Das Manual des Sturztagebuchs für die Probanden sowie der Interviewleitfaden wurden von Experten des Farseeing-Projektes entwickelt und übersetzt (FarseeingResearch, 2017). Das Führen des Sturztagebuches sowie das

Telefoninterview trugen dazu bei, die Motivation der Probanden zur Teilnahme hoch zu halten (Bloem et al., 2001).

2.4.9 Retrospektive Erfassung der Sturzhäufigkeit

Anhand der anamnestischen Angaben wurde die Sturzhäufigkeit zusätzlich zur prospektiven Erhebung retrospektiv für die letzte Woche, des letzten Monats, und der letzten sechs Monate abgefragt. Ziel war es durch diese Erfassung bereits zu Studienbeginn Hinweise auf die zu erwartenden Sturzhäufigkeiten zu erhalten.

2.5 Ganganalyse

APDM - Mobility Lab

APDM™ - „Ambulatory Parkinson’s Disease Monitoring“ (APDM, 2015) wurde speziell für Parkinsonpatienten entwickelt, um ein tragbares, valides und reliables Messinstrument für deren Ganganalysen zu ermöglichen (Mancini et al., 2011, Mancini and Horak, 2016, Godinho et al., 2016). Es wurde über mehrere Studien in seiner wissenschaftlichen Aussagekraft belegt und findet seinen Einsatz auch bei anderen Krankheitsbildern, wo Gangparameter und Gangstörungen eine relevante Rolle spielen (Lanovaz et al., 2017, Salarian et al., 2010, Spain et al., 2012). Die dazu gehörigen „OPAL-Bewegungssensoren“ werden über Klettverschlüsse an den gewünschten Körperteilen platziert. Es handelt sich dabei um leichtgewichtige, kleine, tragbare Sensoren, die über eine Wireless-Lan-Verbindung in Kombination mit dem so genannten Mobility Lab-Softwarepaket eine kabellose Bewegungsanalyse gestatten. Die Sensoren verfügen über ein drei-achsiges Accelerometer, drei-achsiges Gyroskop sowie ein drei-achsiges Magnetometer. Bis zu acht Sensoren verhelfen somit zur Erfassung von kleinsten Bewegungsveränderungen in Rumpf, Oberkörper, Armen, Beinen und Füßen. Das Softwareprogramm ermöglicht über einen eigens dafür entwickelten Bewegungs-Algorithmus eine Analyse der Daten

direkt von den Sensoren und erstellt einen Bericht für jede der aufgenommenen Bewegungsaufgaben.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich mit sechs Sensoren gearbeitet (unterer Rücken, am Sprunggelenk [links/rechts] am Handgelenk [links/rechts], sowie Sternum).

Die vorliegende Arbeit ist eine Teilarbeit einer größeren Studie, in welcher alle Patienten mehrere Bewegungsaufgaben durchgeführt haben (iTUG, iSAW, iSWAY, iWALK); in die vorliegende Arbeit wurde jedoch nur der Instrumented long Walk (iWALK) eingeschlossen.

2.5.1 Gehen (iWALK)

Die Ausgangsposition Stand: der Proband steht frei mit beiden Füßen auf den 30cm breit entfernten grünen Markierungen an der grünen Startlinie. Die Hände befinden sich ruhend seitlich am Oberkörper. Der Patient wurde vor dem „Start“ instruiert, dass beim Warten auf das Startsignal weder gesprochen noch in Form von anderweitigen Bewegungen (Kratzen an der Nase, fahren durch das Haar etc.) die „Ruheaufnahme“ über die Sensoren gestört bzw. falsche Bewegungsinformationen aufgenommen werden sollen. Ebenso sollte der Patient ausschließlich auf das Kommando des Untersuchers „Los“ die Aufgabe beginnen

2.5.2 iWALK 1

Die Aufgabe bestand darin, zwischen der Startlinie und der 20 m Markierung innerhalb von 60 Sekunden so viel Wegstrecke wie möglich zurück zulegen. Der Proband startete auf das Kommando „Los“ in einem schnellen Geh-Tempo, ohne dabei zu rennen. Der Proband wendete hinter der 20 m Markierung Linie anhand einer 180°-Drehung und ging den gesamten Weg bis zur Startlinie zurück. Dabei sollte das schnelle Geh-Tempo beibehalten werden. Dieser Ablauf wurde so lang wiederholt, bis die 60 Sekunden vorüber waren.

2.5.3 iWALK 2

Der Ablauf erfolgte wie in iWALK 1 beschrieben. Zusätzlich bekam der Proband ein Klemmbrett und einen Stift in die Hand. Aufgabe war, neben dem schnellen Geh-Tempo so viele Kreuze wie möglich in die vorgesehenen Kästchen zu zeichnen.

2.5.4 iWALK 3

Der Ablauf erfolgte wie in iWALK 1 beschrieben. Zusätzlich sollte der Proband zu dem schnellen Geh-Tempo so schnell und so oft wie möglich von der Ausgangszahl 392 die Zahl sieben subtrahieren. Die Zwischenergebnisse wurden jeweils laut gesagt und vom Untersucher notiert.

2.6 Methode der statistischen Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm SPSS 20.0 verwendet. Ein signifikantes Ereignis wurde durch ein $p < 0,05$ definiert, im Falle von multiplen Vergleichen erfolgten Bonferroni-Korrekturen des p-Wertes.

2.6.1 Auswertung Sturztagebuch

Die Anzahl der Stürze im Erfassungszeitraum von sechs Monaten wurde pro Patient erfasst. Dann erfolgte eine deskriptive Statistik für die Gesamtgruppe mit Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite.

2.6.2 Auswertung Assessments

Für jedes Assessment wurde eine deskriptive Statistik mit Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite durchgeführt.

2.6.3 Auswertung Mobility Lab

Die Auswertung der Mobility Lab Daten erfolgte offline mit der im Programm integrierten Software.

Der Vergleich der Mobility Aufgaben (iWALK 1, iWALK 2, iWALK 3) erfolgte mittels t-Tests für verbundene Stichproben und Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche. Ein p-Wert $< 0,016$ wurde als signifikant eingestuft.

2.6.4 Auswertung der Beziehung der Parameter zueinander

In einem nächsten Schritt erfolgten Korrelationsanalysen zwischen prospektiv erhobener Sturzhäufigkeit einerseits und den Assessments bzw. den Mobility Lab Daten andererseits. Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

Als nächstes erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse mit Einschluss der Assessments und Mobility Lab Daten. Es wurden zum einen alle Assessments, zum anderen die Schritte/Drehung des iWALK 2 berücksichtigt. Da sich gezeigt hatte, dass Schritte/Drehung und Zeit/Drehung des iWALK 2 hoch miteinander korrelierten ($r = 0,824$, $p < 0,001$), wurde Schritte/Drehung als repräsentativer Parameter der Mobility Lab Daten gewählt.

Im letzten Schritt wurde eine multiple schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt, in die die Assessments und Daten des Mobility Labs einfließen, um ein Modell zu erhalten, welches die wichtigsten Prädiktoren anzeigen sollte.

2.6.5 „Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“

Für eine Subgruppenanalyse („Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“) wurden die Assessments und die Mobility Lab Daten mittels eines non-parametrischen t-Tests (Mann-Whitney-U-Test) miteinander verglichen. „Single-Faller“ ($n = 13$) waren definiert als Patienten, die maximal einen Sturz innerhalb des

prospektiven Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten hatten. „Recurrent Faller“ (n = 21) wurden definiert als Patienten mit zwei oder mehr Stürzen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Auch anhand der retrospektiv erhobenen Daten zur Sturzhäufigkeit erfolgte die Einteilung in „Single-“, (n = 9) und „Recurrent-Faller“ (n = 25). Die beiden Gruppen wurden ebenfalls auf Unterschiede in den Assessments untersucht.

Für die Assessments wurde aufgrund der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche ein $p < 0,0071$ als Hinweis für einen signifikanten Unterschied festgelegt. Für die Mobility Lab Daten wurde ein Bonferroni-korrigiertes $p < 0,0083$ als signifikant festgelegt.

2.6.6 Cerebelläre Ataxie (CA) versus Afferente Ataxie (AA)

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden cerebelläre Ataxien (SCA, ADCA, MSA-C, ARSACS, SAOA) (n = 25) mit afferenten Ataxien (FRDA, POLG) (n = 9) verglichen. Die Assessments und die Mobility Lab Daten wurden mittels eines non-parametrischen t-Tests (Mann-Whitney-U-Test) analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsanalysen

3.1.1 Prospektive Sturzhäufigkeit

In der untersuchten Gruppe kam es zu einer Gesamtzahl von 175 Stürzen in einem Zeitraum von sechs Monaten. Die Spannweite lag zwischen 0 und 29 Stürzen. Das entspricht einer mittleren Sturzhäufigkeit von $4,6 \pm 6,3$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) sowie einem Median von zwei Stürzen in sechs Monaten.

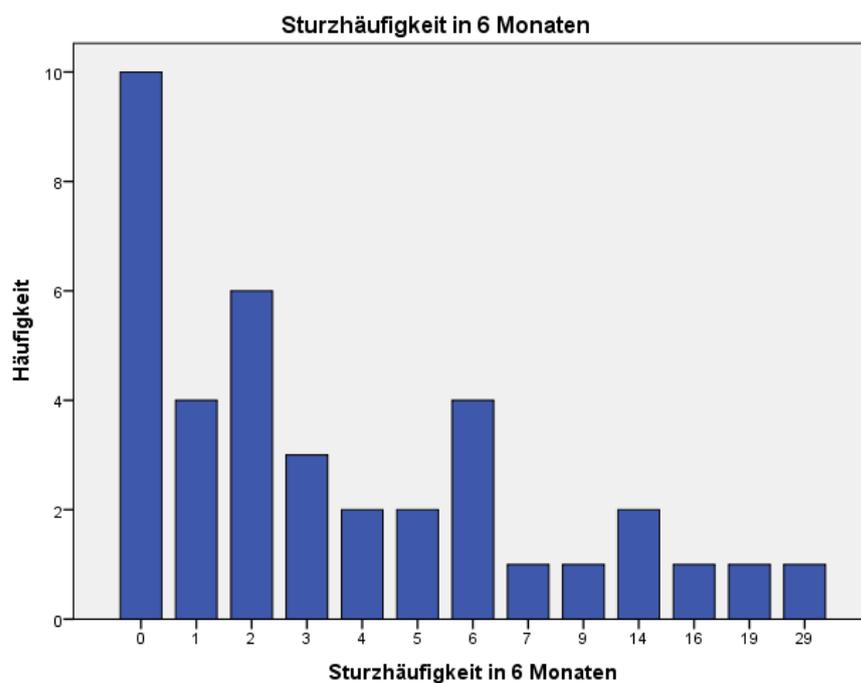


Abb. 4: Verteilung der Patientenzahlen auf die Sturzhäufigkeit

3.1.2 SARA

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe ein Durchschnittswert von $12 \pm 4,6$ Punkten. Die Spannweite lag zwischen 4,5 und 25,5 Punkten. Der Median lag bei 12 Punkten.

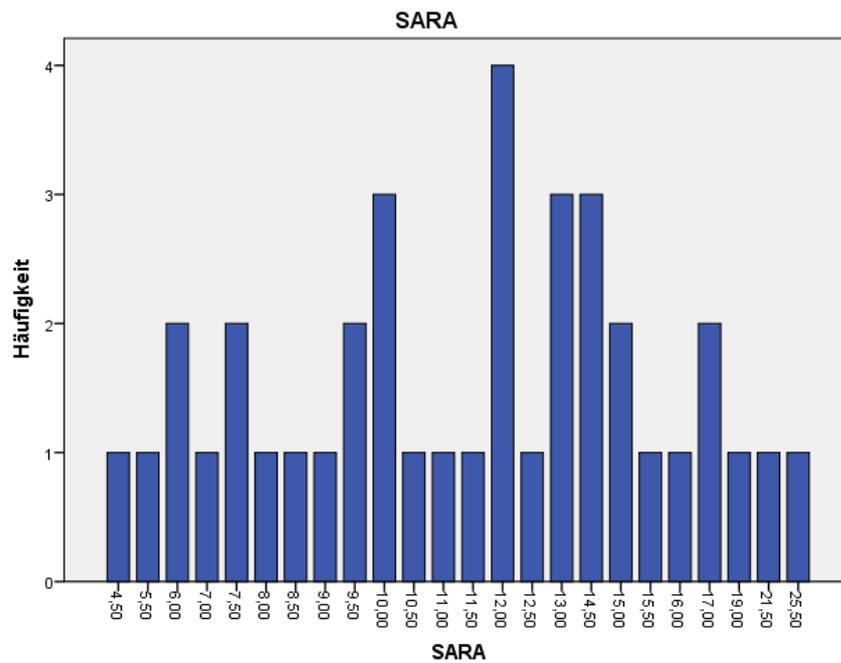


Abb. 5: Verteilung der Patientenzahlen auf die SARA

3.1.3 MoCA

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe ein Durchschnittswert von $25,9 \pm 3,1$ Punkten. Die Spannweite lag zwischen 14 und 29 Punkten. Der Median lag bei 27 Punkten.

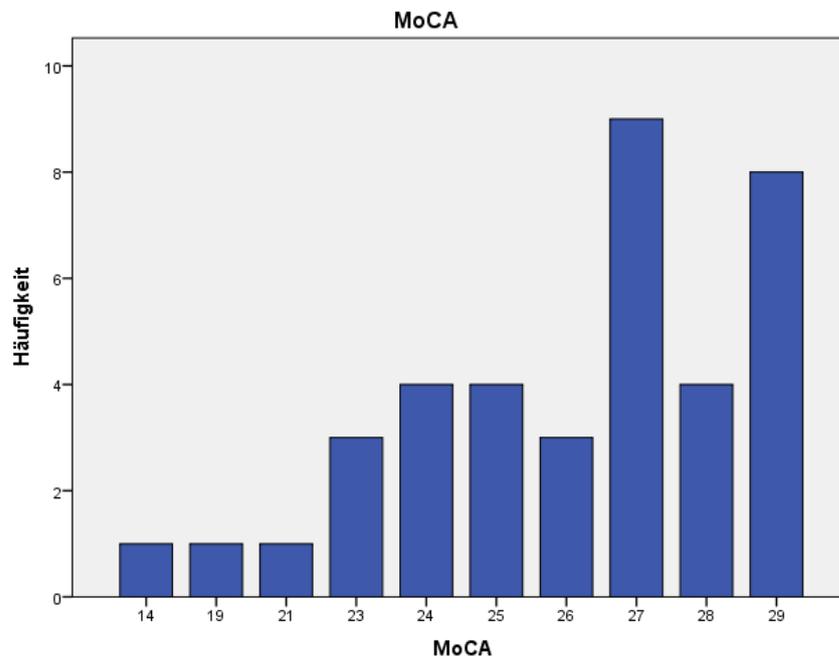


Abb. 6: Verteilung der Patientenzahlen auf den MoCA

3.1.4 SPPB

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe ein Durchschnittswert von $6,6 \pm 2,5$ Punkten. Die Spannweite lag zwischen 1 und 11 Punkten. Der Median lag bei 7 Punkten

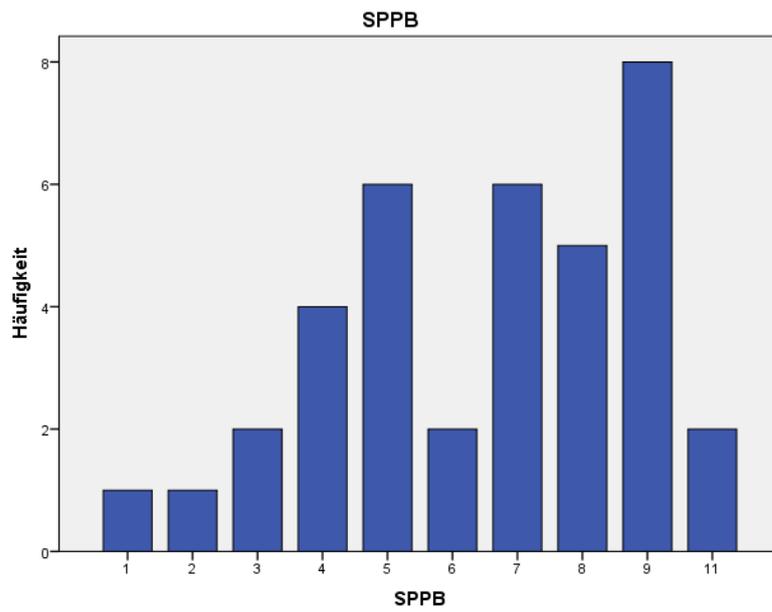


Abb. 7: Verteilung der Patientenzahlen auf den SPPB

3.1.5 ADS

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe einen mittleren Durchschnittswert von $13,1 \pm 4,6$. Die Spannweite lag zwischen 6 und 25 Punkten. Der Median lag bei 12 Punkten.

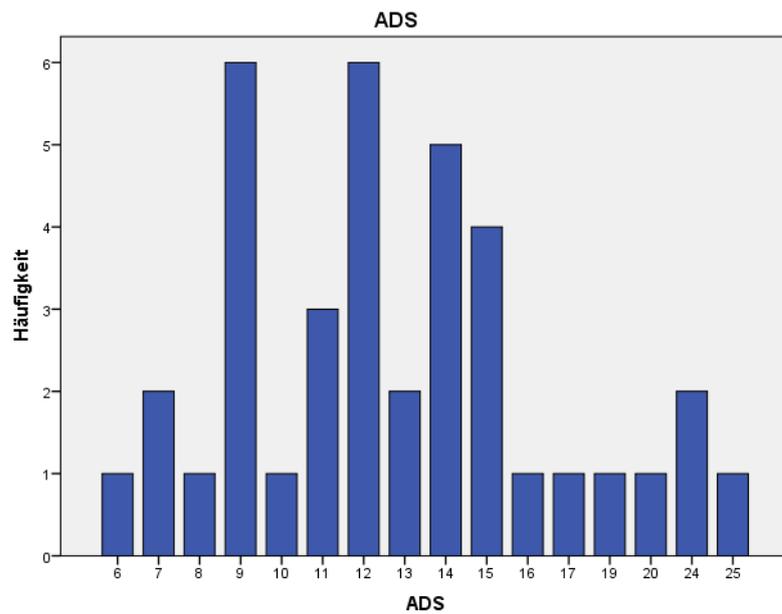


Abb. 8: Verteilung der Patientenzahlen auf die ADS

3.1.6 FES-I

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe einen mittleren Durchschnittswert von $15,2 \pm 5$. Die Spannweite lag zwischen 9 und 28 Punkten. Der Median lag bei 14 Punkten.

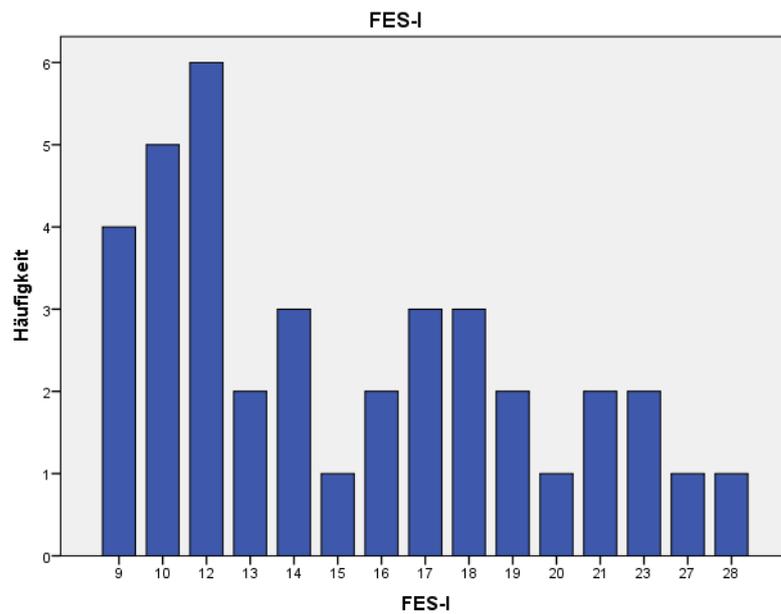


Abb. 9: Verteilung der Patientenzahlen auf den FES-I

3.1.7 DGI

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe einen mittleren Durchschnittswert von $12,6 \pm 5,2$. Die Spannweite lag zwischen 5 und 22 Punkten. Der Median lag bei 12 Punkten.

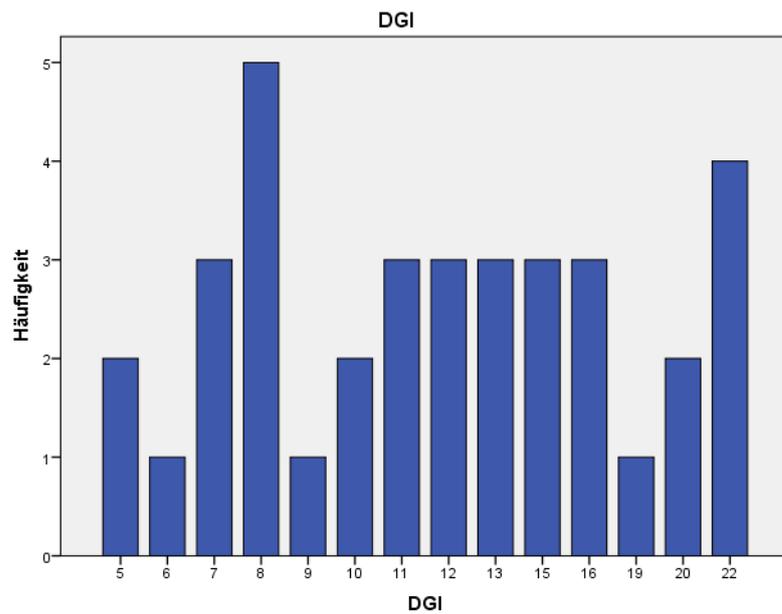


Abb. 10: Verteilung der Patientenzahlen auf den DGI

3.1.8 LLFDI

In der Testung ergab sich in der untersuchten Probandengruppe einen mittleren Durchschnittswert von $55,8 \pm 10,4$. Die Spannweite lag zwischen 31 und 71 Punkten. Der Median lag bei 56 Punkten.

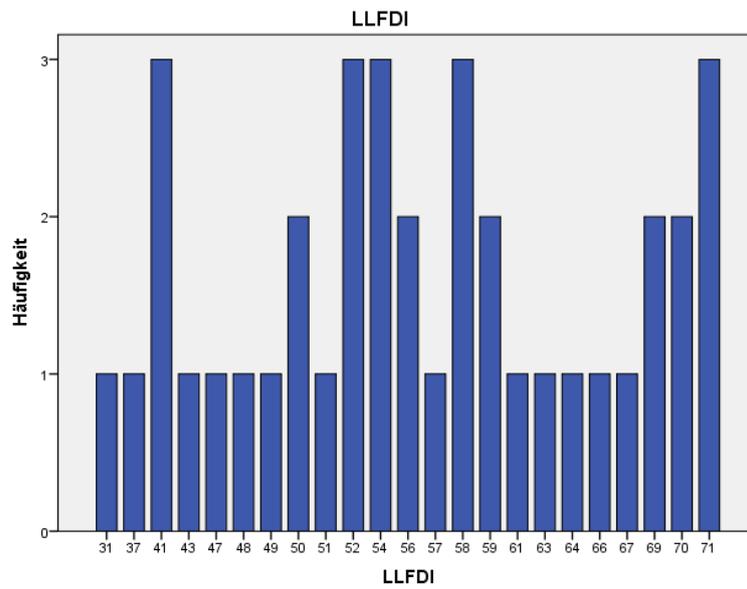


Abb.11: Verteilung der Patientenzahlen auf den LLFDI

3.2 Korrelationsanalysen

Die prospektive Sturzhäufigkeit und die SARA:

Die SARA zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,382$; $p = 0,024$)

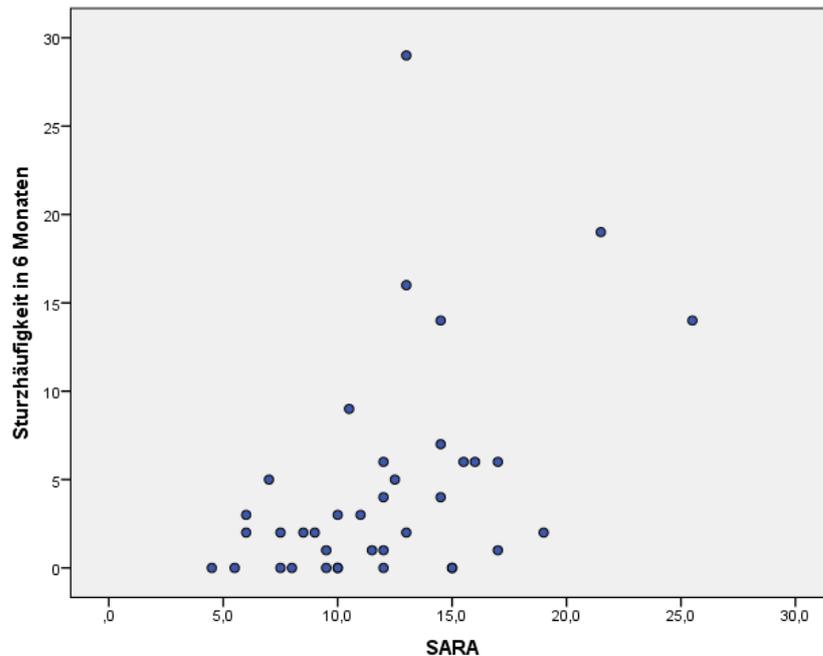


Abb.12: Korrelation der SARA mit der prospektiven Sturzhäufigkeit

Wenn der Gesamtscore der SARA in vier Abschnitte unterteilt und in Bezug auf die Sturzhäufigkeit ausgewertet wird, ergibt sich die folgende Verteilung: 11 % aller Stürze fanden sich bei einer SARA 0 - 9,5 ($n = 13$ Patienten), 70 % bei einer SARA bis 19,5 ($n = 25$ Patienten) und 19 % bei einem SARA bis 29,5 ($n = 24$). Keiner der Patienten hatte einen SARA-Score von 30 oder mehr Punkten.

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der SPPB:

Der SPPB zeigte eine signifikante, inverse Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = -0,344$; $p = 0,037$).

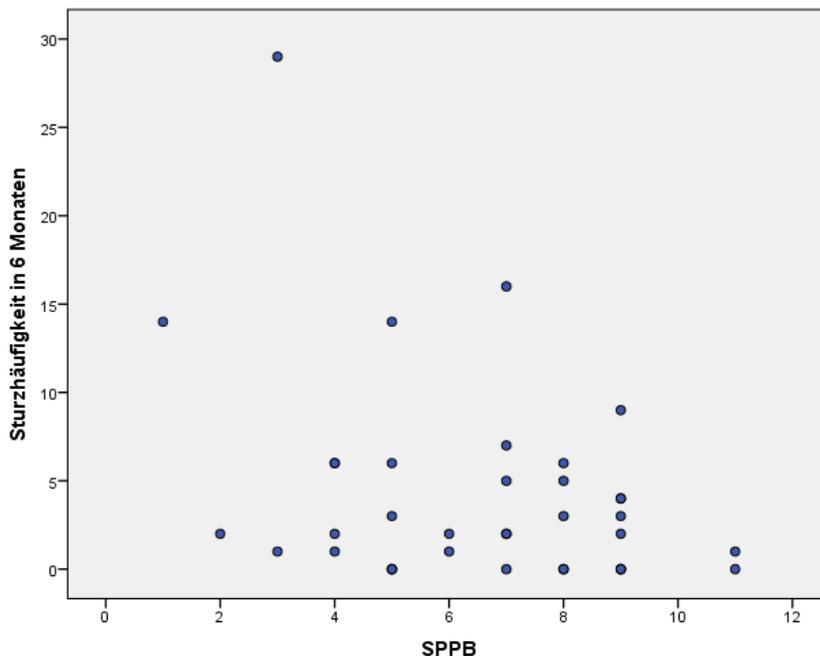


Abb.13: Korrelation des SPPB mit der prospektiven Sturzhäufigkeit

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der MoCA:

Der MoCA zeigte keine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = -0,305$; $p = 0,062$) jedoch einen Trend. Allerdings zeigt sich, dass der Trend zur Korrelation möglicherweise relevant durch einen „Ausreißer“ beeinflusst wird. Berechnet man die Korrelation ohne den „Ausreißer“, so ergibt sich kein Trend mehr ($r = 0,179$; $p = 0,289$).

Die prospektive Sturzhäufigkeit und die ADS:

Die ADS zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,224$; $p = 0,176$).

Die prospektive Sturzhäufigkeit und die FES-I:

Der FESI zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,149$; $p = 0,393$).

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der DGI:

Der DGI zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = -0,169$; $p = 0,331$).

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der LLFDI:

Der LLFDI zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = -0,186$; $p = 0,265$).

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der iWALK 1 - Schnelle Geschwindigkeit:

1. Die Anzahl der Schritte/Drehung zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,449$; $p = 0,013$); $n = 30$.
2. Die für eine Drehung benötigte Zeit zeigte keine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit, wohl aber einen Trend ($r = 0,409$; $p = 0,027$); $n = 30$.
3. Die Anzahl der Schritte/Minute zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit.

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der iWALK 2 - Schnelle Geschwindigkeit + motorische Aufgabe:

1. Die Anzahl der Schritte/Drehung zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,628$; $p = 0,001$); $n = 24$
2. Die für eine Drehung benötigte Zeit zeigte eine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit ($r = 0,535$; $p = 0,007$); $n = 24$
3. Weder für die Anzahl der Schritte/Drehung noch für die Zeit/Drehung konnte ein klarer „Cut off“-Wert hinsichtlich des Sturzrisikos gefunden werden.
4. Die Anzahl der Schritte/Minute zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit.

Die prospektive Sturzhäufigkeit und der iWALK 3 - Schnelle Gehgeschwindigkeit + kognitive Aufgabe:

1. Die Anzahl der Schritte/Drehung zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit
2. Die für eine Drehung benötigte Zeit zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit.
3. Die Anzahl der Schritte/Minute zeigte keine Korrelation mit der Sturzhäufigkeit.

3.3 Vergleich iWALK 1 und iWALK 2

In Abschnitt 3.2 wurde gezeigt, dass Gangparameter des iWALK 1 und des iWALK 2 mit der Sturzhäufigkeit korrelierten, allerdings wiesen die Korrelationskoeffizienten darauf hin, dass diese Korrelationen unterschiedlich stark waren. Daher erfolgt in der nachfolgenden Tabelle ein Vergleich der Gangparameter von iWALK 1 und iWALK 2, um zu analysieren, ob die zusätzliche motorische Aufgabe in iWALK 2 die Gangparameter signifikant beeinflusst. Es zeigte sich, dass die Patienten im iWALK 2 signifikant langsamer waren und mehr Schritte/Drehung benötigten als im iWALK 1.

Tabelle 4: Vergleich iWALK 1 und 2

	iWALK 1	iWALK 2	p
Zeit/Drehung (s)	3,3 ± 1,2	4,4 ± 1,9	< 0,0001
Schritte/Drehung	6,8 ± 1,9	7,6 ± 2,6	< 0,0001
Schritte/Minute	115,9 ± 17,3	107,5 ± 15,2	< 0,0001

3.4 Lineare Regressionsanalyse

Die lineare Regressionsanalyse unter Berücksichtigung folgender Faktoren: SARA, MoCa, ADS, SPPB, FES-I, DGI, LLFDI, Schritte/Drehung, erbrachte ein R^2 von 0,805. Somit erklärt die Zusammenstellung dieser Einflussfaktoren 80,5 % der Varianz. Der Beta-Koeffizient wies die höchsten Werte für den SARA (0,643; $p < 0,001$), die Schritte/Drehung (0,582; $p < 0,001$) und die ADS-Skala (0,378; $p = 0,016$). Somit liefert der SARA-Score als Prädiktor den höchsten Beitrag für die Aufklärung der Varianz. Schrittzahl/180°-Drehung und ADS folgen.

3.5 Schrittweise multiple Regressionsanalyse

In der schrittweisen multiplen Regressionsanalyse mit den Variablen SARA, MoCA, ADS, SPPB, FES-I, DGI, LLFDI, Schritte/Drehung und Zeit/Drehung des iWALK 1 und des iWALK 2, erwies sich ein Modell, welches die Variablen Schritte/Drehung des iWALK 2, ADS und SARA umfasste, als das mit der höchsten Vorhersagekraft ($R^2 = 0,741$), d. h. 74,1 % der Varianz wurden durch diese drei Prädiktoren aufgeklärt. 25,9 % sind hierbei unbekannt. Der Regressionskoeffizient B für die SARA betrug 0,683, für die ADS 0,825 und für Schritte/Drehung 1,40. Die Variablen MoCA, FES-I, DGI, SPPB, LLFDI und Zeit/Drehung des iWALK 1 und 2 sowie die Schritte/Drehung des iWALK 1 wurden somit durch die Modellrechnung ausgeschlossen. In der Kollinearitätsstatistik wiesen diese Variablen relativ hohe Toleranzwerte auf (zwischen 0,52 und 0,72), sodass eine Korrelation mit in dem Modell verbliebenen Variablen nicht relevant ist. Lediglich die Zeit/Drehung des iWALK 2 wies mit einem Toleranzwert von 0,28 auf eine Korrelation, am ehesten mit der Schritte/Drehung, hin.

3.6 Vergleich von „Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“

Im Vergleich der prospektiv erhobenen Sturzhäufigkeiten zeigte sich, wie per Definition der beiden Gruppen auch zu erwarten war, ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Die übrigen Assessments (SARA, MoCa, ADS, SPPB, FES-I, DGI, LLFDI) und die Mobility Lab Daten (Schritte/Drehung im iWALK 1 und 2, Zeit/Drehung im iWALK 1 und 2, Schritte/Minute im iWALK 1 und 2) zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In Anbetracht der im Gesamtkollektiv gefundenen Korrelation zwischen SARA und prospektiv erhobener Sturzhäufigkeit schien wenig plausibel, dass sich „Single-Faller“ und „Recurrent-Faller“ hinsichtlich ihres SARA nicht unterschieden.

Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wäre, dass sich einige Patienten im prospektiven Beobachtungszeitraum klinisch verschlechterten, weniger mobil und mehr auf den Rollstuhl angewiesen waren und dadurch das Sturzrisiko sogar wieder sank. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die retrospektiv erhobenen Sturzhäufigkeiten analysiert und die Patienten anhand der retrospektiv erhobenen Daten in „Single-“ und „Recurrent-Faller“ eingeteilt. Der Vergleich („Single-/Recurrent-Faller“ prospektiv versus „Single-/Recurrent-Faller“ retrospektiv) zeigte, dass 22 Patienten in derselben Kategorie blieben; vier der retrospektiv als „Recurrent-Faller“ klassifizierten Patienten wurden in der prospektiven Analyse zu „Single-Faller“, acht der retrospektiv als „Single-Faller“ klassifizierten Patienten wurden aufgrund der prospektiven Analyse zu „Recurrent-Faller“. Ein Vergleich der beiden Gruppen anhand retrospektiver Einteilung der Sturzhäufigkeit zeigte eine signifikante Differenz des SARA ($p = 0,006$). Auch FES-I ($p = 0,018$) und der SPPB ($p = 0,023$) zeigten einen trendmäßigen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der deskriptiven Statistik zeigte die SARA einen mittleren Rang von 12,8 in der Gruppe der „Single-Faller“ und einen mittleren Rang von 22,2 in der Gruppe der „Recurrent-Faller“. Somit spricht auch diese Analyse dafür, dass ein geringerer

Schweregrad der Ataxie (= niedriger SARA-Score) mit einer niedrigeren Sturzhäufigkeit einher geht.

3.7 Vergleich von cerebellärer Ataxie (CA) und afferenter Ataxie (AA)

Weder der Vergleich der Assessments (SARA, MoCa, ADS, SPPB, FES-I, DGI, LLFDI) noch der Mobility Lab Daten (Schritte/Drehung im iWALK 1 und 2, Zeit/Drehung im iWALK 1 und 2, Schritte/Minute im iWALK 1 und 2) noch der prospektiv erhobenen Sturzhäufigkeit zeigte einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der Untersuchung war es, Sturzprädiktoren bei neurodegenerativer Ataxie zu identifizieren. Aus einer größeren Anzahl von Variablen wurden mittels einer schrittweisen, multiplen Regressionsanalyse drei Faktoren gefunden, die im Stande waren, 74,1 % der Varianz zu erklären und somit eine relevante prädiktive Aussagekraft besitzen. Es handelt sich hierbei um die „Scale for the assessment and rating of ataxia“ (SARA), die Allgemeine Depressionsskala (ADS) und die Erfassung der Schrittzahl während einer 180° Drehung unter motorischer Dual Task- Bedingung (iWalk 2).

Die Schritte/Drehung unter einer motorischen Zusatzaufgabe wies von den drei genannten Parametern die höchste Korrelation zur Sturzhäufigkeit auf. Zusammen mit der SARA und der ADS könnte sich dieser Test als Screening Instrument für Ataxie-Patienten anbieten. Je mehr Schritte für eine 180°-Drehung benötigt werden, desto höher ist die Sturzgefahr, ohne dass ein eindeutiger „Cut off“ Wert bestimmt werden konnte ($r = 0,628$; $p = 0,001$), (siehe Punkt 3.2).

4.1.1 Quantitative Ganganalyse

Zusammenfassend wurden bei Patienten mit Ataxie bereits mehrere Arbeiten mit Ganganalysen durchgeführt, in denen eine erhöhte Variabilität verschiedener Gangparameter (Schrittlänge, Schrittgeschwindigkeit) (Serrao et al., 2012, Ebersbach et al., 1999) aufgezeigt werden konnte. Diese Variabilität ist am ehesten als ein Indikator für die Erkrankung und ihren Schweregrad zu sehen. Serrao et al. (2016) beschreiben eine progrediente Abnahme der Schrittlänge sowie Verminderung des Bewegungsausmaßes in Knie, Hüfte,

Sprunggelenk, eine Zunahme der Rumpfrotation und der Schrittlängenvariabilität anhand einer Verlaufsuntersuchung über einen Untersuchungszeitraum von vier Jahren.

Auch das Ausmaß von Schulterbewegungen (Sasaki et al., 1993) sowie die quantitative Analyse von Rumpfverlagerungen beim Gehen (Shirai et al., 2015) wurden als typische Parameter zur Quantifizierung einer Ataxie beschrieben.

Die Analyse von 180°-Drehungen erfolgte bei einer Gruppe älterer gesunder Personen. Eine erhöhte Variabilität der Schrittzahl pro 180°-Drehungen wies auf ein erhöhtes Sturzrisiko hin (Mancini et al., 2016). Faria et al (2016) untersuchten 180°-Drehungen bei Schlaganfallpatienten und stellten fest, dass die Patienten hinsichtlich der Zeitdauer der Wendung, der Anzahl der benötigten Schritte und des Gleichgewichtes signifikant schlechter als eine gesunde Kontrollgruppe waren.

Analysen von 180°-Drehungen bei Ataxie-Patienten wurden bisher noch nicht publiziert.

4.1.2 „Single Task“ versus „Dual Task“

In der vorliegenden Ganganalyse wurden die mit einer 180°-Drehung verbundenen Parameter sowohl in einer „Single Task“ Bedingung (iWalk 1) als auch in einer „Dual Task“ (iWALK 2 + 3) erhoben. Die Regressionsanalyse zeigte, dass Schritte/Drehung und Zeit/Drehung im „Single Task“-Experiment keine wesentlichen Sturzprädiktoren waren, wohl aber Schritte/Drehung in der „Dual Task“-Aufgabe, wie im iWALK 2, wesentlich zur Prädiktion beitrug. Ein direkter Vergleich von Gangparametern des iWALK 1 und iWALK 2 zeigte, dass die Patienten im iWALK 2 signifikant mehr Zeit/Drehung, sowie mehr Schritte/Drehung benötigten und dass diese beiden Parameter im iWALK 2 signifikant miteinander korrelierten. Es konnte für keinen der Parameter ein Cut off Wert hinsichtlich eines erhöhten Sturzrisikos identifiziert werden. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass neben den motorischen Fähigkeiten

andere Leistungen wie z. B. Aufmerksamkeit und Planungsfähigkeit die Sturzgefahr beeinflussen.

Es ist anzunehmen, dass durch eine zusätzliche motorische Beanspruchung die sensomotorische Leistung eine Beeinträchtigung erfährt und die nötige Gangsicherheit vermindert wird, was wiederum zu einer Erhöhung des Sturzrisikos führen kann. Die Kombination zweier motorischer Aufgaben (Gehen + Tragen von Tasse und Untertasse (Nordin et al., 2010), Gehen + Balancieren eines Balles auf dem Tablett (Yamada et al., 2011)) wirkt sich auch bei älteren gesunden Probanden negativ auf diverse Gangparameter aus. Veränderungen in der Schrittweite und Schrittzeit waren mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden Nordin et al. (2010).

Bereits 1997 wurde nachgewiesen, dass eine „Dual Task“- Bedingung, die aus einem motorischen und einem kognitiven Anteil bestand, mit einem erhöhten Sturzrisiko einher geht und ältere Menschen diese Situation versuchen zu umgehen („Stops walking when talking“) (Lundin-Olsson et al., 1997). Nachfolgend konnte dieses Ergebnis mehrfach bestätigt werden (Beauchet et al., 2008, Beauchet et al., 2009). Bei Parkinsonpatienten (Heinzel et al., 2016) sowie bei Patienten mit Multipler Sklerose (Etemadi, 2017) wurde ebenfalls beschrieben, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Sturzrisiko und verminderter „Dual Task“-Leistung besteht. Hollands et al (2014) untersuchten die Gangparameter im Rahmen einer 90°-Wendebewegung bei Schlaganfallpatienten und gesunden Kontrollen. Die Autoren stellten fest, dass bei einer „Dual Task“-Aufgabe (zusätzliches Subtrahieren) die Schrittvariabilität ansteigt, die Zeitdauer der Drehung sich verlängert und eine verlängerte Standphase des nach innen gerichteten Beines auftritt (Hollands et al., 2014). Ob ähnliche biomechanische Zusammenhänge bei Ataxiepatienten im Rahmen einer motorischen „Dual Task“-Aufgabe auftreten, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Jacobi et al (2015) untersuchten den Effekt einer „Dual Task“-Aufgabe auf die posturale Kontrolle bei Patienten mit cerebellärer Degeneration. Eine Verminderung der Rumpfschwankungsbreite war mit einem erhöhten

Sturzrisiko verbunden. Die Autoren begründeten dieses mit einer verstärkten Co-Kontraktion antagonistischer Muskelgruppen während einer „Dual Task“-Aufgabe und vermuteten, dass die hieraus resultierende Steifigkeit der Muskulatur die Gleichgewichtsleistung verschlechtert (Jacobi et al., 2015).

Eine Literaturrecherche bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Schrittzahl/180°-Drehung im Rahmen einer motorischen Aufgabe und erhöhtem Sturzrisiko bei Ataxie-Patienten zeigte keine Treffer. Somit gehen wir bei dem in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Zusammenhang von einem erstmals beschriebenen Phänomen aus.

Interessanterweise war die Kombination einer kognitiven Aufgabe mit der Schrittzahl/180°-Drehung (iWALK 3) kein signifikanter Sturzprädiktor. Der direkte Vergleich von iWALK 1 und iWALK 3 zeigte signifikante Unterschiede in allen Gangparametern. In iWALK 1 wurde weniger Zeit/180°-Drehung, jedoch mehr Schritte/180°-Drehung benötigt. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen iWALK 1 und 3 deutlich geringer ausgeprägt als zwischen iWALK 1 und 2. Auch der Vergleich zwischen iWALK 2 (motorische Zusatzaufgabe) und iWALK 3 (kognitive Zusatzaufgabe) zeigte signifikant schlechtere Leistungen in iWALK 2. Dieses weist darauf hin, dass im untersuchten Kollektiv ataktischer Patienten eine kognitive Zusatzaufgabe weniger leistungseinschränkend und somit weniger sturzgefährdend zu sein scheint, als eine motorische Zusatzaufgabe. Die Resultate lassen die Hypothese zu, dass die parallele Bewältigung zweier motorischer Aufgaben für Ataxie-Patienten schwieriger und sturzgefährdender ist, am ehesten, weil das erkrankte Cerebellum in solchen Fällen zu sehr beansprucht wird. Dieses gilt insbesondere für eine höhere Gleichgewichtsleistung wie die 180°-Drehung, da die Kombination eines einfachen Geradeaus-Gehens mit einer motorischen Zusatzaufgabe kein Sturzprädiktor war.

Es ist zu vermuten, dass der langsamere Bewegungsablauf während einer 180°-Drehung und zusätzlicher motorischer Aufgabe einen Kompensationsmechanismus darstellt, um ein höheres Sturzrisiko zu vermeiden.

4.1.3 SARA

Die SARA hatte sich in der schrittweisen, multiplen Regressionsanalyse als relevanter prädiktiver Parameter gezeigt. Ebenso konnte eine Korrelation zwischen SARA und Anzahl der prospektiv erhobenen Stürze dargestellt werden. Eine weitergehende Analyse der Daten ergab, dass 89 % der Stürze bei Patienten mit einer SARA von ≥ 10 auftraten.

Eine positive Korrelation zwischen SARA und Sturzhäufigkeit wurde bisher in einer Publikation berichtet (Aizawa et al., 2013). Dieselbe Autorengruppe fand ebenso eine Korrelation zwischen SARA und Gleichgewichtsleistung.

Andere Arbeitsgruppen beschrieben eine Korrelation der SARA mit dem Barthel-Index, welcher als Maß von Alltagsaktivitäten gilt (Yabe et al., 2008, Weyer et al., 2007).

Die SARA korreliert mit dem Schweregrad der Ataxie (Schmitz-Hübsch et al., 2006, Weyer et al., 2007) und ist als Messinstrument zur Verlaufskontrolle bei Friedreich'scher Ataxie (Marelli et al., 2012, Reetz et al., 2016) und verschiedenen spinocerebellären Ataxien (Serrao et al., 2016, Schmitz-Hübsch et al., 2010) geeignet.

Zudem korreliert die SARA mit dem Ausmaß der Gangvariabilität bei Ataxie-Patienten (Schniepp et al., 2016a).

Zusammenfassend ist die SARA somit ein für den Schweregrad der Ataxie und Sturzprädiktion wichtiges Instrument. Wünschenswert wäre es, „Cut off“-Werte zu definieren, die auf eine signifikante Zunahme der Sturzgefahr hinweisen.

4.1.4 ADS

Die ADS war in der multiplen, schrittweisen Regressionsanalyse ein relevanter Prädiktor für die Sturzhäufigkeit. Somit scheint das Vorliegen einer depressiven Symptomatik ein Risikofaktor für Stürze zu sein.

In der Literatur wurden bisher keine Studien, in denen die ADS bei Ataxie eingesetzt worden war, publiziert. Die Häufigkeit depressiver Symptomatik bei spinocerebellärer Ataxie wurde von verschiedenen Autoren mit dem Patient Health Questionnaire untersucht. Schmitz-Hübsch et al. (2011) zeigten, dass in einer Kohorte von 526 Patienten 17,1 % depressive Symptome aufwiesen. Der Schweregrad der Ataxie sowie das weibliche Geschlecht waren hierbei unabhängige Prädiktoren für eine Depression (Schmitz-Hübsch et al., 2011). Auch Lo et al. (2016) fanden eine Assoziation zwischen Depression und dem SARA. In ihrer Stichprobe von 300 Patienten mit spinocerebellärer Ataxie zeigten 26 % eine Depression. Da die depressive Symptomatik einen negativen Einfluss auf den funktionellen Status sowie Alltagsaktivitäten hatte, schlussfolgerten die Autoren, dass eine Depression zum Gesundheitszustand dieser Patienten beiträgt (Lo et al., 2016).

Depressivität ist bei älteren Menschen mit häufigeren Stürzen (Yeh et al., 2017) und auch mit einer verstärkten Angst vor Stürzen (Moreira et al., 2017) assoziiert und wurde als ein Prädiktor für ein höheres Sturzrisiko aufgeführt (Taylor et al., 2014).

Zusammenfassend zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Literaturangaben und dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit hinsichtlich Depressivität und Sturzereignissen. Somit sollte bei der Risikoeinschätzung für die Sturzgefährdung eines individuellen Patienten dessen emotionales Befinden berücksichtigt werden.

4.1.5 MoCA

Die Untersuchung kognitiver Funktionen mittels MoCA zeigte in der multiplen, schrittweisen Regression keine prädiktiven Eigenschaften des MoCA.

In der Literatur finden sich keine Publikationen über Assoziationen zwischen kognitiver Leistung, Ataxie und Sturzhäufigkeit.

Allerdings existieren Hinweise darauf, dass eine Beziehung zwischen Sturzrisiko und kognitiver Leistungsfähigkeit besteht. In den meisten Studien wurde das MoCA verwendet, um eine milde Form der kognitiven Beeinträchtigung (MCI) nachzuweisen. Ältere Frauen mit MCI waren sowohl in exekutiven Funktionen, als auch in ihrem Gleichgewicht schlechter, als die kognitiv unauffällige Vergleichsgruppe (Liu-Ambrose et al., 2008). Mehrere Arbeitsgruppen beschrieben Assoziationen zwischen MCI und einer Beeinträchtigung von Gangparametern (Montero-Odasso et al., 2014, Pedersen et al., 2014). Das Vorhandensein eines MCI war mit einer höheren Sturzrate (Lee et al., 2016, Tyrovolas et al., 2016) bzw. mit einem erhöhten Sturzrisiko (Delbaere et al., 2012) assoziiert. Als Ursache wurde eine exekutive Funktionsstörung angenommen. Doi et al. (2015) zeigten an einer Gruppe von Personen, dass eine langsame Gehgeschwindigkeit (n = 278) und ein MCI (n = 673) unabhängige Prädiktoren einer Sturzhäufigkeit sind. Die Kombinationen beider Faktoren war mit dem höchsten Sturzrisiko verbunden (Doi et al., 2015).

In einer Personengruppe (n = 99) mit unklaren Stürzen wurden bei 56,6 % kognitive Einschränkungen beschrieben (de Ruitter et al., 2017). Allerdings konnte nicht in allen Studien ein Zusammenhang zwischen Kognition und dem Auftreten von Stürzen hergestellt werden. Wong et al. (2016) unterteilten Personen in eine Gruppe von Stürzer und Nicht-Stürzer (n = jeweils 23), die sich hinsichtlich des MoCA nicht unterschieden (Wong et al., 2016). Der fehlende Zusammenhang zwischen MoCA und Sturzhäufigkeit in der vorliegenden Arbeit könnte auf verschiedenen Faktoren zurück zu führen sein: zum einem war die Probandenanzahl begrenzt, zum anderen wiesen die Ataxie-Patienten im Durchschnitt einen normalen MoCA-Wert von 26 +/- 3 Punkten auf und lediglich zwei Patienten mit 19 bzw. 14 Punkten lagen deutlich außerhalb des oben genannten Bereiches. Somit war die für eine Korrelation notwendige Streuung der Daten nicht gegeben.

4.1.6 FES-I

Die im FES-I überprüfte Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich einer Sturzangst korrelierte nicht mit der Anzahl der tatsächlich erlittenen Stürze. Somit scheint die FES-I als Sturzprädiktor bei degenerativen Ataxien möglicherweise nicht geeignet. Dieses Ergebnis deutet auf eine defizitäre Selbsteinschätzung der Patienten oder aber eine fehlende prädiktive Validität dieses Scores bei Patienten mit degenerativer Ataxie hin. Möglicherweise ist der FES-I allerdings zur Verlaufs- und Therapiekontrolle geeignet. Schniepp et al. (2016b) beschrieben Verbesserungen des FES-I bei Ataxie-Patienten während einer Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin (Schniepp et al., 2016b).

4.1.7 DGI

Die im DGI erfasste Beurteilung der Gangsicherheit durch den Untersucher korrelierte nicht mit der prospektiv erfassten Anzahl der Stürze. Somit scheint der DGI nicht als Sturzprädiktor bei degenerativen Ataxien geeignet. Offen bleibt, ob die Situationen, in denen der DGI beurteilt wurde, nicht die Alltagssituation der Patienten widerspiegeln oder ob zum Beispiel auch die klinische Erfahrung der Untersucher eine Rolle spielen könnte.

4.1.8 SPPB

Es bestand eine signifikante Korrelation mit der Sturzhäufigkeit, allerdings war das Ergebnis durch einen einzelnen Probanden mit einem sehr hohen „Gebrechlichkeitswert“ und hoher Sturzhäufigkeit stark beeinflusst. In der schrittweisen Regressionsanalyse hatte sich die SPPB hingegen nicht als signifikanter Faktor erwiesen.

In der Literatur finden sich keine Publikationen bezüglich SPPB-Ergebnisse bei Ataxien. Die SPPB wurde in mehreren Studien bei älteren Gesunden eingesetzt. Da Camara et al. (2013) beschrieben einen „Cut off“-Wert von 9,

Personen mit einem niedrigeren Wert wurden als gebrechlich eingestuft. In der vorliegenden Arbeit wiesen 27 Patienten eine SPPB < 9 auf und erfüllten somit das Kriterium „Gebrechlichkeit“. Die Vorhersagekraft der SPPB für Stürze war auch in anderen Publikationen begrenzt. So stellten Palumbo et al. (2015) fest, dass ein probabilistisches daten-bezogenes Modell der SPPB bezüglich der Sturzprädiktion überlegen war. Sun et al. (2016) fanden keinen Hinweis dafür, dass die SPPB die unterschiedliche Sturzhäufigkeit in der weißen und dunkelhäutigen Bevölkerung erklären konnte.

Zusammenfassend passen die publizierten Studien zu der auf der schrittweisen Regressionsanalyse basierenden Erkenntnis, dass die SPPB kein relevanter Sturzprädiktor bei Ataxie-Patienten zu sein scheint.

4.1.9 LLFDI

Die im LLFDI erfasste Selbstbeurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit im Alltag korrelierte nicht mit der prospektiv erfassten Anzahl der Stürze. Somit scheint der LLFDI nicht als Sturzprädiktor bei degenerativen Ataxien geeignet zu sein. Beauchamp et al. zeigten allerdings in ihrer Arbeit, dass der LLFDI ein Prädiktor für Sturzereignisse in einer Gruppe von 430 Patienten im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren war (Beauchamp et al., 2015). Es bleibt auch hier spekulativ, ob der fehlende Zusammenhang zwischen LLFDI und Sturzhäufigkeit auf die begrenzte Probandenanzahl in der vorliegenden Arbeit zurück zu führen ist.

4.1.10 Vergleich „Single-Faller“ versus „Recurrent-Faller“

Überraschenderweise unterscheiden sich „Single-Faller“ und „Recurrent-Faller“ bei der prospektiven Erhebung der Sturzhäufigkeit weder hinsichtlich des Schweregrades der Ataxie, gemessen anhand der SARA, noch hinsichtlich der anderen Assessments und Mobility Lab Parameter. Ein signifikanter Unterschied in der SARA ergab sich hingegen bei der Analyse der retrospektiv

erfragten Stürze. Da die SARA nur als Eingangs-Assessment erhoben wurde und es keine Abschlussuntersuchung am Ende der prospektiven Erhebungsphase gab, ist eine sichere Interpretation dieser Daten nicht möglich und bleibt spekulativ. Wahrscheinlich ist, dass die acht Patienten, die von „Single-Faller“ (retrospektiv) zu „Recurrent-Faller“ (prospektiv) wurden, tatsächlich eine Zunahme der Ataxie in den sechs Monaten und somit eine Verschlechterung in der SARA entwickelten. Die vier Patienten, die sich scheinbar von „Recurrent-Faller“ zu „Single-Faller“ entwickelten, waren möglicherweise während der sechs Monate zunehmend immobil und so weniger sturzgefährdet. In zukünftigen Studien sollte erwogen werden Assessments sowohl zu Beginn als auch am Ende der Beobachtungsphase durchzuführen.

4.1.11 Vergleich cerebelläre Ataxie (CA) versus afferente Ataxie (AA)

Die beiden Subgruppen unterschieden sich weder in Bezug auf die Assessments noch auf die Mobility Lab Daten, obwohl die deskriptive Statistik in den Assessments FES-I und LLFDI einen Unterschied im mittleren Rang von mehr als 5 Punkten zeigte (FES-I mittlerer Rang CA 16,2 und AA 21,2, LLFDI mittlerer Rang CA 19,2 und AA 12,9). Daher sind die fehlenden Unterschiede möglicherweise auf zu kleine Stichprobengrößen zurück zu führen.

4.2 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit enthält ein prospektives Design und verwendet reliable und valide Untersuchungsinstrumente, sie weist dennoch mehrere Limitationen auf:

Die Gesamtzahl von 39 Ataxie-Patienten stellt einen begrenzten Stichprobenumfang dar. Mit einer größeren Stichprobe wären möglicherweise höhere Korrelationskoeffizienten und weitere Signifikanzen in der Regressionsanalyse errechnet worden. Der Stichprobenumfang wurde

nochmals dadurch reduziert, dass einige Datensätze des Mobility Labs inkomplett waren. Dieses war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht ersichtlich, sondern zeigte sich erst zum Zeitpunkt der Datenanalyse.

Für die Stichprobe wurden zwei Diagnosegruppen zusammengefasst. Hierbei besteht das theoretische Risiko, dass eine der beiden Diagnosegruppen das Gesamtergebnis verzerren könnte. Eine Subgruppenanalyse (CA-Patienten versus AA-Patienten) ergab, dass sie hinsichtlich des Schweregrades der Ataxie, definiert durch die SARA, vergleichbar waren (SARA-Ergebnis der CA-Gruppe: 11,9 Punkte und der AA-Gruppe 12,1 Punkte). Die beiden Gruppen unterschieden sich allerdings hinsichtlich des mittleres Lebensalters (CA-Gruppe: 59 Jahre und der AA-Gruppe 49 Jahre, T-Test für unverbundene Stichproben $p = 0,044$). Da sich im Gesamtkollektiv jedoch keine Korrelation zwischen Alter und Sturzhäufigkeit gezeigt hatte ($r = 0,122$; $p = 0,459$), kann davon ausgegangen werden, dass der Altersunterschied zwischen den beiden Subgruppen die Sturzhäufigkeit nicht entscheidend beeinflusst.

Eine weitere Limitation ist die Vermengung unterschiedlicher Typen von degenerativen Ataxien. Die z. B. unterschiedlichen SCAs unterliegen unterschiedlichen Pathomechanismen und weisen unterschiedliche multisystemische Neurodegenerationen auf. Somit ist durch die Vermengung unterschiedlicher Typen von einer erhöhten Variabilität der Ergebnisse auszugehen. Künftige Studien sollten sich nach Möglichkeit auf *einen* (nach Möglichkeit genetisch definierten) Ataxie-Typus fokussieren.

4.3 Ausblick

Auf Grundlage der oben dargestellten Ergebnissen scheinen folgende Parameter zur Einschätzung einer möglichen Sturzgefährdung bei Patienten mit Ataxie aussichtsreich: SARA, ADS und die Schrittzahl/180°-Drehung unter einer motorischen Dual-Task Aufgabe. Aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs wäre es wünschenswert, dies an einer größeren Stichprobe zu replizieren, um mit einer größeren Datenmenge die hier beschriebenen Beobachtungen zu bestätigen und möglicherweise auch „Cut Off“-Werte identifizieren zu können. Zudem sollten nach Möglichkeit auf Patienten mit *einem* (idealerweise genetisch definierten) Ataxie-Typus zurückgegriffen werden.

Selbst wenn derartige künftige Studien die gefundenen Korrelationen bestätigen können, so belegen diese jedoch keine Kausalität. Insbesondere lässt sich nicht präzise unterscheiden, ob die Verlangsamung der Laufgeschwindigkeit während einer Drehung, wie im iWALK 2 beschrieben, eher einen (funktional hilfreichen) Kompensationsmechanismus darstellt oder nicht sogar eine höhere Sturzgefährdung bedeutet.

Um die klinische Bedeutung des Parameters Schrittzahl/ 180° Drehung besser einordnen zu können, könnte in einer nächsten Studie mit prospektivem Design ein Training genau dieser Fähigkeit in der Experimentalgruppe erfolgen. Frühere Studien hatten bereits nachweisen können, dass Physiotherapie und koordinatives Training imstande waren, den Schweregrad der Ataxie zu reduzieren (Ilg et al., 2009). Über diese Trainingsinhalte hinausgehend sollte ein gezieltes Training von motorischen Dual Tasks inklusive 180°-Drehungen erfolgen. Prospektiv sollte im Anschluss an eine definierte Trainingsphase die Sturzhäufigkeit der folgenden drei bis sechs Monate erfasst und mit dem regelmäßig zu überprüfenden Trainingseffekt korreliert werden.

5. Zusammenfassung

Patienten mit Ataxie weisen eine erhöhte Sturzneigung auf. Da Stürze aufgrund der verletzungsbedingten Konsequenzen eine Beeinträchtigung sowohl in Bezug auf den individuellen Patienten als auch eine sozio-ökonomische Komponente aufweisen, ist es notwendig, das Auftreten von Stürzen zu vermeiden. Ein wesentlicher Schritt ist die Identifizierung von möglichen Sturzursachen/Sturzprädiktoren.

Ziel dieser Arbeit war es, durch umfangreiche komplementäre Untersuchungen prospektive Sturzprädiktoren von Patienten mit Ataxie zu detektieren.

Es wurden 39 Patienten mit Ataxie analysiert, von denen 30 Patienten eine cerebelläre Ataxie (fünf SCA, 11 ADCA, 12 SAOA, ein ARSACS, ein MSA-C) und neun Patienten eine afferente Ataxie [fünf FRDA und vier POLG]) aufwiesen. Es wurden mittels biomechanischer Messung verifizierbare Gangparameter (Schrittzahl/180°-Drehung, Zeit/180°-Drehung, Schrittzahl/Minute) in einer Ganganalyse erhoben und auf Unterschiede zwischen „Single-„ und „Dual-Task“-Anforderung untersucht. Zusätzlich erfolgte eine klinische Datenerhebung von Ataxie-spezifischen (SARA) und Nicht-Ataxie-spezifischen Assessments (MoCA, FES-I, DGI, LLFDI SPPB, ADS).

Die prospektive erfasste Sturzzahl innerhalb von sechs Monaten wurde mittels Korrelationsanalysen, linearer Regressionsanalyse sowie schrittweiser, multipler Regressionsanalyse mit den erhobenen Daten in Beziehung gesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Sturzhäufigkeit mit der SARA, SPPB, Schrittzahl/180°-Drehung sowie Zeit/180°-Drehung signifikant korreliert. In der linearen Regression waren SARA, Schrittzahl/180°-Drehung und ADS-Skala die wichtigsten Sturzprädiktoren. Auch in der schrittweisen, multiplen Regression erwiesen sich Schrittzahl/180°-Drehung, ADS und SARA als die wichtigsten Sturzprädiktoren, die 74,2 % der Varianz erklären konnten.

Im Rahmen einer „Dual Task“-Aufgabe (schnelles Gehen + graphomotorische Übung) verschlechterten sich die Gangparameterleistungen signifikant verglichen mit der „Single Task“-Aufgabe (Schnelles Gehen). Somit scheinen Ataxie-Patienten insbesondere durch die Kombination zweier motorischer Aufgaben eine stärkere Leistungseinschränkung zu zeigen. Hinsichtlich Sturzrisikoabschätzung ist die Analyse von SARA, ADS sowie Schrittzahl/180°-Drehung am hilfreichsten. Allerdings konnten in der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen „Cut off“-Werte identifiziert werden. In weiteren Studien sollten die hier gefundenen Ergebnisse an einer größeren Stichprobe bestätigt und hinsichtlich möglicher „Cut off“-Werte untersucht werden. In einer Interventionsstudie könnte weiterhin geprüft werden, ob das gezielte Training zweier motorischer Aufgaben als Dual-Task Bedingung zu einer Reduzierung der Sturzhäufigkeit führt.

6. Literaturverzeichnis

- ABELE, M., BURK, K., SCHOLS, L., SCHWARTZ, S., BESENTHAL, I., DICHGANS, J., ZUHLKE, C., RIESS, O. & KLOCKGETHER, T. 2002. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, 125, 961-8.
- AIZAWA, C. Y., PEDROSO, J. L., BRAGA-NETO, P., CALLEGARI, M. R. & BARSOTTINI, O. G. 2013. Patients with autosomal dominant spinocerebellar ataxia have more risk of falls, important balance impairment, and decreased ability to function. *Arq Neuropsiquiatr*, 71, 508-11.
- APDM. 2015. *APDM - Wearable Technologies* [Online]. Available: <http://www.apdm.com/> [Accessed 22.03.2017 2017].
- BEAUCHAMP, M. K., JETTE, A. M., WARD, R. E., KURLINSKI, L. A., KIELY, D., LATHAM, N. K. & BEAN, J. F. 2015. Predictive validity and responsiveness of patient-reported and performance-based measures of function in the Boston RISE study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70, 616-22.
- BEAUCHAMP, M. K., SCHMIDT, C. T., PEDERSEN, M. M., BEAN, J. F. & JETTE, A. M. 2014. Psychometric properties of the Late-Life Function and Disability Instrument: a systematic review. *BMC Geriatr*, 14, 12.
- BEAUCHET, O., ANNWEILER, C., ALLALI, G., BERRUT, G., HERRMANN, F. R. & DUBOST, V. 2008. Recurrent falls and dual task-related decrease in walking speed: is there a relationship? *J Am Geriatr Soc*, 56, 1265-9.
- BEAUCHET, O., ANNWEILER, C., DUBOST, V., ALLALI, G., KRESSIG, R. W., BRIDENBAUGH, S., BERRUT, G., ASSAL, F. & HERRMANN, F. R. 2009. Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults? *Eur J Neurol*, 16, 786-95.
- BECKER, C., GEBHARD, F., MUCHE, R., SCHEIBLE, S. & NIKOLAUS, T. 1999. [Epidemiology of accidental falls in the elderly]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 137, 482-5.
- BLOEM, B. R., GRIMBERGEN, Y. A., CRAMER, M., WILLEMSSEN, M. & ZWINDERMAN, A. H. 2001. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*, 248, 950-8.
- BOULGARIDES, L. K., MCGINTY, S. M., WILLETT, J. A. & BARNES, C. W. 2003. Use of clinical and impairment-based tests to predict falls by community-dwelling older adults. *Phys Ther*, 83, 328-39.
- BRAUN, B. 2012. *Bundesvereinigung, Prävention und Gesundheitsförderung e.V.* [Online]. Available: <http://www.bvpraevention.de/cms/index.asp?inst=bvpg&snr=8877> [Accessed 26.06.2017].
- CAMPUZANO, V., MONTERMINI, L., MOLTO, M. D., PIANESE, L., COSSEE, M., CAVALCANTI, F., MONROS, E., RODIUS, F., DUCLOS, F., MONTICELLI, A., ZARA, F., CANIZARES, J.,

- KOUTNIKOVA, H., BIDICHANDANI, S. I., GELLERA, C., BRICE, A., TROUILLAS, P., DE MICHELE, G., FILLA, A., DE FRUTOS, R., PALAU, F., PATEL, P. I., DI DONATO, S., MANDEL, J. L., COCOZZA, S., KOENIG, M. & PANDOLFO, M. 1996. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 271, 1423-7.
- CATTANEO, D., REGOLA, A. & MEOTTI, M. 2006. Validity of six balance disorders scales in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*, 28, 789-95.
- CHEN, D. H., BIRD, T. D. & RASKIND, W. H. 2005. Spinocerebellar Ataxia Type 14. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A., WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., STEPHENS, K. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- CHIU, Y. P., FRITZ, S. L., LIGHT, K. E. & VELOZO, C. A. 2006. Use of item response analysis to investigate measurement properties and clinical validity of data for the dynamic gait index. *Phys Ther*, 86, 778-87.
- CHU, L. W., NG, K. H., LAW, A. C., LEE, A. M. & KWAN, F. 2015. Validity of the Cantonese Chinese Montreal Cognitive Assessment in Southern Chinese. *Geriatr Gerontol Int*, 15, 96-103.
- CURRIER, R. D. 1984. A classification for ataxia. *Adv Neurol*, 41, 1-4.
- DA CAMARA, S. M., ALVARADO, B. E., GURALNIK, J. M., GUERRA, R. O. & MACIEL, A. C. 2013. Using the Short Physical Performance Battery to screen for frailty in young-old adults with distinct socioeconomic conditions. *Geriatr Gerontol Int*, 13, 421-8.
- DE CASTILHOS, R. M., FURTADO, G. V., GHENO, T. C., SCHAEFFER, P., RUSSO, A., BARSOTTINI, O., PEDROSO, J. L., SALARINI, D. Z., VARGAS, F. R., DE LIMA, M. A., GODEIRO, C., SANTANA-DA-SILVA, L. C., TORALLES, M. B., SANTOS, S., VAN DER LINDEN, H., JR., WANDERLEY, H. Y., DE MEDEIROS, P. F., PEREIRA, E. T., RIBEIRO, E., SARAIVA-PEREIRA, M. L. & JARDIM, L. B. 2014. Spinocerebellar ataxias in Brazil--frequencies and modulating effects of related genes. *Cerebellum*, 13, 17-28.
- DE MICHELE, G. U. & FILLA, A. 2015. Movement disorders: Friedreich ataxia today-preparing for the final battle. *Nat Rev Neurol*, 11, 188-90.
- DE RUITER, S. C., DE JONGHE, J. F., GERMANS, T., RUITER, J. H. & JANSEN, R. W. 2017. Cognitive Impairment Is Very Common in Elderly Patients With Syncope and Unexplained Falls. *J Am Med Dir Assoc*.
- DELBAERE, K., KOCHAN, N. A., CLOSE, J. C., MENANT, J. C., STURNIEKS, D. L., BRODATY, H., SACHDEV, P. S. & LORD, S. R. 2012. Mild cognitive impairment as a predictor of falls in community-dwelling older people. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20, 845-53.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE. 2012. *Ataxien des Erwachsenenalters* [Online]. Available: <https://www.dgn.org/leitlinien/2384-ll-19-2012-ataxien-des-erwachsenenalters> [Accessed 14.03. 2017].

- DIBBLE, L. E. & LANGE, M. 2006. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther*, 30, 60-7.
- DOI, T., SHIMADA, H., PARK, H., MAKIZAKO, H., TSUTSUMIMOTO, K., UEMURA, K., NAKAKUBO, S., HOTTA, R. & SUZUKI, T. 2015. Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatr Gerontol Int*, 15, 1073-8.
- DÜRR, A., COSSEE, M., AGID, Y., CAMPUZANO, V., MIGNARD, C., PENET, C., MANDEL, J. L., BRICE, A. & KOENIG, M. 1996. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*, 335, 1169-75.
- EBERSBACH, G., SOJER, M., VALLDEORIOLA, F., WISSEL, J., MULLER, J., TOLOSA, E. & POEWE, W. 1999. Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Brain*, 122 (Pt 7), 1349-55.
- ESTRADA, R., GALARRAGA, J., OROZCO, G., NODARSE, A. & AUBURGER, G. 1999. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol*, 97, 306-10.
- ETEMADI, Y. 2017. Dual task cost of cognition is related to fall risk in patients with multiple sclerosis: a prospective study. *Clin Rehabil*, 31, 278-284.
- FARIA, C. D., PAULA DE CARVALHO-PINTO, B., NADEAU, S. & TEIXEIRA-SALMELA, L. F. 2016. 180 degrees turn while walking: characterization and comparisons between subjects with and without stroke. *J Phys Ther Sci*, 28, 2694-2699.
- FARSEEINGRESEARCH. 2017. *Farseeingresearch* [Online]. Available: <http://farseeingresearch.eu/> [Accessed 03.04.2017].
- FEIL, K., ADRION, C., TEUFEL, J., BOSCH, S., CLAASSEN, J., GIORDANO, I., HENGEL, H., JACOBI, H., KLOCKGETHER, T., KLOPSTOCK, T., NACHBAUER, W., SCHOLS, L., STENDEL, C., USLAR, E., VAN DE WARRENBURG, B., BERGER, I., NAUMANN, I., BAYER, O., MULLER, H. H., MANSMANN, U. & STRUPP, M. 2017. Effects of acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia (ALCAT trial): study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase III trial. *BMC Neurol*, 17, 7.
- FILLA, A., DE MICHELE, G., CAVALCANTI, F., PIANESE, L., MONTICELLI, A., CAMPANELLA, G. & COCOZZA, S. 1996. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*, 59.
- FONTEYN, E. M., SCHMITZ-HUBSCH, T., VERSTAPPEN, C. C., BALIKO, L., BLOEM, B. R., BOESCH, S., BUNN, L., CHARLES, P., DURR, A., FILLA, A., GIUNTI, P., GLOBAS, C., KLOCKGETHER, T., MELEGH, B., PANDOLFO, M., DE ROSA, A., SCHOLS, L., TIMMANN, D., MUNNEKE, M., KREMER, B. P. & VAN DE WARRENBURG, B. P. 2010. Falls in spinocerebellar ataxias: Results of the EuroSCA Fall Study. *Cerebellum*, 9, 232-9.
- FONTEYN, E. M., SCHMITZ-HUBSCH, T., VERSTAPPEN, C. C., BALIKO, L., BLOEM, B. R., BOESCH, S., BUNN, L., GIUNTI, P., GLOBAS, C., KLOCKGETHER, T., MELEGH, B., PANDOLFO, M., SCHOLS, L., TIMMANN, D. & VAN DE WARRENBURG, B. P. 2013. Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol*, 69, 53-7.

- FREIRE, A. N., GUERRA, R. O., ALVARADO, B., GURALNIK, J. M. & ZUNZUNEGUI, M. V. 2012. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *J Aging Health*, 24, 863-78.
- FREITAS, S., SIMOES, M. R., MAROCO, J., ALVES, L. & SANTANA, I. 2012. Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *J Int Neuropsychol Soc*, 18, 242-50.
- GANZ, D. A., BAO, Y., SHEKELLE, P. G. & RUBENSTEIN, L. Z. 2007. Will my patient fall? *Jama*, 297, 77-86.
- GILLESPIE, L. D., ROBERTSON, M. C., GILLESPIE, W. J., LAMB, S. E., GATES, S., CUMMING, R. G. & ROWE, B. H. 2009. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007146.
- GILMAN, S., WENNING, G. K., LOW, P. A., BROOKS, D. J., MATHIAS, C. J., TROJANOWSKI, J. Q., WOOD, N. W., COLOSIMO, C., DURR, A., FOWLER, C. J., KAUFMANN, H., KLOCKGETHER, T., LEES, A., POEWE, W., QUINN, N., REVESZ, T., ROBERTSON, D., SANDRONI, P., SEPPI, K. & VIDAILHET, M. 2008. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 71, 670-6.
- GODINHO, C., DOMINGOS, J., CUNHA, G., SANTOS, A. T., FERNANDES, R. M., ABREU, D., GONCALVES, N., MATTHEWS, H., ISAACS, T., DUFFEN, J., AL-JAWAD, A., LARSEN, F., SERRANO, A., WEBER, P., THOMS, A., SOLLINGER, S., GRAESSNER, H., MAETZLER, W. & FERREIRA, J. J. 2016. A systematic review of the characteristics and validity of monitoring technologies to assess Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*, 13, 24.
- GOMEZ, J. F., CURCIO, C. L., ALVARADO, B., ZUNZUNEGUI, M. V. & GURALNIK, J. 2013. Validity and reliability of the Short Physical Performance Battery (SPPB): a pilot study on mobility in the Colombian Andes. *Colomb Med (Cali)*, 44, 165-71.
- GREENFIELD J.G. 1954. *the spino-cerebella degenerations*, Springfield, Illinois.
- GURALNIK, J. M., SIMONSICK, E. M., FERRUCCI, L., GLYNN, R. J., BERKMAN, L. F., BLAZER, D. G., SCHERR, P. A. & WALLACE, R. B. 1994. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, 49, M85-94.
- HALEY, S. M., JETTE, A. M., COSTER, W. J., KOOYOOMJIAN, J. T., LEVENSON, S., HEEREN, T. & ASHBA, J. 2002. Late Life Function and Disability Instrument: II. Development and evaluation of the function component. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57, M217-22.
- HALL, C. D. & HERDMAN, S. J. 2006. Reliability of clinical measures used to assess patients with peripheral vestibular disorders. *J Neurol Phys Ther*, 30, 74-81.
- HAMEL, K. A. & CAVANAGH, P. R. 2004. Stair performance in people aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*, 52, 563-7.
- HARDING, A. E. 1982. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain*, 105, 1-28.
- HARDING, A. E. 1983. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1, 1151-5.

- HAUTZINGER, M., BAILER, M., HOFMEISTER, D. & KELLER, F. 2012. *Allgemeine Depressionsskala*, Göttingen, Hogrefe.
- HAUTZINGER M.; BAILER M. 1993. *Allgemeine Depressionsskala - ADS*, Weinheim, Beltz.
- HEINZE, C., HALFENS, R. J. & DASSEN, T. 2007. Falls in German in-patients and residents over 65 years of age. *J Clin Nurs*, 16, 495-501.
- HEINZEL, S., MAECHEL, M., HASMANN, S. E., HOBERT, M. A., HEGER, T., BERG, D. & MAETZLER, W. 2016. Motor dual-tasking deficits predict falls in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, 26, 73-7.
- HOLLANDS, K. L., AGNIHOTRI, D. & TYSON, S. F. 2014. Effects of dual task on turning ability in stroke survivors and older adults. *Gait Posture*, 40, 564-9.
- HOLMES, G. 1908. A FORM OF FAMILIAL DEGENERATION OF THE CEREBELLUM. *Brain*, 30, 466-489.
- ILG, W., BROTZ, D., BURKARD, S., GIESE, M. A., SCHOLS, L. & SYNOFZIK, M. 2010. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord*, 25, 2239-46.
- ILG, W., SYNOFZIK, M., BROTZ, D., BURKARD, S., GIESE, M. A. & SCHOLS, L. 2009. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*, 73, 1823-30.
- IMBERT, G., SAUDOU, F., YVERT, G., DEVYS, D., TROTTIER, Y., GARNIER, J. M., WEBER, C., MANDEL, J. L., CANCEL, G., ABBAS, N., DURR, A., DIDIERJEAN, O., STEVANIN, G., AGID, Y. & BRICE, A. 1996. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet*, 14, 285-91.
- JACOBI, H., ALFES, J., MINNEROP, M., KONCZAK, J., KLOCKGETHER, T. & TIMMANN, D. 2015. Dual task effect on postural control in patients with degenerative cerebellar disorders. *Cerebellum Ataxias*, 2, 6.
- JACOBI, L., PETZOLD, T., HANEL, A., ALBRECHT, M., EBERLEIN-GONSKA, M. & SCHMITT, J. 2017. Epidemiology and prediction of the risk of falling in patients in acute care settings: Analysis of routine data from a university hospital. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 120, 9-15.
- JETTE, A. M., HALEY, S. M., COSTER, W. J., KOOYOOMJIAN, J. T., LEVENSON, S., HEEREN, T. & ASHBA, J. 2002. Late life function and disability instrument: I. Development and evaluation of the disability component. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57, M209-16.
- JONSDOTTIR, J. & CATTANEO, D. 2007. Reliability and validity of the dynamic gait index in persons with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 88, 1410-5.
- KAWAGUCHI, Y., OKAMOTO, T., TANIWAKI, M., AIZAWA, M., INOUE, M., KATAYAMA, S., KAWAKAMI, H., NAKAMURA, S., NISHIMURA, M., AKIGUCHI, I. & ET AL. 1994. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet*, 8, 221-8.

- KEARNEY, M., ORRELL, R. W., FAHEY, M., BRASSINGTON, R. & PANDOLFO, M. 2016. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007791.
- KEMPEN, G. I., TODD, C. J., VAN HAASTREGT, J. C., ZIJLSTRA, G. A., BEYER, N., FREIBERGER, E., HAUER, K. A., PIOT-ZIEGLER, C. & YARDLEY, L. 2007. Cross-cultural validation of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in older people: results from Germany, the Netherlands and the UK were satisfactory. *Disabil Rehabil*, 29, 155-62.
- KEMPEN, G. I., YARDLEY, L., VAN HAASTREGT, J. C., ZIJLSTRA, G. A., BEYER, N., HAUER, K. & TODD, C. 2008. The Short FES-I: a shortened version of the falls efficacy scale-international to assess fear of falling. *Age Ageing*, 37, 45-50.
- KLOCKGETHER, T., KRAMER, B., LUDTKE, R., SCHOLS, L. & LACCONE, F. 1996. Repeat length and disease progression in spinocerebellar ataxia type 3. *Lancet*, 348, 830.
- KLOCKGETHER, T., WULLNER, U., SPAUSCHUS, A. & EVERT, B. 2000. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord*, 15, 604-12.
- KLOCKGETHER, T. E. A. 2018. *Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available: www.dgn.org/leitlinien [Accessed 10.09. 2018].
- KOEPPEN, A. H. 2005. The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum*, 4, 62-73.
- KOMEICHI, K., SASAKI, H., YABE, I., YAMASHITA, I., KIKUCHI, S. & TASHIRO, K. 2001. Twenty CAG repeats are sufficient to cause the SCA6 phenotype. *J Med Genet*, 38, E38.
- LANOVAZ, J. L., OATES, A. R., TREEN, T. T., UNGER, J. & MUSSELMAN, K. E. 2017. Validation of a commercial inertial sensor system for spatiotemporal gait measurements in children. *Gait Posture*, 51, 14-19.
- LEE, H., PARK, B. & YANG, Y. 2016. Comparison of older adults' visual perceptual skills, cognitive function, and fall efficacy according to fall risk in the elderly. *J Phys Ther Sci*, 28, 3153-3157.
- LIN, D. J., HERMANN, K. L. & SCHMAHMANN, J. D. 2014. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord*, 29, 294-304.
- LIU-AMBROSE, T. Y., ASHE, M. C., GRAF, P., BEATTIE, B. L. & KHAN, K. M. 2008. Increased risk of falling in older community-dwelling women with mild cognitive impairment. *Phys Ther*, 88, 1482-91.
- LO, R. Y., FIGUEROA, K. P., PULST, S. M., PERLMAN, S., WILMOT, G., GOMEZ, C., SCHMAHMANN, J., PAULSON, H., SHAKKOTTAI, V. G., YING, S., ZESIEWICZ, T., BUSHARA, K., GESCHWIND, M., XIA, G., YU, J. T., LEE, L. E., ASHIZAWA, T., SUBRAMONY, S. H. & KUO, S. H. 2016. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord*, 22, 87-92.
- LORD, S. R., SHERRINGTON, C., MENZ, H. B. & CLOSE, J. C. T. 2007. *Falls in Older People: Risk Factors and Strategies for Prevention*, Cambridge University Press.

- LUNDIN-OLSSON, L., NYBERG, L. & GUSTAFSON, Y. 1997. "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet*, 349, 617.
- MANCINI, M. & HORAK, F. B. 2016. Potential of APDM mobility lab for the monitoring of the progression of Parkinson's disease. *Expert Rev Med Devices*, 13, 455-62.
- MANCINI, M., KING, L., SALARIAN, A., HOLMSTROM, L., MCNAMES, J. & HORAK, F. B. 2011. Mobility Lab to Assess Balance and Gait with Synchronized Body-worn Sensors. *J Bioeng Biomed Sci*, Suppl 1, 007.
- MANCINI, M., SCHLUETER, H., EL-GOHARY, M., MATTEK, N., DUNCAN, C., KAYE, J. & HORAK, F. B. 2016. Continuous Monitoring of Turning Mobility and Its Association to Falls and Cognitive Function: A Pilot Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71, 1102-8.
- MARELLI, C., FIGONI, J., CHARLES, P., ANHEIM, M., TCHIKVILADZE, M., VINCITORIO, C. M., DU MONTCEL, S. T., BRICE, A., GOLMARD, J. L. & DURR, A. 2012. Annual change in Friedreich's ataxia evaluated by the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) is independent of disease severity. *Mov Disord*, 27, 135-8.
- MCCONVEY, J. & BENNETT, S. E. 2005. Reliability of the Dynamic Gait Index in individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 86, 130-3.
- MIJNARENDS, D. M., MEIJERS, J. M., HALFENS, R. J., TER BORG, S., LUIKING, Y. C., VERLAAN, S., SCHOBERER, D., CRUZ JENTOFT, A. J., VAN LOON, L. J. & SCHOLS, J. M. 2013. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*, 14, 170-8.
- MONRÓS, E., MOLTÓ, M. D., MARTÍNEZ, F., CAÑIZARES, J., BLANCA, J., VÍLCHEZ, J. J., PRIETO, F., DE FRUTOS, R. & PALAU, F. 1997. Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. *American Journal of Human Genetics*, 61, 101-110.
- MONTERO-ODASSO, M., OTENG-AMOAKO, A., SPEECHLEY, M., GOPAUL, K., BEAUCHET, O., ANNWEILER, C. & MUIR-HUNTER, S. W. 2014. The motor signature of mild cognitive impairment: results from the gait and brain study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 1415-21.
- MOREIRA, B. S., SAMPAIO, R. F., DIZ, J. B., BASTONE, A. C., FERRIOLLI, E., NERI, A. L., LOURENCO, R. A., DIAS, R. C. & KIRKWOOD, R. N. 2017. Factors associated with fear of falling in community-dwelling older adults with and without diabetes mellitus: Findings from the Frailty in Brazilian Older People Study (FIBRA-BR). *Exp Gerontol*, 89, 103-111.
- MORLEY, J. E. 2007. Falls--where do we stand? *Mo Med*, 104, 63-7.
- MUIR-HUNTER, S. W. & WITTWER, J. E. 2016. Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. *Physiotherapy*, 102, 29-40.
- MUIR, S. W., GOPAUL, K. & MONTERO ODASSO, M. M. 2012. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 41, 299-308.

- MUZAIMI, M. B., THOMAS, J., PALMER-SMITH, S., ROSSER, L., HARPER, P. S., WILES, C. M., RAVINE, D. & ROBERTSON, N. P. 2004. Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1129-34.
- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BEDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY. 2007. *Slips, trips and falls in hospital. The third report from the Patient Safety Observatory* [Online]. Available: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59821&q=0%acfalls%ac> [Accessed 01.07.2017].
- NORDIN, E., MOE-NILSSEN, R., RAMNEMARK, A. & LUNDIN-OLSSON, L. 2010. Changes in step-width during dual-task walking predicts falls. *Gait Posture*, 32, 92-7.
- OLIVER, D., DALY, F., MARTIN, F. C. & MCMURDO, M. E. 2004. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age Ageing*, 33, 122-30.
- ORR, H. T., CHUNG, M. Y., BANFI, S., KWIATKOWSKI, T. J., JR., SERVADIO, A., BEAUDET, A. L., MCCALL, A. E., DUVICK, L. A., RANUM, L. P. & ZOGHBI, H. Y. 1993. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*, 4, 221-6.
- PALAU, F. & ESPINÓS, C. 2006. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1, 47.
- PALUMBO, P., PALMERINI, L., BANDINELLI, S. & CHIARI, L. 2015. Fall Risk Assessment Tools for Elderly Living in the Community: Can We Do Better? *PLoS One*, 10, e0146247.
- PANDOLFO, M. 2009. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol*, 256 Suppl 1, 3-8.
- PEDERSEN, M. M., HOLT, N. E., GRANDE, L., KURLINSKI, L. A., BEAUCHAMP, M. K., KIELY, D. K., PETERSEN, J., LEVEILLE, S. & BEAN, J. F. 2014. Mild cognitive impairment status and mobility performance: an analysis from the Boston RISE study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 1511-8.
- PERELL, K. L., NELSON, A., GOLDMAN, R. L., LUTHER, S. L., PRIETO-LEWIS, N. & RUBENSTEIN, L. Z. 2001. Fall risk assessment measures: an analytic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M761-6.
- PFEIFER, J., SCHRÖDER, J. M. & W., P. 2002. Neuropathologie. *Morphologische Diagnostik des Nervensystems un der Skelettmuskulatur*. Berlin, heidelberg, New York: Springer.
- PROFANE. 2012. Available: <http://profane.co/2012/02/22/definition-of-a-fall/> [Accessed 07.01.2018 2018].
- PULST, S. M., NECHIPORUK, A., NECHIPORUK, T., GISPERT, S., CHEN, X. N., LOPES-CENDES, I., PEARLMAN, S., STARKMAN, S., OROZCO-DIAZ, G., LUNKES, A., DEJONG, P., ROULEAU, G. A., AUBURGER, G., KORENBERG, J. R., FIGUEROA, C. & SAHBA, S. 1996. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet*, 14, 269-76.

- RADLOFF, L. S. 1977. *The CES-D Scale. A self report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement.*
- REETZ, K., DOGAN, I., HILGERS, R. D., GIUNTI, P., MARIOTTI, C., DURR, A., BOESCH, S., KLOPSTOCK, T., DE RIVERA, F. J., SCHOLS, L., KLOCKGETHER, T., BURK, K., RAI, M., PANDOLFO, M. & SCHULZ, J. B. 2016. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. *Lancet Neurol*, 15, 1346-1354.
- ROMANO, S., COARELLI, G., MARCOTULLI, C., LEONARDI, L., PICCOLO, F., SPADARO, M., FRONTALI, M., FERRALDESCHI, M., VULPIANI, M. C., PONZELLI, F., SALVETTI, M., ORZI, F., PETRUCCI, A., VANACORE, N., CASALI, C. & RISTORI, G. 2015. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 14, 985-91.
- RÜB, U., BÜRK, K., TIMMANN, D., DEN DUNNEN, W., SEIDEL, K., FARRAG, K., BRUNT, E., HEINSEN, H., EGENSBERGER, R., BORNEMANN, A., SCHWARZACHER, S., KORF, H. W., SCHOLS, L., BOHL, J. & DELLER, T. 2012. Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): new pathoanatomical and clinico-pathological insights. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 38, 665-80.
- SALARIAN, A., HORAK, F. B., ZAMPIERI, C., CARLSON-KUHTA, P., NUTT, J. G. & AMINIAN, K. 2010. iTUG, a sensitive and reliable measure of mobility. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 18, 303-10.
- SANPEI, K., TAKANO, H., IGARASHI, S., SATO, T., OYAKE, M., SASAKI, H., WAKISAKA, A., TASHIRO, K., ISHIDA, Y., IKEUCHI, T., KOIDE, R., SAITO, M., SATO, A., TANAKA, T., HANYU, S., TAKIYAMA, Y., NISHIZAWA, M., SHIMIZU, N., NOMURA, Y., SEGAWA, M., IWABUCHI, K., EGUCHI, I., TANAKA, H., TAKAHASHI, H. & TSUJI, S. 1996. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet*, 14, 277-84.
- SASAKI, O., TAGUCHI, K., KIKUKAWA, M. & OGIBA, T. 1993. Stepping analysis in patients with spinocerebellar degeneration and Parkinson's disease. *Acta Otolaryngol*, 113, 466-70.
- SAYERS, S. P., JETTE, A. M., HALEY, S. M., HEEREN, T. C., GURALNIK, J. M. & FIELDING, R. A. 2004. Validation of the Late-Life Function and Disability Instrument. *J Am Geriatr Soc*, 52, 1554-9.
- SCHLICK, C., RASOUL, A., WUEHR, M., GERTH, J., DIETERICH, M., BRANDT, T., JAHN, K. & SCHNIEPP, R. 2017. Gait variability predicts a subset of falls in cerebellar gait disorders. *J Neurol*, 264, 2322-2324.
- SCHMITZ-HÜBSCH, T., COUDERT, M., BAUER, P., GIUNTI, P., GLOBAS, C., BALIKO, L., FILLA, A., MARIOTTI, C., RAKOWICZ, M., CHARLES, P., RIBAI, P., SZYMANSKI, S., INFANTE, J., VAN DE WARRENBURG, B. P., DURR, A., TIMMANN, D., BOESCH, S., FANCELLU, R., ROLA, R., DEPOND, C., SCHOLS, L., ZDIENICKA, E., KANG, J. S., DOHLINGER, S., KREMER, B., STEPHENSON, D. A., MELEGH, B., PANDOLFO, M., DI DONATO, S., DU MONTCEL, S. T. & KLOCKGETHER, T. 2008. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*, 71, 982-9.

- SCHMITZ-HÜBSCH, T., COUDERT, M., TEZENAS DU MONTCEL, S., GIUNTI, P., LABRUM, R., DURR, A., RIBAI, P., CHARLES, P., LINNEMANN, C., SCHOLS, L., RAKOWICZ, M., ROLA, R., ZDZIENICKA, E., FANCELLU, R., MARIOTTI, C., BALIKO, L., MELEGH, B., FILLA, A., SALVATORE, E., VAN DE WARRENBURG, B. P., SZYMANSKI, S., INFANTE, J., TIMMANN, D., BOESCH, S., DEPONDT, C., KANG, J. S., SCHULZ, J. B., KLOPSTOCK, T., LOSSNITZER, N., LOWE, B., FRICK, C., ROTTLANDER, D., SCHLAEPFER, T. E. & KLOCKGETHER, T. 2011. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord*, 26, 870-6.
- SCHMITZ-HUBSCH, T., DU MONTCEL, S. T., BALIKO, L., BERCIANO, J., BOESCH, S., DEPONDT, C., GIUNTI, P., GLOBAS, C., INFANTE, J., KANG, J. S., KREMER, B., MARIOTTI, C., MELEGH, B., PANDOLFO, M., RAKOWICZ, M., RIBAI, P., ROLA, R., SCHOLS, L., SZYMANSKI, S., VAN DE WARRENBURG, B. P., DURR, A., KLOCKGETHER, T. & FANCELLU, R. 2006. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66, 1717-20.
- SCHMITZ-HÜBSCH, T., DU MONTCEL, S. T., BALIKO, L., BERCIANO, J., BOESCH, S., DEPONDT, C., GIUNTI, P., GLOBAS, C., INFANTE, J., KANG, J. S., KREMER, B., MARIOTTI, C., MELEGH, B., PANDOLFO, M., RAKOWICZ, M., RIBAI, P., ROLA, R., SCHOLS, L., SZYMANSKI, S., VAN DE WARRENBURG, B. P., DURR, A., KLOCKGETHER, T. & FANCELLU, R. 2006. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66, 1717-20.
- SCHMITZ-HÜBSCH, T., FIMMERS, R., RAKOWICZ, M., ROLA, R., ZDZIENICKA, E., FANCELLU, R., MARIOTTI, C., LINNEMANN, C., SCHOLS, L., TIMMANN, D., FILLA, A., SALVATORE, E., INFANTE, J., GIUNTI, P., LABRUM, R., KREMER, B., VAN DE WARRENBURG, B. P., BALIKO, L., MELEGH, B., DEPONDT, C., SCHULZ, J., DU MONTCEL, S. T. & KLOCKGETHER, T. 2010. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*, 74, 678-84.
- SCHNIEPP, R., SCHLICK, C., PRADHAN, C., DIETERICH, M., BRANDT, T., JAHN, K. & WUEHR, M. 2016a. The interrelationship between disease severity, dynamic stability, and falls in cerebellar ataxia. *J Neurol*, 263, 1409-17.
- SCHNIEPP, R., STRUPP, M., WUEHR, M., JAHN, K., DIETERICH, M., BRANDT, T. & FEIL, K. 2016b. Acetyl-DL-leucine improves gait variability in patients with cerebellar ataxia-a case series. *Cerebellum Ataxias*, 3, 8.
- SCHOLS, L., AMOIRIDIS, G., PRZUNTEK, H., FRANK, G., EPPLEN, J. T. & EPPLEN, C. 1997. Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*, 120 (Pt 12), 2131-40.
- SCHÖLS, L., BAUER, P., SCHMIDT, T., SCHULTE, T. & RIESS, O. 2004. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*, 3, 291-304.
- SCHWENDIMANN, R., MILISEN, K., BUHLER, H. & DE GEEST, S. 2006. Fall prevention in a Swiss acute care hospital setting Reducing multiple falls. *J Gerontol Nurs*, 32, 13-22.
- SERRAO, M., CHINI, G., CASALI, C., CONTE, C., RINALDI, M., RANA VOLO, A., MARCOTULLI, C., LEONARDI, L., FRAGIOTTA, G., BINI, F., COPPOLA, G. & PIERELLI, F. 2016. Progression of Gait Ataxia in Patients with Degenerative Cerebellar Disorders: a 4-Year Follow-Up Study. *Cerebellum*.

- SERRAO, M., PIERELLI, F., RANA VOLO, A., DRAICCHIO, F., CONTE, C., DON, R., DI FABIO, R., LEROSE, M., PADUA, L., SANDRINI, G. & CASALI, C. 2012. Gait pattern in inherited cerebellar ataxias. *Cerebellum*, 11, 194-211.
- SHIRAI, S., YABE, I., MATSUSHIMA, M., ITO, Y. M., YONEYAMA, M. & SASAKI, H. 2015. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. *J Neurol Sci*, 358, 253-8.
- SHUMWAY-COOK, A., 1947 & WOOLLACOTT, M. H., 1946 1995. *Motor control : theory and practical applications / Anne Shumway-Cook, Majoriw H. Woollacott*, Baltimore, Williams & Wilkin.
- SHUMWAY-COOK, A., BALDWIN, M., POLISSAR, N. L. & GRUBER, W. 1997a. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Phys Ther*, 77, 812-9.
- SHUMWAY-COOK, A., GRUBER, W., BALDWIN, M. & LIAO, S. 1997b. The effect of multidimensional exercises on balance, mobility, and fall risk in community-dwelling older adults. *Phys Ther*, 77, 46-57.
- SPAIN, R. I., ST GEORGE, R. J., SALARIAN, A., MANCINI, M., WAGNER, J. M., HORAK, F. B. & BOURDETTE, D. 2012. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture*, 35, 573-8.
- SUBRAMONY, S. H. 2017. Degenerative Ataxias: challenges in clinical research. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4, 53-60.
- SUMATHIPALA, D. S., ABEYSEKERA, G. S., JAYASEKARA, R. W., TALLAKSEN, C. M. & DISSANAYAKE, V. H. 2013. Autosomal dominant hereditary ataxia in Sri Lanka. *BMC Neurol*, 13, 39.
- SUN, D. Q., HUANG, J., VARADHAN, R. & AGRAWAL, Y. 2016. Race and fall risk: data from the National Health and Aging Trends Study (NHATS). *Age Ageing*, 45, 120-7.
- SURA, T., EU-AHSUNTHORNWATTANA, J., YOUNGCHAROEN, S., BUSABARATANA, M., DEJSUPHONG, D., TRACHOO, O., THEERASASAWAT, S., TUNTEERATUM, A., NOPARUTCHANODOM, C. & TUNLAYADECHANONT, S. 2009. Frequencies of spinocerebellar ataxia subtypes in Thailand: window to the population history? *J Hum Genet*, 54, 284-8.
- SYLLIAAS, H., IDLAND, G., SANDVIK, L., FORSEN, L. & BERGLAND, A. 2009. Does mortality of the aged increase with the number of falls? Results from a nine-year follow-up study. *Eur J Epidemiol*, 24, 351-5.
- SYNOFZIK, M., SRULIJES, K., GODAU, J., BERG, D. & SCHOLS, L. 2012. Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. *Cerebellum*, 11, 1002-11.
- TAYLOR, M. E., DELBAERE, K., LORD, S. R., MIKOLAIZAK, A. S., BRODATY, H. & CLOSE, J. C. 2014. Neuropsychological, physical, and functional mobility measures associated with falls in cognitively impaired older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69, 987-95.
- TINETTI, M. E., RICHMAN, D. & POWELL, L. 1990. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol*, 45, P239-43.

- TINETTI, M. E. & WILLIAMS, C. S. 1998. The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53, M112-9.
- TRAORE, M., COULIBALY, T., MEILLEUR, K. G., LA PEAN, A., SANGARE, M., LANDOURE, G., MOCHEL, F., KARAMBE, M., GUIINTO, C. O. & FISCHBECK, K. H. 2011. Clinical and genetic analysis of spinocerebellar ataxia in Mali. *Eur J Neurol*, 18, 1269-71.
- TU, Q. Y., JIN, H., DING, B. R., YANG, X., LEI, Z. H., BAI, S., ZHANG, Y. D. & TANG, X. Q. 2013. Reliability, validity, and optimal cutoff score of the montreal cognitive assessment (changsha version) in ischemic cerebrovascular disease patients of hunan province, china. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 3, 25-36.
- TYROVOLAS, S., KOYANAGI, A., LARA, E., SANTINI, Z. I. & HARO, J. M. 2016. Mild cognitive impairment is associated with falls among older adults: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Exp Gerontol*, 75, 42-7.
- VAN DE WARRENBURG, B. P., STEIJNS, J. A., MUNNEKE, M., KREMER, B. P. & BLOEM, B. R. 2005. Falls in degenerative cerebellar ataxias. *Mov Disord*, 20, 497-500.
- VERMEER, S., MEIJER, R. P., PIJL, B. J., TIMMERMANS, J., CRUYSBERG, J. R., BOS, M. M., SCHELHAAS, H. J., VAN DE WARRENBURG, B. P., KNOERS, N. V., SCHEFFER, H. & KREMER, B. 2008. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics*, 9, 207-14.
- WANG, X., WANG, H., XIA, Y., JIANG, H., SHEN, L., WANG, S., SHEN, R., XU, Q., LUO, X. & TANG, B. 2010. Spinocerebellar ataxia type 6: Systematic patho-anatomical study reveals different phylogenetically defined regions of the cerebellum and neural pathways undergo different evolutions of the degenerative process. *Neuropathology*, 30, 501-14.
- WEDDING, I. M., KOHT, J., DIETRICH, E., LANDRØ, N. I. & TALLAKSEN, C. M. E. 2013. Cognition is only minimally impaired in Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14): a neuropsychological study of ten Norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurology*, 13, 186-186.
- WENNING, G. K., COLOSIMO, C., GESER, F. & POEWE, W. 2004. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 3, 93-103.
- WEYER, A., ABELE, M., SCHMITZ-HUBSCH, T., SCHOCH, B., FRINGS, M., TIMMANN, D. & KLOCKGETHER, T. 2007. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord*, 22, 1633-7.
- WHITNEY, S., WRISLEY, D. & FURMAN, J. 2003. Concurrent validity of the Berg Balance Scale and the Dynamic Gait Index in people with vestibular dysfunction. *Physiother Res Int*, 8, 178-86.
- WHITNEY, S. L., HUDAK, M. T. & MARCHETTI, G. F. 2000. The dynamic gait index relates to self-reported fall history in individuals with vestibular dysfunction. *J Vestib Res*, 10, 99-105.
- WONG, J. S., BROOKS, D., INNESS, E. L. & MANSFIELD, A. 2016. The Impact of Falls on Motor and Cognitive Recovery after Discharge from In-Patient Stroke Rehabilitation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25, 1613-21.

- YABE, I., MATSUSHIMA, M., SOMA, H., BASRI, R. & SASAKI, H. 2008. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Neurol Sci*, 266, 164-6.
- YAMADA, M., AOYAMA, T., ARAI, H., NAGAI, K., TANAKA, B., UEMURA, K., MORI, S. & ICHIHASHI, N. 2011. Dual-task walk is a reliable predictor of falls in robust elderly adults. *J Am Geriatr Soc*, 59, 163-4.
- YARDLEY, L., BEYER, N., HAUER, K., KEMPEN, G., PIOT-ZIEGLER, C. & TODD, C. 2005. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age Ageing*, 34, 614-9.
- YEH, H. F., SHAO, J. H., LI, C. L., WU, C. C. & SHYU, Y. L. 2017. Predictors of postoperative falls in the first and second postoperative years among elderly hip fracture patients. *J Clin Nurs*.

7. Eigenanteilserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Einflussfaktoren und Prädiktoren von Stürzen bei degenerativer Ataxie“ selbständig und nur unter ausgewiesenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellen kenntlich gemacht.

Radolfzell, 21.10.2018

Kristin Teubner-Liepert

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

In aller erster Linie meinem Mann, für die seelische und moralische Unterstützung. Meinem Doktorvater Prof. C. Becker und Dr. Matthis Synofzik als Betreuer, welche dieses Thema und die Arbeit erst möglich gemacht haben.

Herrn Dr. rer. nat. Friedemann Bunjes für ein offenes Ohr und hervorragende fachliche Hilfe bei allen statistischen Fragen. Dem IZKF-Promotionskolleg Tübingen, für die wissenschaftliche und fachliche Unterstützung sowie dem Forschungsstipendium. Herrn Markus Kaiser sowie Dr. rer. nat. Friedemann Bunjes für das Korrekturlesen.

Schließlich soll allen Patienten gedankt werden, die sich freundlicherweise für die häufig anstrengenden Untersuchungen und teilweise langen Anfahrtswege zur Verfügung gestellt haben