

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Effekt von Gabapentin auf cerebelläre Ataxie bei
degenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen
gemessen anhand funktioneller Skalen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Wunsch

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abstrakt deutsch	7
Abstract englisch	9
1. Einleitung	11
1.1 Cerebelläre Ataxie	11
1.1.1 Spinocerebelläre Ataxien	12
1.1.2 Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA).....	14
1.1.3 Multiple Sklerose	15
1.2 Therapie der cerebellären Ataxie	15
1.2.1 Medikamentöse Therapie und Physiotherapie bei degenerativer Ataxie.....	17
1.2.1.1 Riluzol	17
1.2.1.2 Buspiron	17
1.2.1.3 L5-Hydroxytryptophan.....	18
1.2.1.4 Cycloserin.....	18
1.2.1.5 Verzweigtkettige Aminosäuren.....	18
1.2.1.6 Azetazolamid.....	19
1.2.1.7 Amantadin.....	19
1.2.1.8 Physostigmin.....	19
1.2.1.9 Physiotherapie.....	20
1.2.1.10 Gentherapien.....	20
1.2.2 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie der Ataxiesymptomatik bei Multipler Sklerose.....	20
1.2.2.1 Topiramat.....	21
1.2.2.2 Isoniazid.....	21
1.2.2.3 Cannabis.....	21
1.2.2.4 Propanolol und Ethanol.....	22
1.2.2.5 Levetiracetam.....	22
1.2.2.6 Carbamazepin.....	22
1.2.2.7 Ondansetron und Dolasetron.....	22
1.2.2.8 Primidon.....	23

1.2.2.9 Fampridin.....	23
1.2.2.10 Tiefe Hirnstimulation.....	23
1.2.3 Therapie der cerebellären Ataxie mit Gabapentin.....	24
1.3 Wissensstand über die Prüfmedikation Gabapentin: Wirkung und therapeutischer Einsatz.....	24
1.4 Zielsetzung und Begründung der Arbeit.....	26
2. Methodik.....	27
2.1 Studiendesign.....	27
2.2 Rekrutierung der Patienten.....	27
2.3 Angewandte Untersuchungsmethoden.....	27
2.3.1 Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA).....	28
2.3.2 Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) part IV	30
2.3.3 Cerebellar Composite Functional Score (CCFS).....	32
2.3.4 Okulomotorik.....	33
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
2.5 Studienablauf.....	35
2.6 Zielgrößen.....	37
2.7 Statistik.....	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation.....	39
3.2 Charakteristika der Studienpopulation.....	41
3.3 Auswertung des primären Zielparameters.....	45
3.4 Auswertung der sekundären Zielparameter.....	47
3.5 Explorative Auswertung.....	50
3.5.1 Auswertung der Erkrankungsgruppen.....	50
3.5.2 Auswertung der SARA-Subscores.....	51
3.5.3 Auswertung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.....	52
3.5.4 Auswertung anhand des Schweregrades der Erkrankung.....	54
3.5.5 Auswertung anhand der Nebenwirkungen.....	55
3.5.6 Dosisabhängige Auswertung.....	56
3.5.7 Unterteilung in Responder und non-Responder.....	57
3.6 Auswertung von Sicherheitsparametern.....	60
3.6.1 Laborparameter.....	63
4. Diskussion.....	65

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	65
4.1.1 Primäre und sekundäre Zielparameter.....	66
4.1.2 Explorative Auswertung.....	67
4.2 Limitationen und methodische Einschränkungen.....	71
4.3 Ausblick.....	73
5. Literaturverzeichnis.....	76
6. Eidesstattliche Versicherung.....	82
7. Lebenslauf.....	83
8. Danksagung.....	84

Abkürzungsverzeichnis

ADCA	Autosomal-dominant erbliche cerebelläre Ataxie
AMG	Arzneimittelgesetz
ASO	antisense oligonucleotides
AUC	area under the curve
CCFS	Cerebellar Composite Functional Score
CRF	Case Report Form
DEG	Patienten mit degenerativer Ataxie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GABA	γ -Aminobuttersäure
GABATAX	Akronym aus Gabapentin und Ataxie
GCP	Good clinical practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma GT
ICARS	International cooperative ataxia rating scale
M	Mittelwert
MS	Multiple Sklerose
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom cerebellären Typ
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite Score
N/n	Fallzahl
N.	nervus
NW	Nebenwirkung
p	Wahrscheinlichkeit
p.o.	per os
r	Korrelationskoeffizient
SAE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SAOA	sporadic adult onset ataxia of unknown aetiology
SARA	Scale for the assessment and rating of ataxia
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SD	Standardabweichung
UHDRS IV	United Huntington's Disease Rating Scale part IV
VOR	vestibulo-okulärer Reflex

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA).....	28
Abbildung 2: Studienablauf.....	37
Abbildung 3: Aufbau der Studienpopulation.....	41
Abbildung 4: Darstellung des SARA-Scores im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3.....	42
Abbildung 5: Darstellung des UHDRS im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3.....	48
Abbildung 6: Darstellung des CCFS im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3.....	49
Tabelle 1: Autosomal-dominant erbliche cerebelläre Ataxie (ADCA) (modifizierte Herding-Klassifikation).....	13
Tabelle 2: Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Part IV.....	31
Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Studienpopulation.....	44
Tabelle 4: SARA-Score-Veränderungen bei Patienten mit degenerativer Ataxie.....	58
Tabelle 5: SARA-Score-Veränderungen bei MS-Patienten.....	59
Tabelle 6: Aufgetretene Nebenwirkungen im Studienverlauf.....	62

Abstrakt Deutsch

Einleitung

Eine cerebelläre Ataxie bedingt eine Störung der Koordination von Bewegungen, welche bei verschiedenen Krankheitsentitäten auftreten kann und ein meist schwer beeinträchtigendes Symptom für die betroffenen Patienten darstellt. Eine etablierte medikamentöse Therapieoption zur Behandlung der Beschwerden existiert bisher nicht. In der vorliegenden klinischen Studie wurden die ataktischen Symptome von Patienten mit einer degenerativen Erkrankung des Cerebellums oder einer Multiplen Sklerose betrachtet. Das Ziel der Studie war die Untersuchung des Effekts von Gabapentin auf die ataktischen Symptome.

Methodik

Für die Studie (EUDRA-CT Nummer: 2008-005167-33) wurden insgesamt 72 Patienten rekrutiert, davon 36 Patienten mit einer degenerativen Ataxie, teils hereditär (spinocerebelläre Ataxie) teils idiopathisch (Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology) bedingt, sowie 36 Patienten mit einer Ataxie im Rahmen einer Multiplen Sklerose. Die Studie erfolgte monozentrisch, randomisiert, doppelt verblindet und placebokontrolliert. Jeweils die Hälfte der Patienten innerhalb der jeweiligen Erkrankungsgruppe erhielt über sieben Wochen nebenwirkungsadaptiert 600-1800 mg der Prüfmedikation Gabapentin pro Tag und die andere Hälfte analog ein Placebopräparat. Untersucht wurde der Effekt auf die ataktischen Symptome anhand von funktionellen Skalen; dazu zählten die Prüfung der Motorik mittels der Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens mit Hilfe der United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) part IV, eine Feinmotorik- und Koordinationsprüfung durch den nine-hole pegboard Test sowie den Clicktest und eine Okulomotorikprüfung.

Ergebnisse

Eine signifikante Änderung des SARA-Score, welche den primären Endpunkt der Studie darstellte, zeigte sich unter der Prüfmedikation nicht. Auch stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen dar.

Gleiches ergab sich bei der Auswertung der sekundären Endpunkte (die Änderung der UHDRS part IV sowie eine Änderung des CCFS über den Beobachtungszeitraum). Auch in einer explorativen Auswertung, in der untersucht wurde, ob einzelne Patientensubgruppen von der Therapie profitierten, konnten keine signifikanten Änderungen der genannten Messskalen aufgezeigt werden. Dabei wurden zum einen die einzelnen Krankheitsentitäten betrachtet und zum anderen erfolgten Unterteilungen anhand von angegebenen Nebenwirkungen, der Dosierung der Medikation sowie dem Schweregrad der Erkrankung und eine Unterteilung in responder und non-responder.

Schlussfolgerung

Insgesamt konnte in der Studie der vermutete Effekt von Gabapentin auf die Symptome der cerebellären Ataxie im Rahmen von degenerativen und entzündlichen Erkrankungen des Kleinhirns nicht bestätigt werden. Somit ließen sich die positiven Effekte, die in der off-label Anwendung von Gabapentin bei cerebellären Ataxien in der Ataxie-Ambulanz der Charité Campus Mitte beobachtet wurden sowie die Ergebnisse zweier kleinerer Pilotstudien, die den Impuls für eine größer angelegte Studie gegeben hatten, nicht bestätigen.

Abstract English

Objective

Cerebellar ataxia is a motor coordination disorder that can occur in different disease entities and is a severely impairing symptom for the patient. To date, no drug therapy for the treatment of this condition has been established. In this clinical study, the ataxic symptoms of patients with degenerative cerebellar disease or multiple sclerosis were examined. The aim of this study was to investigate whether gabapentin influences patients' ataxic symptoms.

Methods

The study sample (EUDRA-CT Number: 2008-005167-33) consisted of 72 patients, including 36 patients with degenerative ataxia, partly hereditary (spinocerebellar ataxia), partly idiopathic (sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology), and 36 patients with cerebellar ataxia related to multiple sclerosis. The study is monocentre, randomized, double-blind and placebo-controlled. Half of the patients in each disease group received 600-1800 mg per day of the drug of interest, gabapentin, for seven weeks with a regimen adapted to the side effects. The other half of patients comparably received a placebo. The effect on ataxic symptoms was assessed on functional scales, including motor function testing using the Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), assessment of daily activities using the United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) part IV, fine motor function and coordination testing using the nine-hole pegboard test, click test and ocular motor function testing.

Results

In the drug condition, data yielded no significant change of the SARA score, which was the primary endpoint of this study. Similarly, no significant difference was found between randomization groups. The same insignificant pattern of results was revealed in the evaluation of the secondary dependent variables, i.e. the change in UHDRS part IV and a change in CCFS over the observation period. In an exploratory analysis, based on the individual disease entities and on subdivisions based on stated side effects, the dosage of the medication, the severity of the disease and a division into responder and non-responder, we

examined whether individual patient subgroups benefited from the therapy. Again, we did not find any significant changes in the measurement scales mentioned above.

Conclusion

Overall, the present study could not confirm the hypothesized effect of gabapentin on symptoms of cerebellar ataxia in the context of degenerative and inflammatory diseases of the cerebellum. Thus, we did not replicate the positive effects observed in the off-label use of gabapentin in cerebellar ataxia in the Ataxia Outpatient Clinic of the Charité Campus Mitte and the results of two smaller pilot studies.

1. Einleitung

1.1 Cerebelläre Ataxie

Ataxie (griechisch ataxia = Unordnung) bezeichnet eine Störung der Koordination von Bewegungen, welche bei pathologischen Veränderungen des Cerebellums und seiner Verbindungen auftritt. Es kann die gesamte Willkürmotorik betroffen sein. Je nach Schädigungsort im Cerebellum können verschiedene Formen der Ataxie unterschieden werden. Bei einer Läsion des Vestibulocerebellums kommt es zu Gleichgewichtsstörungen, was zu einem breitbasigen, unsicheren Stand- und Gangbild sowie einer Rumpfataxie führt. Darüber hinaus kommt es zu einer sakkadierten Blickfolge sowie einem Blickrichtungsnystagmus und einer gestörten Suppression des vestibulo-okulären Reflexes (VOR). Läsionen des Spinocerebellums können zu einer Gang- und Standataxie führen. Bei Schädigung von Anteilen des Cerebrocerebellums resultiert eine ataktische und unkoordinierte Bewegung der Extremitäten, welche durch eine Dysmetrie, Dyssynergie, Dysdiadochokinese und eine Muskelhypotonie gekennzeichnet ist. Auch ein Intentionstremor ist zu beobachten sowie eine skandierende Sprache (1). Zudem hat die Funktion des Lobus posterior des Cerebellums für kognitive Funktionen in den letzten Jahren ein zunehmendes Forschungsinteresse gefunden (2).

Die Prävalenz von Ataxien beträgt etwa 10-20:100.000 (3). Die Ätiologie des Krankheitsbildes ist sehr heterogen. Man unterteilt die Ataxien in hereditäre und nicht-hereditäre Ataxien. Diese können jeweils in weitere Subkategorien eingeteilt werden. So setzen sich die hereditären Ataxien aus den autosomal rezessiven Ataxien, bei denen die Friedreich-Ataxie die häufigste Form ist, den autosomal dominanten Ataxien, zu denen die spinocerebellären Ataxien sowie die episodischen Ataxien zählen, sowie den x-chromosomal und mitochondrial vererbten Ataxien zusammen. Zu den nicht-hereditären Ataxien gehören die idiopathischen, sporadischen Ataxien sowie die symptomatischen, erworbenen Ataxien. Die Gruppe der sporadischen Ataxien umfasst die Multisystematrophie vom cerebellären Typ (MSA-C) sowie die sporadische, im Erwachsenenalter beginnende Ataxie unklarer Ätiologie (SAOA). Erworbene cerebelläre Ataxien können mannigfaltige Ursachen haben. So kann diese bei Alkoholabusus, durch Intoxikationen, beispielsweise Phenytoin oder Lithium, bei

einer Hypothyreose, bei Vitamin-E- oder Vitamin-B12-Hypovitaminosen, bei Hirninfarkten oder Tumoren der hinteren Schädelgrube, bei paraneoplastischer Kleinhirnatrophie, immunvermittelt beispielsweise bei Multipler Sklerose (MS) oder im Rahmen des Miller-Fisher-Syndroms, durch infektiöse Erkrankungen durch das Varizella-zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus, oder im Rahmen von Prionenerkrankungen auftreten (4).

In der folgenden Arbeit steht die Betrachtung der Behandlung der ataktischen Symptome im Rahmen von im Erwachsenenalter beginnenden Ataxien, den hereditären spinocerebellären Ataxien, der SAOA sowie der Multiplen Sklerose im Vordergrund, weshalb im Folgenden auf diese Krankheitsbilder genauer eingegangen werden soll.

1.1.1 Spinocerebelläre Ataxien

Die spinocerebellären Ataxien (SCA) sind die größte Gruppe der autosomal dominanten hereditären Ataxien. Es handelt sich um fortschreitende neurodegenerative Erkrankungen. Ihre Prävalenz in Mitteleuropa beträgt 1-3:100.000 (4, 5). Es gibt nach heutigem Kenntnisstand 47 genetisch von einander abgrenzbare Subtypen, welche in der *Online Mendelian Inheritance of Men* (OMIM) (6) registriert sind. Unterschieden werden aus Sicht der Therapieentwicklung drei Kategorien von genetischen Ursachen. Zum einen handelt es sich bei etwa der Hälfte der spinocerebellären Ataxien in Europa um Trinukleotiderkrankungen (7), wobei das sich wiederholende Triplet entweder im codierenden Genabschnitt zu finden ist oder aber im nicht Protein-codierenden Exon, zum anderen sind Punktmutationen als Ursache zu finden (8). Die meisten spinocerebellären Ataxien sind jedoch als Tri-Nukleotid-Expansionskrankheiten des Nukleotids CAG klassifiziert, welches Polyglutamin kodiert (SCAs 1, 2, 3, 6, 7, 17) (7, 8). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren (9). Eine Einteilung der autosomal dominanten cerebellären Ataxien (ADCA) anhand ihrer klinischen Präsentation erfolgte vor Identifikation der Gene nach Harding in drei Gruppen (siehe Tabelle 1). Die vier häufigsten genetisch definierten Subtypen sind die SCA3 (40%), SCA 6 (15%) SCA2 (10-15%) und SCA1 (10%), welche in Mitteleuropa zusammen etwa 70% aller spinocerebellären Ataxien ausmachen (4, 5, 10). Die Diagnosestellung erfolgt anhand des klinischen Bildes sowie einer positiven Familienanamnese

und dem Nachweis der entsprechenden Mutation in der molekulargenetischen Untersuchung. Die Klinik der spinocerebellären Ataxien ist sehr heterogen. So treten neben den cerebellären Symptomen häufig auch extracerebelläre Symptome, wie etwa pyramidale und extrapyramidale Zeichen, periphere Neuropathien, Optikusatrophie oder Demenz auf. Etwa ein Drittel der Betroffenen weisen jedoch einen ganz überwiegend cerebellären Phänotyp (SCA 5, -6, -8, -11, -14, -15) auf (9). Eine kausale Therapie besteht bislang nicht.

ADCA-Typ	ADCA Typ 1	ADCA Typ 2	ADCA Typ 3
Klinische Präsentation	Cerebelläres Syndrom mit variablen Zusatzsymptomen (Ophthalmoplegie, pyramidalen, extrapyramidalen und kognitiven Störungen, Polyneuropathie)	Cerebelläres Syndrom und Retinitis pigmentosa	Isoliertes cerebelläres Syndrom
Neuropathologie	Degeneration von Kleinhirn, Basalganglien, zerebralem Cortex, N. opticus, pontomedullärem System, Rückenmark und peripheren Nerven	Degeneration von Kleinhirn und Retina	Kleinhirndegeneration
SCA-Typ	SCA1-4, 8, 12, 13, 17-28	SCA7	SCA5, 6, 10, 11, 14-16, 26, 31

Tabelle 1: Autosomal-dominant erbliche cerebelläre Ataxie (ADCA) (modifizierte Herding-Klassifikation) (nach Neurologie Mumenthaler/Mattle (11))

1.1.2 Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA)

Tritt die Ataxie erst im Erwachsenenalter auf und sind bekannte genetische Ursachen sowie erworbene Ursachen der Ataxie ausgeschlossen, handelt es sich um eine sporadische degenerative Ataxie mit spätem Beginn. Die SAOA hat eine Prävalenz von 8:100.000 und zählt somit zu den häufigsten Ataxieformen (4, 12).

Die SAOA muss vor allem gegenüber einer Multisystematrophie vom cerebellären Typ abgegrenzt werden. Diese beginnt meist in einem Alter über 50 Jahren und führt nach einer mittleren Latenz von 4-5 Jahren zur Rollstuhlpflichtigkeit (13). Die mittlere Überlebenszeit beträgt 8-10 Jahre (13). Die Diagnose MSA kann mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden, wenn autonome Funktionsstörungen im Sinne einer orthostatischen Hypotonie oder neurogenen Blasendysfunktion sowie eine schlecht auf L-DOPA ansprechende Parkinsonsymptomatik oder eine cerebelläre Ataxie auftreten (14). Es finden sich zudem degenerative Veränderungen im nigrostriatalen und olivocerebellären System (14). Die SAOA hingegen tritt zwar etwa im gleichen Alter wie die MSA-C auf, ist jedoch abzugrenzen durch ein Ausbleiben von autonomen Störungen (15). Es finden sich bei den betroffenen Patienten vor allem cerebelläre Symptome, jedoch in geringem Ausmaß auch extracerebelläre Symptome wie Störungen der Sensorik (Pallhypästhesien), ein abgeschwächter oder fehlender Achillessehnenreflex sowie Pyramidenbahnzeichen (15). MR-tomographisch zeigt sich eine isolierte cerebelläre Atrophie ohne oder mit geringer Hirnstammeteiligung (13). Die SAOA ist durch eine deutlich langsamere Krankheitsprogredienz im Vergleich zur MSA-C gekennzeichnet (16). Insgesamt sind die Ätiologie sowie die Pathogenese der SAOA bisher nicht sicher geklärt. Es wird angenommen, dass es sich um eine Krankheitsgruppe handelt, die mehrere unterschiedliche aber phänotypisch ähnliche Erkrankungen umfasst (17) und dass zunehmend genetische Ursachen auch in dieser Gruppe identifiziert werden können, wie eine interessante Untersuchung zu intronischen autosomal rezessiven Mutationen des RFC1-Gens zeigt (18).

Für die SAOA existiert keine Therapie der Grunderkrankung, auch gibt es bisher keine etablierte symptomatische Pharmakotherapie.

1.1.3 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche demyelinisierende und neurodegenerative, chronisch verlaufende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie ist in Mitteleuropa eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (11) und hat eine Prävalenz von 146 auf 100.000 Einwohner (19). Die genaue Ätiologie der Multiplen Sklerose ist bisher ungeklärt. Es sind jedoch verschiedene Risikofaktoren bekannt, die, auch in ihrer Kombination, die Entstehung der Erkrankung beeinflussen können. Hierzu zählen Umweltfaktoren, wie ein erniedrigter Vitamin D Spiegel, Nikotinkonsum oder Übergewicht. Auch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus im jungen Erwachsenenalter erhöht das Risiko einer späteren Erkrankung. Zudem scheinen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen. Dabei wurden in bisherigen Studien mehr als 200 Genvarianten gefunden, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Am bedeutsamsten ist hierbei, dass gezeigt werden konnte, dass Träger der Humanen Leukozyten-Antigen-Variante HLA DRB1*15:01 ein drei Mal so hohes Risiko haben an einer MS zu erkranken wie Personen, die diese Allelvariante nicht tragen. Die meisten der identifizierten Risikogene spielen eine Rolle in der Immunantwort, was die These einer autoimmunen Komponente der Erkrankung unterstützt. Eine Immunreaktion des erworbenen Immunsystems (B- und T-Zellaktivität) auf Autoantigene des ZNS scheint entscheidend in der Krankheitsentstehung zu sein (20, 21).

Die Erkrankung beginnt meist im jungen Erwachsenenalter, am häufigsten im Alter von 20 bis 40 Jahren, aber auch Ersterkrankungen bei Kindern und älteren Menschen kommen vor (11). Frauen erkranken deutlich häufiger an einer Multiplen Sklerose als Männer; so sind aus bisher ungeklärten Gründen aktuell etwa 75% der MS-Patienten Frauen mit steigender Tendenz in den letzten Jahrzehnten (20). Die cerebelläre Ataxie ist ein häufiges Symptom der Erkrankung. So tritt diese bei Erstmanifestation der Erkrankung in 24% der Fälle und im Gesamtverlauf bei 79% der Patienten auf (22).

1.2 Therapie der cerebellären Ataxie

Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit cerebellärer Ataxie sind bisher sehr beschränkt. Zum aktuellen Zeitpunkt existiert für viele Ataxieformen

keine kausale Therapie. So sind die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen hereditären cerebellären Ataxien sowie die sporadischen degenerativen Ataxien bisher nicht therapierbar. Nur für die Multiple Sklerose sind sowohl medikamentöse Schubtherapien sowie Basistherapien zur Schubprophylaxe mit immunmodulatorischen und immunsuppressiven Substanzen etabliert.

Vor allem für Patienten, deren Grunderkrankung nicht behandelbar ist, stellt eine symptomatische Therapie der Ataxie eine wichtige Möglichkeit zur Verbesserung der Lebensqualität und zum Erhalt der Selbstständigkeit im Alltag dar. Laut der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie von cerebellären Ataxien des Erwachsenenalters gibt es bisher noch keine eindeutigen medikamentösen Therapieempfehlungen. Erwähnung findet lediglich das Medikament Riluzol, das als spezifische Therapieoption bei einer spinocerebellären Ataxie vertretbar sei sowie die Empfehlung von regelmäßiger Physiotherapie als nicht-medikamentöse therapeutische Option (3).

In der Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose e. V. (23) wird zur symptomatischen Therapie von Ataxie und Tremor bei MS-Patienten ebenfalls eine regelmäßige koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie empfohlen. Zudem kann zur medikamentösen Therapie des Tremors ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon oder Topiramate unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden. Auch die Tiefenhirnstimulation soll bei ausbleibendem Erfolg der genannten Maßnahmen als Therapieoption des Tremors in Erwägung gezogen werden.

Insgesamt wurden bereits zahlreiche Studien mit dem Ziel der Entwicklung von symptomatischen Therapiemöglichkeiten der Ataxiesymptome durchgeführt, häufig unter Einschluss verschiedener Krankheitsentitäten (24). Wenngleich diese Studien bisher kaum zu wegweisenden Empfehlungen in der Ataxiebehandlung geführt haben, soll im Folgenden eine Übersicht über die bisher durchgeführten Therapiestudien und somit den aktuellen Stand der Forschung gegeben werden.

1.2.1 Medikamentöse Therapie und Physiotherapie bei degenerativer Ataxie

1.2.1.1 Riluzol

In einer monozentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Pilotstudie aus dem Jahr 2010 (25) konnte ein signifikanter Unterschied in der International cooperative ataxia rating scale (ICARS) nach achtwöchiger Behandlung der Probanden mit 2 x 50 mg Riluzol im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. In die Studie wurden insgesamt 40 Patienten (jeweils 20 in der Verum- und in der Placebogruppe) mit Ataxieformen unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen (MSA-C, SCA, MS, Friedreich-Ataxie, Anti-Yo-Ataxie). Auch eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 (26) konnte diesen Effekt reproduzieren. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied im SARA-Score zwischen der Behandlungs- und Placebogruppe nach einer zwölfmonatigen Therapiephase. Bei der Studie handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie, in die insgesamt 55 Patienten mit spinocerebellärer Ataxie oder Friedreich-Ataxie eingeschlossen wurden (in der Riluzolgruppe 19 Patienten mit spinocerebellärer Ataxie und neun mit Friedreich-Ataxie, in der Placebogruppe ebenfalls 19 Patienten mit spinocerebellärer Ataxie und acht mit Friedreich-Ataxie).

1.2.1.2 Buspiron

Auch für Buspiron, ein Serotonin(5HT_{1A})-Agonist, konnte in zwei Studien aus dem Jahr 1995 (27, 28) eine signifikante Verbesserung der Ataxiescores aufgezeigt werden. In erstere (27) wurden 14 Patienten mit einer cerebellären kortikalen Atrophie eingeschlossen und in die zweitgenannte (28) insgesamt 20 Patienten, davon 14 mit einer cerebellären kortikalen Atrophie und sechs mit einer olivopontocerebellären Atrophie. Auch eine Studie aus dem Jahr 1996 (29) mit 19 Patienten mit einer cerebellären kortikalen Atrophie (zehn Patienten erhielten Buspiron und neun Patienten Placebo) zeigte ein ähnliches Ergebnis. Nur eine der Studien war dabei placebokontrolliert und doppelt verblindet (29). In einer späteren placebokontrollierten, randomisierten und doppelt verblindeten Studie mit 20 Patienten (jeweils zehn in der Verum- und in der Placebogruppe)

mit spinocerebellärer Ataxie aus dem Jahr 2007 (30) konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden.

1.2.1.3 L5-Hydroxytryptophan

Positive Effekte auf die Standataxie und Dysarthrie bei Einnahme von L5-Hydroxytryptophan konnten in mehreren kleinen Studien des gleichen Autors aus den Jahren 1981 mit 18 Patienten mit einer degenerativen cerebellären Ataxie (31), 1982 mit 21 Patienten mit einer degenerativen cerebellären Ataxie (32), 1988 mit 30 Patienten mit verschiedenen genetisch bedingten und erworbenen Ataxien (33) und 1995 mit 19 Patienten mit einer Friedreich-Ataxie (davon acht in der Placebogruppe und elf in der Verumgruppe) (34) gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte in einer größeren randomisierten und doppelblinden Folgestudie aus dem Jahr 1995 (35) mit 39 Patienten (19 mit einer Friedreich-Ataxie, 13 mit einer cerebellären Atrophie und sieben mit einer olivopontocerebellären Atrophie), die über einen Zeitraum von zehn Monaten 100 mg L5-Hydroxytryptophan pro Tag eingenommen hatten, kein signifikanter Effekt bestätigt werden.

1.2.1.4 Cycloserin

Bei dem Medikament Cycloserin handelt es sich um einen partiellen NMDA-Rezeptor-Agonisten. Cycloserin wurde in einer einfach verblindeten Studie (36) mit 15 Patienten mit cerebellärer kortikaler Atrophie, multipler Systematrophie vom cerebellären Typ oder spinocerebellärer Ataxie getestet. Die Patienten durchliefen dabei zunächst eine Behandlungsphase mit Cycloserin von 14 Tagen und daran anschließend eine Placebophase gleicher Länge. Es konnte eine signifikante Verbesserung des ICARS während der Medikamenteneinnahme gezeigt werden.

1.2.1.5 Verzweigt-kettige Aminosäuren

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie (37) mit 16 Ataxie-Patienten, darunter acht SCA-6-Patienten, ein SCA-7-Patient sowie sieben Patienten mit sporadischer cerebellärer Ataxie, stellte sich eine signifikante Verbesserung des ICARS nach einer vierwöchigen Therapie mit verzweigt-kettigen Aminosäuren dar.

1.2.1.6 Azetazolamid

In einer Pilotstudie aus dem Jahr 2001 (38), in die sechs Patienten mit SCA-6 eingeschlossen wurden und über einen Zeitraum von 88 Wochen 250-500 mg Azetazolamid pro Tag einnahmen, konnte eine signifikante Verbesserung der Ataxiesymptomatik im Vergleich zu Untersuchungen vor der Medikamenteneinnahme dargestellt werden. Die Ataxieprüfung erfolgte anhand der ICARS. Die Wirkung wurde jedoch nach einem Jahr der Behandlung deutlich schwächer, sodass sich nur ein kurzfristiger Nutzen darstellen ließ.

1.2.1.7 Amantadin

Amantadin wurde ursprünglich als Virustatikum entwickelt und ist zudem ein schwacher NMDA-Antagonist. In einer Studie aus dem Jahr 1991 (39) wurden 12 Patienten mit olivopontocerebellärer Atrophie sowie 17 Patienten mit Friedreich-Ataxie eingeschlossen und für einen Zeitraum von drei Monaten mit 200 mg Amantadin pro Tag behandelt. In der Gruppe der Patienten mit olivocerebellärer Atrophie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der visuellen und auditiven motorischen Reaktionszeit der Hände nach dreimonatiger Einnahme des Medikaments. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich in einer zweiten Studie von 1996 (40), in der 27 Friedreich-Ataxie-Patienten (davon 13 in der Placebo- und 14 in der Verumgruppe) sowie 30 Patienten mit olivopontocerebellärer Atrophie (davon jeweils 15 in der Placebo- und Verumgruppe) untersucht wurden. Die Studie wurde in einem placebokontrollierten Design durchgeführt und es zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit olivopontocerebellärer Atrophie ein signifikanter Unterschied der genannten Parameter im Vergleich zur Placebogruppe.

1.2.1.8 Physostigmin

Zwei kleine Studien des gleichen Autors aus den Jahren 1977 (41) und 1981 (42) mit acht beziehungsweise 21 Probanden konnten bei Patienten mit Spinocerebellärer Ataxie eine signifikante Verbesserung bei Behandlung mit dem zentral wirksamen Acetylcholinesteraseinhibitor Physostigmin im Vergleich zu Placebo zeigen (43). Die Veränderung betraf jedoch bei allen Patienten unterschiedliche Ataxie-Symptome (44).

1.2.1.9 Physiotherapie

Eine regelmäßige physiotherapeutische Behandlung ist für Ataxiepatienten eine wichtige Basistherapie. In zwei Studien (45, 46) konnte bisher ein positiver Effekt bestätigt werden. So zeigte sich in einer Studie von 2012 (46), in die insgesamt 42 Patienten mit spinocerebellärer Ataxie oder sporadischer degenerativer Ataxie eingeschlossen wurden, unter intensiver täglicher Physiotherapie eine signifikant größere Verbesserung der Ataxiesymptomatik gemessen am SARA-Score im Vergleich zur Hälfte der Patienten, die die selbe Behandlung vier Wochen später erhielten. Ähnliche Ergebnisse konnte bereits eine frühere Studie 2009 (45) zeigen, in der 16 Patienten mit degenerativer Ataxie über einen Zeitraum von vier Wochen eine physiotherapeutische Behandlung erhielten.

1.2.1.10 Gentherapien

Ein verbessertes Verständnis der genetischen Pathophysiologie von spinocerebellären Ataxien eröffnet auch Möglichkeiten für neue therapeutische Ansätze. Für die CAG-Repeat-Erkrankungen gibt es erste Erfolge in Mausmodellen, bei denen sogenannte antisense oligonucleotides (ASOs) angewandt werden, um die Menge des pathologisch generierten Polyglutamin Proteins herunter zu regulieren. ASOs sind Einzelstrang-Oligonukleotide, die an die Ziel-RNA binden und so deren Abbau einleiten oder die Proteintranslation verhindern. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits auch bei der Huntington Erkrankung angewandt und hat zu ersten Erfolgen in einer klinischen Studie geführt (47). Je frühzeitiger, idealerweise noch vor einer klinischen Manifestation der Erkrankung, solche Therapieoptionen Anwendung finden würden, desto besser könnte deren Wirkung sein.

1.2.2 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie der Ataxiesymptomatik bei Multipler Sklerose

In bisherigen Studien zur Ataxiebehandlung bei Patienten mit Multipler Sklerose wurden vor allem medikamentöse Therapien zur Beeinflussung des cerebellären Tremors untersucht (48).

1.2.2.1 Topiramat

In einer kleinen nicht placebokontrollierten Studie (49), in die neun Patienten mit einem cerebellären Tremor eingeschlossen wurden, konnte unter der Einnahme von Topiramat eine Verringerung von Tremoramplitude, Standataxie und Kopftremor sowie eine Verbesserung beim Schreiben, Zeichnen und bei der Motorik bei der Einnahme von Mahlzeiten aufgezeigt werden.

1.2.2.2 Isoniazid

Bisher durchgeführte Studien zur Tremortherapie bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Isoniazid konnten keine signifikanten Verbesserungen unter der Therapie darstellen. So zeigte sich weder in einer Studie aus dem Jahr 1984 (50) mit sechs Patienten, die jeweils in einer Studienphase das Verum und in der anderen Placebo erhielten, ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Verumgruppe, noch konnte in einer weiteren Studie aus dem Jahr 1985 (51) mit ebenfalls sechs Patienten in einem vergleichbaren Studienansatz ein signifikanter Effekt unter der Isoniazidtherapie nachgewiesen werden. Hier gaben jedoch vier der sechs Patienten eine subjektive Verbesserung des Tremors an. Auch in zwei Folgestudien mit zehn MS-Patienten (52) und dreizehn MS-Patienten (53), jeweils ohne Placebokontrollen, konnte nur ein Trend zu leichten klinischen Verbesserungen der Ataxiesymptome gezeigt werden, die jedoch nicht statistisch signifikant waren.

1.2.2.3 Cannabis

Ein vermuteter Effekt auf Ataxie und Tremor durch Cannabis konnte bisher in keiner Studie nachgewiesen werden. Eine Studie aus dem Jahr 2002 (54), in die 16 Patienten eingeschlossen wurden, die in zwei aufeinander folgenden Phasen jeweils das Verum oder Placebo erhielten, ergab sogar eine signifikante Verschlechterung des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Scores unter der Einnahme von Cannabis-Pflanzenextrakt. Auch in einer weiteren Studie von 2003 (55) mit 630 Patienten (211 erhielten oralen Cannabis-Pflanzenextrakt, 206 Delta9-Tetrahydrocannabinol und 213 Placebo) konnte weder unter Tetrahydrocannabinol noch unter Cannabis-Pflanzenextrakt eine Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch zwei Studien von 2004 mit 160 Patienten (56)

(davon je 80 in der Verum- und in der Placebogruppe) und 14 Patienten (57) (diese erhielten jeweils in einer Studienphase das Verum und in der anderen Placebo); auch hier ergaben sich keine signifikanten Verbesserungen der Ataxiesymptomatik.

1.2.2.4 Propanolol und Ethanol

In einer placebokontrollierten und doppelblinden Studie aus dem Jahr 1984 (50) mit sechs Patienten, die jeweils in einer Studienphase das Verum und in der anderen Placebo erhielten, konnte keine Verbesserung des cerebellären Tremors unter Propanolol oder Ethanol gezeigt werden.

1.2.2.5 Levetiracetam

In einer nicht placebokontrollierten Studie aus dem Jahr 2006 (58) mit 14 MS-Patienten konnte unter Levetiracetam zunächst eine subjektive und objektiv signifikante Verbesserung des cerebellären Tremors gezeigt werden. Eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Folgestudie aus dem Jahr 2009 (59) mit 18 Patienten, die in zwei aufeinander folgenden Phasen jeweils das Verum oder Placebo erhielten, konnte diesen Effekt jedoch nicht bestätigen. Es ergab sich keine Änderung von Tremor, des Ergebnisses des nine-hole pegboard Tests sowie eines Fragebogens zu den Aktivitäten des täglichen Lebens.

1.2.2.6 Carbamazepin

Eine kleine Pilotstudie von 1989 mit zehn MS-Patienten (60), die in zwei Phasen jeweils Placebo oder Verum erhielten, zeigte einen Effekt auf den cerebellären Tremor unter der Therapie mit Carbamazepin im Vergleich zu Placebo.

1.2.2.7 Ondansetron und Dolasetron

In einer ersten Studie von 1997 (61) mit 19 Patienten, die im Crossover-Design durchgeführt wurde, konnte zunächst ein signifikanter Effekt von Ondansetron vor allem auf die Schreibataxie und die subjektive Einschätzung der Ataxie beobachtet werden (48). Mehrere Folgestudien aus den Jahren 2001 (62) mit 14 Patienten ohne Placebokontrollen sowie 2003 mit 45 Patienten (22 in der

Verum- und 23 in der Placebogruppe) (63) und 34 Patienten im Crossover-Design (64) konnten dies jedoch nicht bestätigen. So zeigte sich weder eine Verbesserung des nine-hole pegboard Tests (62, 64) noch des ICARS (63).

1.2.2.8 Primidon

Für Primidon konnte in einer kleinen Studie von 2012 (65) mit zehn MS-Patienten (nicht placebo-kontrolliert) eine Verbesserung von Tremor, nine-hole pegboard Test und dem Fragebogen zu den Aktivitäten des alltäglichen Lebens gezeigt werden.

1.2.2.9 Fampridin

Fampridin ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose mit Gehbehinderung mit einem EDSS von 4–7 seit 2011 zugelassen (23). In den Zulassungsstudien von 2009 (66) mit insgesamt 301 Patienten (229 in der Verum- und 72 in der Placebogruppe) sowie 2010 (67) mit insgesamt 239 Patienten (120 in der Verum- und 119 in der Placebogruppe) zeigten sich signifikante Verbesserungen der Gehfähigkeit oder Gehgeschwindigkeit über kurze Distanzen unter der Medikation im Vergleich zur Placebogruppe. Dabei lag der Anteil der Responder (definiert als eine konsistente Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im Timed-25-Foot-Walk-Test) in der Fampridingruppe mit 35% (66) beziehungsweise 42,9% (67) signifikant höher als in der Placebogruppe. Die Effekte über mittellange Gehstrecken zeigten sich nicht signifikant (68).

1.2.2.10 Tiefe Hirnstimulation

Bei im Vordergrund stehendem cerebellärem Tremor und leichter Ataxie konnten mehrere Studien eine Besserung des Tremors unter chirurgischer Intervention mit tiefer Hirnstimulation zeigen (4). Die Fallzahlen der Studien waren dabei sehr klein (N = 4-15) (69). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Effekt der Therapie meist nicht anhaltend war (im Durchschnitt nach etwa drei Monate Nachlassen der Wirkung), auch wenn sich in Einzelfällen eine jahrelange Tremorfreiheit zeigte (4, 70).

1.2.3 Therapie der cerebellären Ataxie mit Gabapentin

Der Effekt von Gabapentin auf die Symptome der cerebellären Ataxie wurde bisher in zwei sehr kleinen, nicht placebokontrollierten und unverblindeten Studien ohne Randomisierung der Patienten untersucht (71, 72). In die erste Studie von 2004 (71) wurden zehn Patienten mit kortikaler cerebellärer Atrophie eingeschlossen, in der zweiten Studie aus dem Jahr 2009 (72) elf Patienten mit spinocerebellärer Ataxie Typ 6. In beiden Studien erhielten die Probanden jeweils über einen Zeitraum von vier Wochen das Medikament Gabapentin. In der ersten Studie (71) wurde den Patienten zu Beginn der Studienteilnahme eine einmalige Dosis von 400 mg Gabapentin verabreicht; anschließend nahmen sie über vier Wochen zwei bis drei Mal täglich den Wirkstoff mit einer Gesamttagesdosis von 900 bis 1600 mg ein. In der zweiten Studie (72) erhielten die Patienten ebenfalls am ersten Tag der Studie 400 mg Gabapentin oral und von Tag zwei bis 28 wurde Gabapentin jeweils drei Mal pro Tag in selbiger Menge verabreicht, was zu einer Gesamtdosis von 1200 mg am Tag führte. Erfasst wurden die Ataxiesymptome in der Studie von 2004 mittels einer klinischen Beurteilungsskala, die vier Items der ICARS (Abstand der Füße im Stehen, Beurteilung des Gangs, den Knie-Hacke- sowie den Finger-Nase-Versuch) umfasste. In der Studie von 2009 wurde die ICARS genutzt sowie die Beurteilung der Standsicherheit und des Gleichgewichts mit Hilfe eines Gravicorders. In beiden Studien zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Ataxie-Scores sowohl nach Einmalgabe von 400 mg Gabapentin als auch nach vierwöchiger Therapie mit Gabapentin im Vergleich zu den Ausgangswerten.

1.3 Wissensstand über die Prüfmedikation Gabapentin: Wirkung und therapeutischer Einsatz

Der spezifische Wirkmechanismus von Gabapentin ist bisher nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass Gabapentin an die $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit von neuronalen L-Calciumkanälen bindet und dadurch diese spannungsabhängigen Calciumkanäle hemmt. Eine Affinität zum GABA_A- oder GABA_B-Rezeptor besteht nicht. Darüber hinaus aktiviert Gabapentin die Glutamatdecarboxylase, welche an der Entstehung des inhibitorischen Transmitters GABA aus Glutamat beteiligt ist. Eine wichtige Eigenschaft von

Gabapentin ist das geringe Interaktionspotential (73, 74). Es ist jedoch bei einer Kombinationstherapie von Gabapentin und Opioiden zu beachten, dass es insbesondere bei älteren Patienten zu einem vermehrten Auftreten von Sedierung und Atemdepression kommen kann. Es sollte daher besonders auf Anzeichen einer Dämpfung des zentralen Nervensystems geachtet werden. Da die gleichzeitige Einnahme von Morphin zu einer Erhöhung der mittleren AUC von Gabapentin führt, sollte zudem eine Dosisreduktion von Gabapentin oder Morphin vorgenommen werden (75). Zudem kann durch die gleichzeitige Einnahme von aluminium- und magnesiumhaltigen Antazida mit Gabapentin die Bioverfügbarkeit um bis zu 24% reduziert werden. Es sollte daher bei der Einnahme von Gabapentin darauf geachtet werden, dass diese in einem Abstand von etwa zwei Stunden zur Antazida-Einnahme erfolgt (75).

In Deutschland ist Gabapentin zur antikonvulsiven Mono- und Zusatztherapie von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Erwachsenen zugelassen. Eine weitere Indikation ist die Therapie von peripheren neuropathischen Schmerzen, wie etwa bei der diabetischen Neuropathie oder der postherpetischen Neuralgie. Gabapentin wird ausschließlich renal ausgeschieden und die Halbwertszeit beträgt 5-7 Stunden. Die Maximaldosis von Gabapentin liegt bei 3600 mg/d, wobei das Medikament schleichend aufdosiert werden sollte. Am ersten Tag der Behandlung sollte mit einer Dosis von 300 mg begonnen werden, welche dann an den beiden darauffolgenden Tagen jeweils um 300 mg/d gesteigert werden kann. Die Zieldosis liegt bei 1800 bis 3600 mg/d, verteilt auf drei Einzeldosen pro Tag. Eine Dosisanpassung muss bei bestehender Niereninsuffizienz anhand der GFR vorgenommen werden.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen genannt, welche bei der Einnahme von Gabapentin sehr häufig ($\geq 1/10$) oder häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) auftreten. Weitere mögliche Nebenwirkungen, die gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$) auftreten, können der Fachinformation für Gabapentin im Anhang entnommen werden. Diese Nebenwirkungen zeigten sich in kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen bei Mono- oder Kombinationstherapie.

Sehr häufig auftretende Nebenwirkungen sind: Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie, Ermüdung, Virusinfektionen und Fieber.

Häufige Nebenwirkungen sind zudem: Missempfindungen (Parästhesien, Hypästhesien), Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe, Sehstörungen (Amblyopie, Diplopie), Leukopenie, Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Pneumonie, Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, Otitis media, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Feindseligkeit, Verwirrtheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen, Hypertonie, Vasodilatation, Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz, Gesichtsoedeme, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken, Impotenz, periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Unwohlsein, Grippesymptome, unfallbedingte Verletzungen, Frakturen oder Abschürfungen.

1.4 Zielsetzung und Begründung der Arbeit

Hinweise für einen positiven Effekt der Prüfmedikation Gabapentin auf die Symptome einer cerebellären Ataxie ergaben sich, wie weiter oben beschrieben, bereits in zwei kleineren Studien (71, 72). Zudem konnten in der Ataxie-Ambulanz der Charité Campus Mitte über drei Jahre lang Erfahrungen mit der Medikation in der off-label Anwendung bei cerebellären Ataxien gesammelt werden. Im Gegensatz zu den anderen im Vorangegangenen beschriebenen Medikationen konnten bei Gabapentin gute Effekte beobachtet werden. Um diesen angenommenen positiven Effekt zu bestätigen oder zu widerlegen, ist eine Studie notwendig, die im Vergleich zu den vorausgegangenen ein höherwertiges Studiendesign aufweist mit einem größeren Patientenkollektiv sowie einem placebokontrollierten und doppelblinden Ansatz und einer randomisierten Zuordnung der Patienten zur Verum- und Placebogruppe.

Da die cerebelläre Ataxie in ihrer Gesamtheit der unterschiedlichen Erkrankungen ein häufiges und auch schwer beeinträchtigendes Symptom ist, wäre ein positives Ergebnis der Studie von hoher Relevanz für die Einführung von Therapiestandards in der Behandlung der cerebellären Ataxie.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Die Daten wurden im Rahmen der klinischen Studie GABATAX (Eudra-CT Nummer: 2008-005167-33) der neurologischen Poliklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben. Es handelt sich um eine Therapiestudie der Phase IV, welche monozentrisch durchgeführt wurde. Die Patientenzahl betrug 72, wovon 36 Patienten an einer Ataxie im Rahmen einer Multiplen Sklerose sowie 36 Patienten an einer Ataxie im Rahmen einer degenerativen Kleinhirnerkrankung im Sinne einer autosomal dominanten spinocerebellären Ataxie oder einer idiopathischen cerebellären Ataxie mit spätem Beginn litten. Jeweils 18 der Probanden aus den beiden Gruppen erhielten das Verum und die andere Hälfte ein Placebopräparat. Die Patienten wurden zwischen August 2010 und Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Durchführung der Studie erfolgte doppelt verblindet sowie die Zuteilung der Kohorten randomisiert.

2.2 Rekrutierung der Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vorrangig über die Ataxie-Ambulanz der Neurologischen Poliklinik Charité Mitte. Darüber hinaus konnten Probanden durch die Mitarbeit von niedergelassenen Neurologen gewonnen werden, indem potentiell in Frage kommende Patienten von diesen postalisch den Studieninformationsbrief erhielten. Zudem wurde eine Anzeige in der Berliner Tageszeitung BZ aufgegeben, worüber weitere Patienten für die Studie rekrutiert werden konnten.

2.3 Angewandte Untersuchungsmethoden

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, können im Rahmen der Ataxie verschiedene Systeme in ihrer motorischen und koordinativen Funktion beeinträchtigt sein. Um einen möglichst umfangreichen Eindruck über das Ausmaß der Ataxie der einzelnen Probanden und über den Effekt von Gabapentin zu erhalten, wurden während der Studienvsiten vier verschiedene Subkategorien untersucht. Dazu zählte die Prüfung der Motorik mittels der Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA), die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens mit Hilfe der United Huntington's Disease

Rating Scale (UHDRS) part IV, eine Feinmotorik- und Koordinationsprüfung durch den nine-hole pegboard Test sowie den Clicktest und eine Okulomotorikprüfung.

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

Bei der Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) handelt es sich um eine für die Beurteilung der Ataxie entwickelte Skala, welche bereits in Studien auf ihre Valiabilität, Reliabilität sowie Variabilität untersucht wurde (76, 77). Die Skala umfasst insgesamt acht Items: Gang, Stand, Sitzen, Sprache, Fingerfolgeversuch, Finger-Finger-Test, Diadochokinese und den Knie-Hacke-Versuch. Es können 0 bis maximal 40 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl mit einer stärkeren Beeinträchtigung korreliert. Die gewählte Skala nimmt mit einer durchschnittlichen Dauer von $14,2 \pm 7,5$ Minuten (77) wenig Zeit in Anspruch und ist günstig durchzuführen, da sie in jedem Untersuchungsraum mit Liege und insgesamt mit wenig Equipment ausgeführt werden kann.

1) Gait	2) Stance
<p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toe) without support.</p>	<p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p>
<p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p>	<p>0 Normal, able to stand in tandem for >10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for >10 s 2 Able to stand with feet together for >10 s, but only with sway 3 Able to stand for >10 s without support in natural position, but not with feet together</p>

Abbildung 1: Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

4 Marked staggering, intermittent support of the wall required	4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support
5 Severe staggering, permanent support of the wall required	5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm
6 Walking >10m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)	6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
7 Walking <10m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)	
8 Unable to walk, even supported	
Score	Score
3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. 0 Normal, no difficulties sitting >10 s 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit >10 s 3 Able to sit for >10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support	4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation. 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable Speech unintelligible/ anarthria
Score	Score
5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50% of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.	6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kindetic tremor.

Fortsetzung Abbildung 1: Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/overshooting target <15 cm 3 Dysmetria, under/overshooting target >15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude <2 cm 2 Tremor with an amplitude <5 cm 3 Tremor with an amplitude >5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken. 0 Normal, no irregularities (performans <10 s) 1 Slightly irregular (performans <10 s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performans <10 s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performans >10 s 4 Unable to complete 10 cycles			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on a examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4 0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		

Fortsetzung Abbildung 1: Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

2.3.2 Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) part IV

Zur Beurteilung der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens wurde der vierte Teil (functional assessment) der Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) verwendet. Dieser setzt sich aus 25 Fragen zusammen, welche der Patient bejahen oder verneinen muss. Für jede Antwort, die mit "ja"

beantwortet wurde, wird ein Punkt vergeben, sodass der Proband insgesamt 0 bis 25 Punkte erreichen kann. Eine höhere Punktzahl spiegelt dabei einen höheren Grad an Selbstständigkeit im Alltag wieder (78). Es besteht eine enge Korrelation zwischen den erzielten Werten des SARA-Scores und denen des vierten Teils der UHDRS (77).

United Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Part IV	Yes	No
1. Could subject engage in gainful employment in his/her accustomed work?		
2. Could subject engage in any kind of gainful work?		
3. Could subject engage in any kind of volunteer or non gainful work?		
4. Could subject manage his/her finances (monthly) without any help?		
5. Could subject shop for groceries without help?		
6. Could subject handle money as a purchaser in a simple cash (store) transaction?		
7. Could subject supervise children without help?		
8. Could subject operate an automobile safely and independently?		
9. Could subject do his/her housework without help?		
10. Could subject do his/her laundry (wash/dry) without help?		
11. Could subject prepare his/her own meals without help?		
12. Could subject use the telephone without help?		
13. Could subject take his/her own medications without help?		
14. Could subject feed himself/herself without help?		
15. Could subject dress himself/herself without help?		
16. Could subject bathe himself/herself without help?		
17. Could subject use public transportation to get places without help?		
18. Could subject walk to places in his/her neighbourhood without help?		
19. Could subject walk without falling?		

Tabelle 2: Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Part IV

20. Could subject walk without help?		
21. Could subject comb hair without help?		
22. Could subject transfer between chairs without help?		
23. Could subject get in and out of bed without help?		
24. Could subject use toilet/commode without help?		
25. Could subject's care still be provided at home?		

*Fortsetzung Tabelle 2: Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)
Part IV*

2.3.3 Cerebellar Composite Functional Score (CCFS)

Beim CCFS handelt es sich um einen validen Score zur quantitativen Funktionsprüfung der cerebellären Dysfunktion der oberen Extremitäten, der eine weite Spanne des Schweregrades widerspiegeln kann (79). Er wird berechnet aus den Ergebnissen zweier Funktionsprüfungen, dem nine-hole pegboard Test sowie dem Clicktest. Beim nine-hole pegboard Test hält der Patient sitzend neun Holzdübel von 9 mm Durchmesser und 32 mm Länge in der einen Hand und setzt diese schnellstmöglich mit der zweiten Hand in die dafür vorgesehenen Löcher des Bretts. Der Untersucher fixiert dabei das Brett auf dem Tisch. Es wird die Zeit gemessen beginnend, wenn der erste Dübel eingesetzt wurde, und endend beim letzten eingesetzten Dübel. Die Untersuchung wird mit beiden Händen je ein Mal durchgeführt. Beim Click-Test drückt der Patient abwechselnd mit dem Zeigefinger auf zwei mechanische Zähler, die auf einem Holzbrett 39 cm voneinander entfernt befestigt sind. Hierbei wird die Zeit zwischen dem ersten und dem zehnten Drücken des Zählers gemessen und die Untersuchung ebenfalls mit beiden Händen jeweils ein Mal durchgeführt.

Die Berechnung des CCFS erfolgt anschließend nach folgender Formel (79):

$$CCFS = \log_{10} \left(7 + \frac{Z_{pegboard\ dominant\ hand}}{10} + 4 \times \frac{Z_{click\ dominant\ hand}}{10} \right)$$

Hierbei ergeben sich die Z-Werte wie folgt:

Z pegboard dominant hand = Pegboard dominant hand – (13.4 - 0.16 x age + 0.002 x age²) und Z click dominant hand = Click dominant hand – (8 + 0.05 x age). Diese Berechnung der Z-Werte erfolgt zur Behebung der Abhängigkeit der Werte vom Patientenalter (79).

2.3.4 Okulomotorik

Es wurde zudem im Rahmen der Studie eine videookulographische Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurden die Sakkaden anhand der Änderung ihrer Spitzengeschwindigkeit, die Fähigkeit zur Fixation anhand der Anzahl sakkadischer Intrusionen sowie die VOR-Suppression anhand der VOR-Amplitude bei einer Fixationsaufgabe beobachtet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit, sondern werden gesondert besprochen und ausgewertet in der Monographie von Linda Burmeister mit dem Titel „GABATAX: Eine doppelblind-randomisierte Studie zur Überprüfung der Wirkung von Gabapentin auf Ataxien im Rahmen degenerativer und entzündlicher Erkrankungen“.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Es konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter 18-75 Jahre
- durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- Cerebelläre Ataxie seit mindestens drei Monaten bestehend bei Patienten mit Multipler Sklerose beziehungsweise seit mindestens einem Jahr bestehend bei Patienten mit hereditärer Spinocerebellärer Ataxie oder idiopathischer cerebellärer Ataxie mit spätem Beginn
- hocheffektive Kontrazeption bei Frauen vor der Menopause

Es wurden die folgenden Ausschlusskriterien definiert:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kontraindikation oder Allergie gegen Gabapentin oder andere Bestandteile des Prüfpräparates
- Begleitmedikation mit Morphin, Pregabalin oder Naproxen
- Medikation mit Gabapentin im letzten Monat

- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
- Alkoholabusus in den letzten zehn Jahren
- akute oder chronische Pankreatitis
- Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin-Wert $>1,2$ mg/dl
- Leberinsuffizienz mit einer GGT \geq dreifach der Norm
- Galaktosämie
- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie während oder bis zu zwei Monate vor Beginn des Einschlusses in die GABATAX-Studie
- fehlende Gehfähigkeit auch mit Unterstützung

Darüber hinaus galten für Patienten mit einer degenerativen Ataxie folgende Ausschlusskriterien für die okulomotorische Untersuchung:

- Alter > 60 Jahre
- anderweitige neuroophthalmologische Erkrankungen
- bekannte Gesichtsfeldeinschränkungen
- Visusminderung ≥ 3 Dioptrien oder ≤ -3 Dioptrien
- regelmäßige Einnahme von Benzodiazepinen, Valproat, Carbamazepin oder Oxcarbazepin
- schwere Rumpfataxie, die eine valide okulomotorische Testung nicht ermöglicht

Während der zweiten und dritten Visite wurden zudem Patienten von der Studie ausgeschlossen, welche die im Folgenden genannten Abbruchkriterien erfüllten:

- Veränderung der Laborwerte im Sinne eines Anstiegs der GGT oder Lipase um den Faktor ≥ 4 oder des Kreatininwertes um $\geq 0,5$ mg/dl im pathologischen Bereich
- Entwicklung einer Leukopenie $< 4/nl$
- Entwicklung einer Thrombopenie um $\leq 1/3$ des Ausgangswertes
- Veränderungen in der neurologischen Medikation
- Krankheitsprogression oder akuter Schub bei Multipler Sklerose
- neu aufgetretene Erkrankung, die einen Krankenhausaufenthalt nötig macht

- Entblindung im Falle eines medizinischen Notfalls
- erhebliche Nebenwirkungen durch die Prüfmedikation
- Entwicklung einer Schwangerschaft

2.5 Studienablauf

Die Patienten wurden nach ausführlicher Aufklärung gemäß Ethikvotum (Genehmigung der Ethikkommission des Landes Berlin am 05.03.2010, Ethikantragsnummer: ZS EK 11 425/09) und schriftlicher Einwilligung für eine Dauer von sieben Wochen von einem Studienarzt in die Studie eingeschlossen. Bei Studieneinschluss wurden Geschlecht, Alter, Zeitpunkt bei Beginn der Ataxie sowie die zugrundeliegende Diagnose erfragt. Während der Studiendauer von sieben Wochen wurden drei Visitermine durchgeführt, die an Tag 0, 21 und 49 stattfanden. Zwischen Tag 1 und Tag 21 erfolgte die Aufdosierung der Prüfmedikation, wobei die Dosis in Schritten von 300 mg auf eine Gesamtdosis von 600-1800 mg Gabapentin p.o. pro Tag gesteigert wurde. Diese wurde auf drei Tagesdosen verteilt. Die Darreichung der Placebopräparate erfolgte in analoger Form. Die Herstellung der Prüfmedikation sowie der Placebopräparate erfolgte durch die Charité Apotheke; die Gabapentinkapseln zu je 300 mg wurden in Packungsgrößen entsprechend des wöchentlichen Bedarfes durch die Charité Apotheke verpackt. Das Placebo wurde ebenfalls in Form einer Kapsel mit identischem Aussehen hergestellt und analog verpackt. Es enthält bis auf den Wirkstoff Gabapentin die gleichen Inhaltsstoffe wie das Verum. Die Beschriftung der jeweiligen Verpackungen stellte eine stratifizierte Randomisierung unter Verblindung sicher. Zur Gewährleistung der Compliance erhielten die Patienten bei jeder Visite nur die bis zur nächsten Visite benötigten Einheiten inklusive einer Reserve. Die leeren Packungen wurden bei der folgenden Visite wieder vom Prüfarzt entgegengenommen.

Durch die langsame Aufdosierung des Präparates war es möglich, die individuell benötigte Dosierung für jeden Patienten zu erreichen. Es konnte somit auf aufgetretene Nebenwirkung schnellstmöglich mit einer Reduzierung der Dosis auf die höchstmögliche gut vertragene Dosis reagiert werden. Der gewählte Dosisbereich von 600-1800 mg pro Tag entspricht dem in Vorstudien

(71, 72) sowie bei anderen Indikationen verschrieben und liegt klar unter der empfohlenen Maximaldosis von 3600 mg am Tag (75).

Bei den drei Visiterminen wurde jeweils eine klinische Untersuchung mit Erhebung des SARA-Scores von einem Studienarzt in Zusammenarbeit mit in *Good clinical practice* (GCP) ausgebildeten Studienhelfern (Medizinstudenten) durchgeführt und der Clicktest sowie 9-hole-pegboard-Test unternommen und mit Hilfe dieser die Bestimmung des CCFS. Die Durchführung der klinischen Untersuchungen des SARA-Scores wurde mittels einer Kamera aufgezeichnet und die Gesichter der Probanden wurden im Anschluss durch Verpixelung unkenntlich gemacht. So konnte die Auswertung im Anschluss von einem unabhängigen Arzt und in zufälliger Reihenfolge der Untersuchungen erfolgen. Zudem erfolgte an allen drei Terminen eine venöse Blutentnahme mit Bestimmung eines kleinen Blutbildes, GGT, Lipase und Kreatinin (siehe auch Abbruchkriterien) sowie die Befragung und Dokumentation von aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen. Bei der ersten und dritten Visite erfolgte darüber hinaus die Erhebung des Fragebogens zu den Aktivitäten des täglichen Lebens nach der UHDRS part IV sowie eine videookulographische Untersuchung und eine Visusprüfung.

Die erhobenen Daten bei den Visiterminen wurden zunächst in einem Case Report Form (CRF) in Papierform dokumentiert. Im Anschluss wurden diese unabhängig von zwei unterschiedlichen Personen in eine elektronische Datenbank übertragen und folgend wiederum von einer dritten unabhängigen Person auf Übereinstimmung überprüft. Anschließend wurde die Datenbank geschlossen. Erst dann erfolgte die Entblindung und Auswertung.

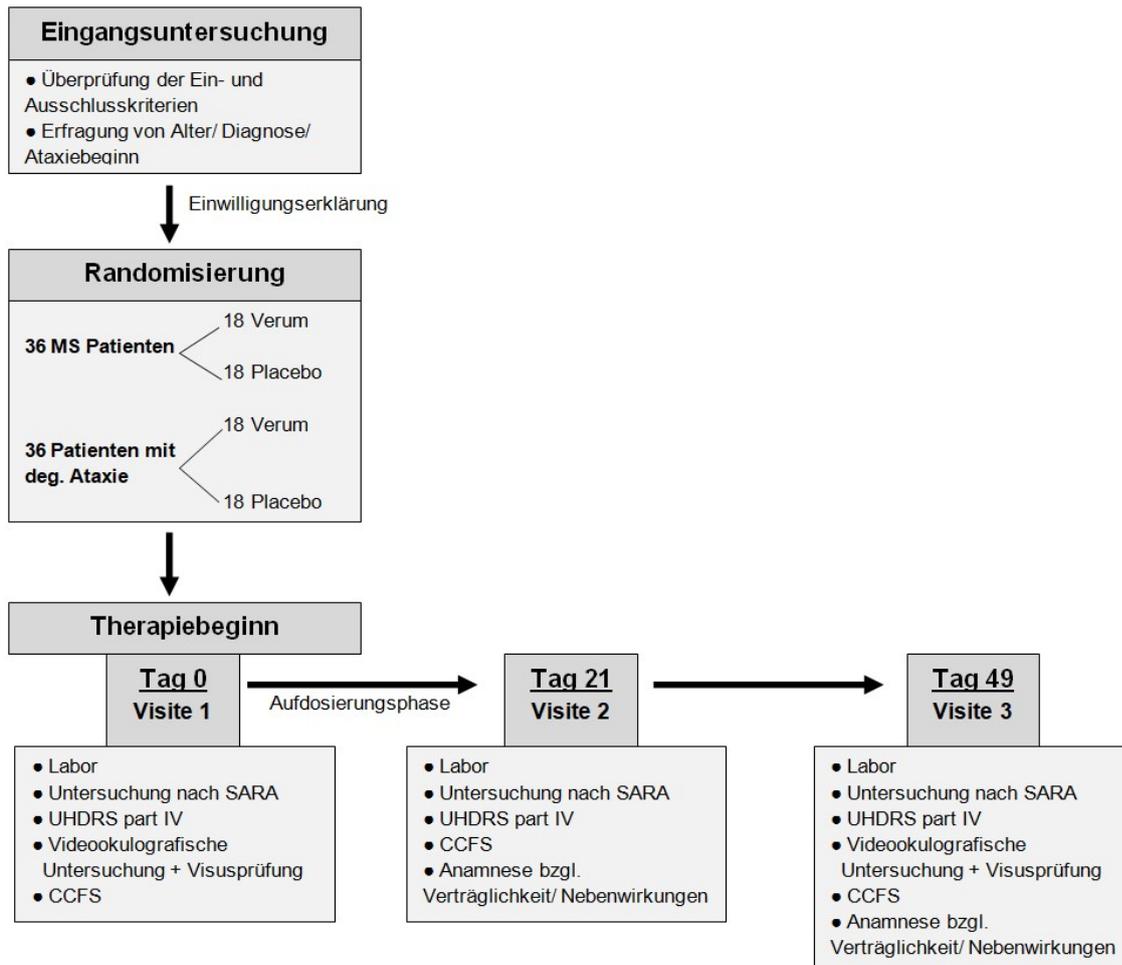


Abbildung 2: Studienablauf

2.6 Zielgrößen

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 im Vergleich zwischen den mit Placebo und Verum behandelten Patienten. Dabei wurde folgende Nullhypothese formuliert: „Die Änderung des mittleren SARA Scores der Patienten nach Gabapentinbehandlung (zwischen Visite 1 und Visite 3) und nach Placebobehandlung (zwischen Visite 1 und Visite 3) ist gleich.“

Die Alternativ-Hypothese lautet: „Die mittlere SARA-Score-Veränderung zwischen Visite 1 und Visite 3 ist nach Gabapentinbehandlung besser als in der Placebogruppe.“

Als sekundäre Endpunkte wurden eine Änderung der UHDRS part IV sowie eine Änderung des CCFS zwischen Visite 1 und Visite 3 im Vergleich zwischen den Randomisierungsgruppen ausgewertet. Darüber hinaus wurde die Änderung des SARA-Scores sowie des CCFS zwischen Visite 1 und Visite 2 betrachtet.

2.7 Statistik

Die Fallzahlabeschätzung für die Studie erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin anhand der klinischen Einschätzung eines nachzuweisenden klinisch relevanten minimalen Effekts von zwei Punkten Unterschied auf der SARA Skala. Es wurde für die Ermittlung des Stichprobenumfangs der Mann-Whitney-U Test zugrunde gelegt. Es wurde erwartet, dass mit mindestens 70%iger Wahrscheinlichkeit ein zufällig ausgewählter Patient mit der Therapie einen besseren SARA-Score Wert erreicht als mittels Placebobehandlung. Um diesen Minimaleffekt der Behandlung mit einer Power von 80% und einem Alphafehler von 0,05 nachweisen zu können, wurde ein Mindeststichprobenumfang von 33 Patienten pro Gruppe benötigt. Da man aufgrund publizierter Erfahrungen mit etwa zehn Prozent Dropouts rechnen muss, wurde eine Gruppengröße von 36 Patienten gewählt, was einer Gesamtstichprobe von 72 Patienten entspricht.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 26 durchgeführt nach Beratung initial durch Herrn Dr. Dietz und nachfolgend durch Frau Dipl. Math. Andrea Stroux (Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Berlin). Bei den normalverteilten Daten Alter und Geschlecht der Patienten wurden der t-Test beziehungsweise der Chi-Quadrat-Test angewendet. Da sich im Shapiro-Wilk-Test sowie bei Betrachtung der Schiefe und Kurtosis zeigt, dass alle weiteren auszuwertenden Daten nicht normalverteilt sind, erfolgte die Beurteilung auf Signifikanz für die verbundenen Variablen mittels des Wilcoxon-Tests und für die unverbundenen Variablen mittels des Mann-Whitney-U Tests als nicht-parametrische Tests. Bei einer Fallzahl $N > 30$ Patienten wurde die asymptotische Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test verwendet und bei einer Fallzahl $N < 30$ Patienten fand die exakte einseitige Signifikanz Anwendung aufgrund des gerichteten Zusammenhangs. Für den Wilcoxon-Test lag die Grenze zwischen der

asymptomatischen und der exakten Signifikanz bei einer Fallzahl von $N = 25$ Patienten. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen. Für den Vergleich von zwei metrischen Variablen wurde die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho verwendet; in der Korrelationsprüfung von einer metrischen mit einer nominalen Variable (hier die Dosis mit dem Effekt der Prüfmedikation) fanden zusätzlich der Chi-Quadrat-Test sowie der Eta-Koeffizient Anwendung. Bei den nicht-normalverteilten Variablen wurden als Lageparameter der Median und die Standardabweichung verwendet, bei den normalverteilten Variablen der Mittelwert sowie die Standardabweichung.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Es wurden 72 Patienten für die Studie rekrutiert, davon 36 Patienten mit einer Ataxie im Rahmen einer MS-Erkrankung und 36 Patienten mit einer degenerativen Ataxie. Innerhalb der Gruppe der degenerativen Ataxien lag bei 23 Patienten eine autosomal dominante Spinocerebelläre Ataxie vor, davon bei 20 Patienten mit einem positiven genetischen Test und bei 3 Patienten ohne positiven genetischen Test, sowie bei 13 Patienten eine SAOA.

Insgesamt gab es 14 Dropouts (13 Frauen, 1 Mann; $M=50$ Jahre; $SD=12,92$ Jahre), die nicht die komplette jeweilige Studiendauer teilnahmen, davon vier Patienten in der Gruppe der degenerativen Ataxiepatienten und zehn in der Gruppe der MS-Patienten. Dabei nahmen an der Visite 1 71 Patienten teil, an der Visite 2 62 Patienten und die gesamte Studiendauer einschließlich Visite 3 durchliefen 59 Patienten. Zu den Gründen der Dropouts zählte in vier von den 14 Fällen die persönliche Entscheidung des Patienten, die Studienteilnahme abubrechen, wovon in einem Fall einschränkende Nebenwirkungen vom Patienten angegeben wurden (starke Schmerzen im Bein, starke Kopfschmerzen und eine Verschlechterung des Gleichgewichts). In zwei Fällen war eine Änderung in der neurologischen Medikation während der Studienteilnahme die Ursache für den Abbruch. Hinzu kam ein Krankheitsfall, jedoch ohne Krankenhauseinweisung. In zwei Fällen waren von der Norm

abweichende Laborwerte die Abbruchursache; in fünf Fällen konnte die Ursache nicht nachvollzogen werden.

In der Auswertung der primären Zielparameter wurden alle Patienten in die Analyse einbezogen, für die vollständige Werte aus Visite 1 und Visite 3 erfasst werden konnten. Es wurden somit 58 Patienten, davon jeweils 29 der Verum- und Placebogruppe zugeordnet, analysiert. Dies entspricht mit der Abweichung eines Patienten der Per-protocol-Population (dieser nahm an der gesamten Studiendauer teil, wurde nach Visite 3 jedoch entblindet aufgrund eines exazerbierten Nystagmus nach Absetzen der Studienmedikation und in der Folge Entblindung auf eigenen Wunsch). Für die Auswertung einiger sekundärer Zielparameter, bei denen der Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 2 betrachtet wurde, konnte eine größere Patientenzahl analysiert werden (n = 62, davon 32 Patienten in der Verum- und 30 Patienten in der Placebogruppe). Diese Population kommt der Intent-to-treat-Population etwas näher. (siehe Abbildung 3)

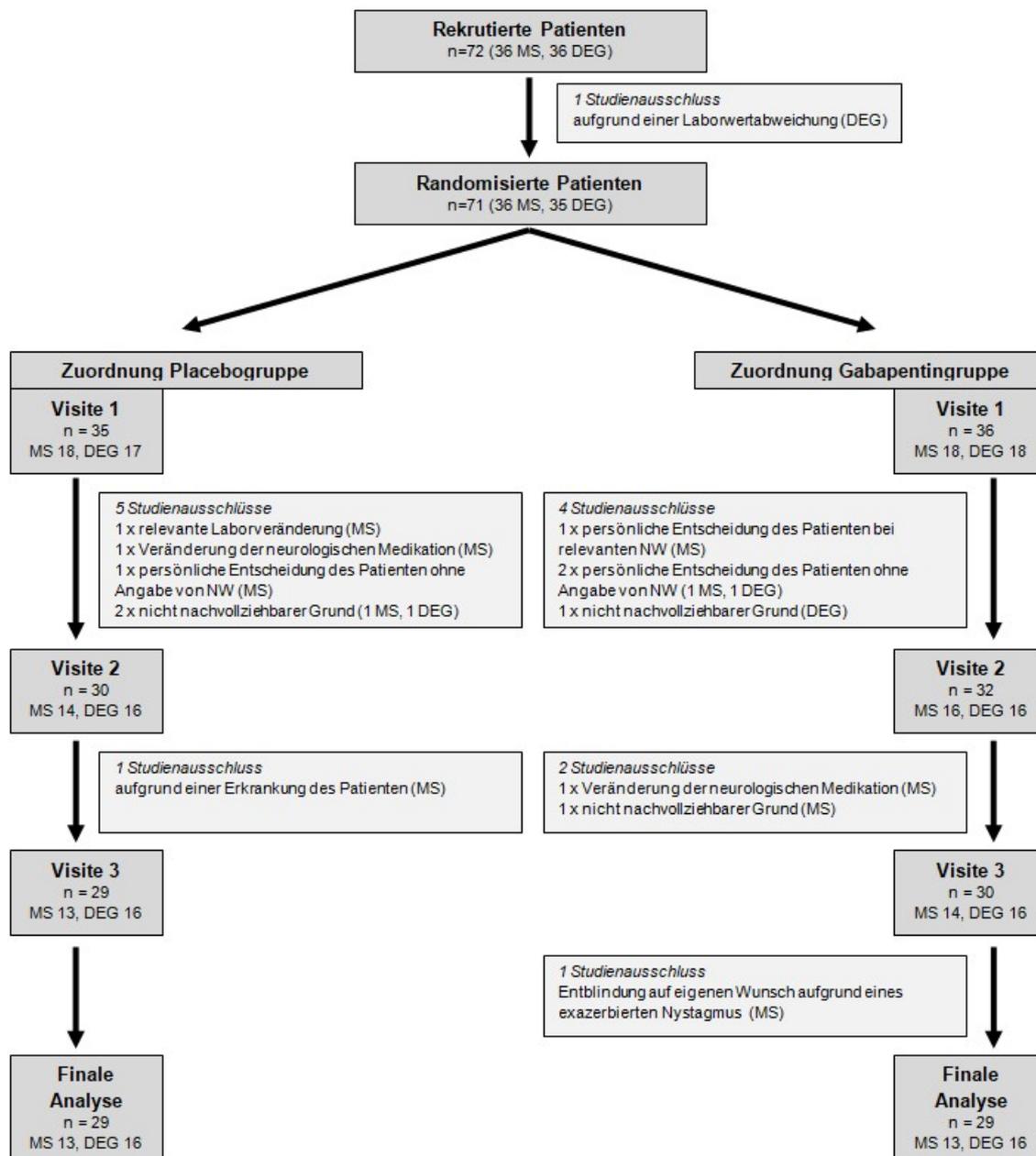


Abbildung 3: Aufbau der Studienpopulation

(DEG = Patienten mit einer degenerativen Ataxie, MS = Patienten mit einer Ataxie im Rahmen der MS-Erkrankung)

3.2 Charakteristika der Studienpopulation

Der Altersdurchschnitt der Probanden lag bei 51,6 Jahren (SD=12,93 Jahre). Unter den Patienten befanden sich 30 Männer (41,7%) und 42 Frauen (58,3%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung

zwischen den Erkrankungs- sowie Randomisierungsgruppen berechnet mit dem t-Test (alle $p > 0,05$). Da die Variable Geschlecht nominal skaliert ist, können hier Tendenzen über den Chi-Quadrat-Test festgestellt werden, in dem sich zeigt, dass es bei der Gruppe der degenerativen Patienten eine ähnliche Geschlechterverteilung gibt ($p = 0,739$) mit 19 männlichen (52,8%) und 17 weiblichen Probanden (47,2%), wohingegen die Geschlechterhäufigkeiten unterschiedlich zu sein scheinen in der MS-Gruppe ($p = 0,02$) mit 11 Männern (30,6%) und 25 Frauen (69,4%). Werden innerhalb der MS-Gruppe jedoch die Dropouts herausgerechnet, ist der Unterschied in der Geschlechterverteilung nicht mehr signifikant ($p = 0,239$). Zwischen den Randomisierungsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung (alle $p > 0,05$).

Die Krankheitsdauer bei Einschluss in die Studie lag im Mittel bei 116,44 Monaten (=9,70 Jahre; $SD = 86,16$) mit einer Spanne von vier bis 377 Monaten. Dabei zeigte sich in der Verumgruppe ein Mittelwert von 111,30 Monaten (=9,28 Jahre; $SD = 86,77$) und in der Placebogruppe von 121,29 Monaten (=10,11 Jahre; $SD = 86,56$). Die Krankheitsdauer unterschied sich nicht signifikant zwischen den Randomisierungsgruppen ($U = 531,00$; $Z = -0,565$; $p = 0,572$) oder den Krankheitsgruppen ($U = 449,00$; $Z = -1,561$; $p = 0,119$). Bei den MS-Patienten lag die Krankheitsdauer im Mittel bei 134,83 Monaten (=11,24 Jahre; $SD = 96,06$) und bei den Patienten mit einer degenerativen Ataxie bei 95,75 Monaten (=7,98 Jahre; $SD = 69,22$).

Die SARA-Werte, die bei Visite 1 und somit vor Therapiebeginn erhoben wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen ($U = 625,00$; $Z = -0,058$; $p = 0,954$). Der Median lag bei den Placebopatienten bei 9,5 Punkten ($SD = 6,28$) und in der Verumgruppe bei 10,0 Punkten ($SD = 7,11$). Der Schweregrad der Ataxie der eingeschlossenen Patienten war somit bei Studienbeginn in den beiden Randomisierungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Betrachtet man die zwei unterschiedlichen Krankheitsgruppen, unterschied sich auch hier der Schweregrad zu Beginn der Studie nicht signifikant ($U = 481,50$; $Z = -1,709$; $p = 0,087$). Der Median lag bei den MS-Patienten bei 6,75 Punkten ($SD = 6,58$) und bei den Patienten mit degenerativer Ataxie bei 11,00 ($SD = 6,62$).

Auch bei Betrachtung der vor Einnahme der Prüfmedikation zu Visite 1 erhobenen CCFS-Werte bestand zwischen den Randomisierungsgruppen kein signifikanter Unterschied ($U=545,000$; $Z= -0,405$; $p=0,686$). Der Median der CCFS-Werte lag bei Visite 1 bei 1,082 ($SD=0,177$), dabei in der Verumgruppe bei 1,066 ($SD=0,207$) und in der Placebogruppe bei 1,109 ($SD=0,144$).

Zwischen den beiden Krankheitsgruppen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der CCFS-Werte zu Studienbeginn ($U=515,000$; $Z= -0,767$; $p=0,449$). Der Median lag bei den MS-Patienten bei 1,048 Punkten ($SD=0,164$) und bei den Patienten mit degenerativer Ataxie bei 1,092 ($SD=0,189$).

Ebenso unterschied sich die Punktzahl im Fragebogen des UHDRS Teil IV zum Zeitpunkt der ersten Visite nicht signifikant zwischen den Randomisierungsgruppen ($U=541,000$; $Z= -1,029$; $p=0,304$). Es wurden zum Zeitpunkt der ersten Visite im Median von den Probanden 21,0 Punkte ($SD=4,89$) erreicht. Dabei lag der Median in der Verumgruppe bei 20,0 ($SD=5,47$) und in der Placebogruppe bei 21,0 ($SD=4,17$) Punkten.

Zwischen den Erkrankungsgruppen ergab sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied der initialen Punktwerte ($U=613,500$; $Z= -0,191$; $p=0,849$). In der Gruppe der MS-Patienten lag der Median bei 20,5 Punkten ($SD=5,14$) und in der Gruppe der degenerativen Ataxiepatienten bei 21,0 Punkten ($SD=4,70$).

Eine detaillierte Zusammenstellung der Eigenschaften der Studienpopulation ist in Tabelle 3 aufgeführt.

	Gesamtkohorte	Verumgruppe		Placebogruppe	
		MS	DEG	MS	DEG
Geschlecht					
männlich	30 (41,7%)	17 (56,7%)		13 (43,3%)	
		6	11	5	8
weiblich	42 (58,3%)	19 (45,2%)		23 (54,8%)	
		12	7	13	10
Alter in Jahren					
Mittelwert ± SD	51,60 ± 12,93	53,47 ± 12,06		49,72 ± 13,66	
		50,22 ± 12,73	56,72 ± 10,73	48,28 ± 14,62	51,17 ± 12,88
Spanne	24 - 77 *	24 - 70		28 - 77 *	
		24 - 68	32 - 70	29 - 77	28 - 70
Krankheitsdauer in Monaten					
Mittelwert ± SD	116,4 ± 86,16	111,3 ± 86,77		121,3 ± 86,56	
		127,9 ± 106,06	91,4 ± 52,66	141,8 ± 87,44	99,6 ± 82,61
Spanne	4 - 377	9 - 377		4 - 315	
		9 - 377	12 - 194	10 - 315	4 - 284
SARA Score zu Studienbeginn					
Median ± SD	9,5 ± 6,67	10,0 ± 7,11		9,5 ± 6,28	
		6,25 ± 7,08	11,0 ± 6,92	9,0 ± 6,23	10,0 ± 6,44
Spanne	1,5 - 34,5	2 - 34,5		1,5 - 23,5	
		2,0 - 28,5	5,0 - 34,5	2,0 - 20,5	1,5 - 23,5

*Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Studienpopulation N=72 Patienten (DEG = Patienten mit einer degenerativen Ataxie, MS = Patienten mit einer Ataxie im Rahmen der MS-Erkrankung) * ein 77-jähriger Patient wurde eingeschlossen, der die ursprünglich festgelegte Altersgrenze von 75 Jahren überschritt*

	Gesamtkohorte	Verumgruppe		Placebogruppe	
		MS	DEG	MS	DEG
CCFS zu Studienbeginn					
Median ± SD	1,08 ± 0,18	1,07 ± 0,21		1,11 ± 0,14	
		1,04 ± 0,18	1,09 ± 0,23	1,14 ± 0,15	1,10 ± 0,14
Spanne	0,81 - 1,91	0,86 - 1,91		0,81 - 1,44	
		0,88 - 1,50	0,86 - 1,91	0,81 - 1,39	0,81 - 1,44
UHDRS IV zu Studienbeginn					
Median ± SD	21 ± 4,89	20 ± 5,47		21 ± 4,17	
		20 ± 5,71	20 ± 5,39	21 ± 4,55	21 ± 3,84
Spanne	3 - 25	3 - 25		9 - 25	
		3 - 25	5 - 25	9 - 25	13 - 25

*Fortsetzung Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Studienpopulation N=72 Patienten (DEG = Patienten mit einer degenerativen Ataxie, MS = Patienten mit einer Ataxie im Rahmen der MS-Erkrankung) * ein 77-jähriger Patient wurde eingeschlossen, der die ursprünglich festgelegte Altersgrenze von 75 Jahren überschritt*

3.3 Auswertung des primären Zielparameters

In der statistischen Auswertung wurde zunächst die Änderung des Gesamt-SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 im Vergleich zwischen den Randomisierungsgruppen betrachtet, da diese als primärer Endpunkt der Studie definiert wurde. Hier zeigte sich insgesamt im Mittel eine Änderung des SARA-Scores um -0,31 Punkte (Median= -0,25, SD= 2,03). Dabei lag in der Verumgruppe die mittlere SARA-Differenz bei -0,03 Punkten (Median=0,00; SD=1,98) und in der Placebogruppe bei -0,59 Punkten (Median= -1,00; SD=2,08). Der Unterschied der SARA-Differenz zwischen der ersten und dritten Visite von Fällen und Kontrollgruppe zeigte sich als nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test (U=335,50; Z= -1,327; p=0,185).

Im Median lag der SARA-Gesamtscore bei Visite 3 bei 10,5 Punkten (SD=6,96), dabei bei den Verumpatienten bei 10,5 (SD=7,71) und bei den Placebopatienten bei 9,5 (SD=6,14). Somit zeigt sich zumindest anhand der absoluten Werte eine Abnahme des SARA-Scores zwischen Visite 1 (Median=11,0 Punkte; SD=7,59) und Visite 3 im Durchschnitt um einen halben Punkt in der Verumgruppe, wohingegen sich der durchschnittliche Gesamtpunktwert in der Placebogruppe (Median V1=9,5 Punkte; SD=6,01) gleich zeigt. Die Standardabweichungen sind allerdings beträchtlich. Bei Betrachtung des Verlaufs des Gesamt-SARA-Scores von Visite 1 zu Visite 3 im Wilcoxon-Test ergab sich für die Verumgruppe jedoch keine Signifikanz ($Z = -0,089$; $p = 0,935$). In der Placebogruppe ließ sich zumindest ein Trend zu einem niedrigeren SARA-Score bei Visite 3 im Vergleich zu Visite 1 erkennen ($Z = -1,861$; $p = 0,063$). Der Verlauf der erreichten SARA-Werte in den beiden Randomisierungsgruppen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Die beschriebenen Ergebnisse des SARA-Scores zeigten somit keine signifikanten Veränderungen unter der Behandlung mit Gabapentin.

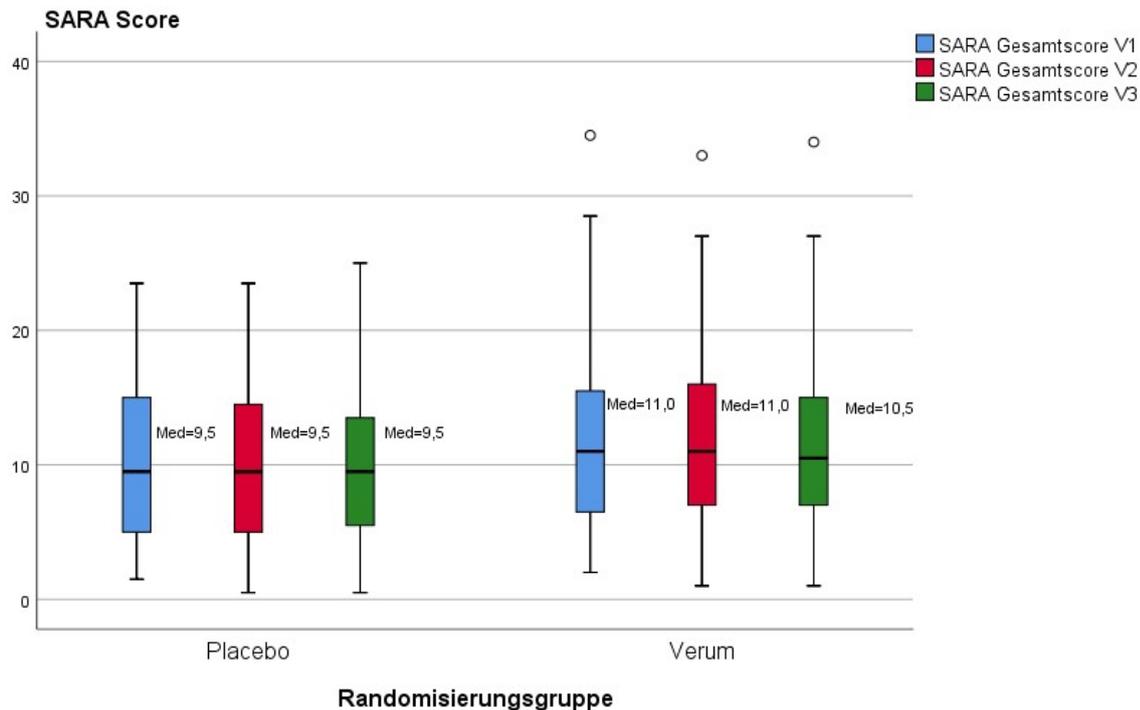


Abbildung 4: Darstellung des SARA-Scores im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 von Verumgruppe (N=29) und Placebogruppe (N=29) (Med=Median; die Box stellt jeweils den Interquartilsabstand zwischen der 1. und der 3. Quartile dar, der Median ist durch den waagerechten Strich innerhalb der Box gekennzeichnet, die Whisker zeigen den 1,5-fachen Interquartilsabstand)

3.4 Auswertung der sekundären Zielparameter

Es erfolgte des Weiteren eine Betrachtung der als sekundärer Endpunkt formulierten Änderung des Punktwertes der UHDRS part IV im Vergleich zwischen Visite 1 und 3 zwischen den Randomisierungsgruppen. (siehe Abbildung 5)

Es wurde statistisch die Differenz der erreichten Punktzahlen im UHDRS part IV von Visite 3 zu Visite 1 betrachtet. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($U=381,500$; $Z= -0,421$; $p=0,674$) zwischen den Randomisierungsgruppen. Auch bei Betrachtung des Verlaufs der Punktwerte zwischen der ersten und dritten Visite im Wilcoxon-Test zeigte sich sowohl in der Verumgruppe ($Z= -0,353$; $p=0,370$) als auch in der Placebogruppe ($Z=0,000$; $p=0,537$) keine Signifikanz.

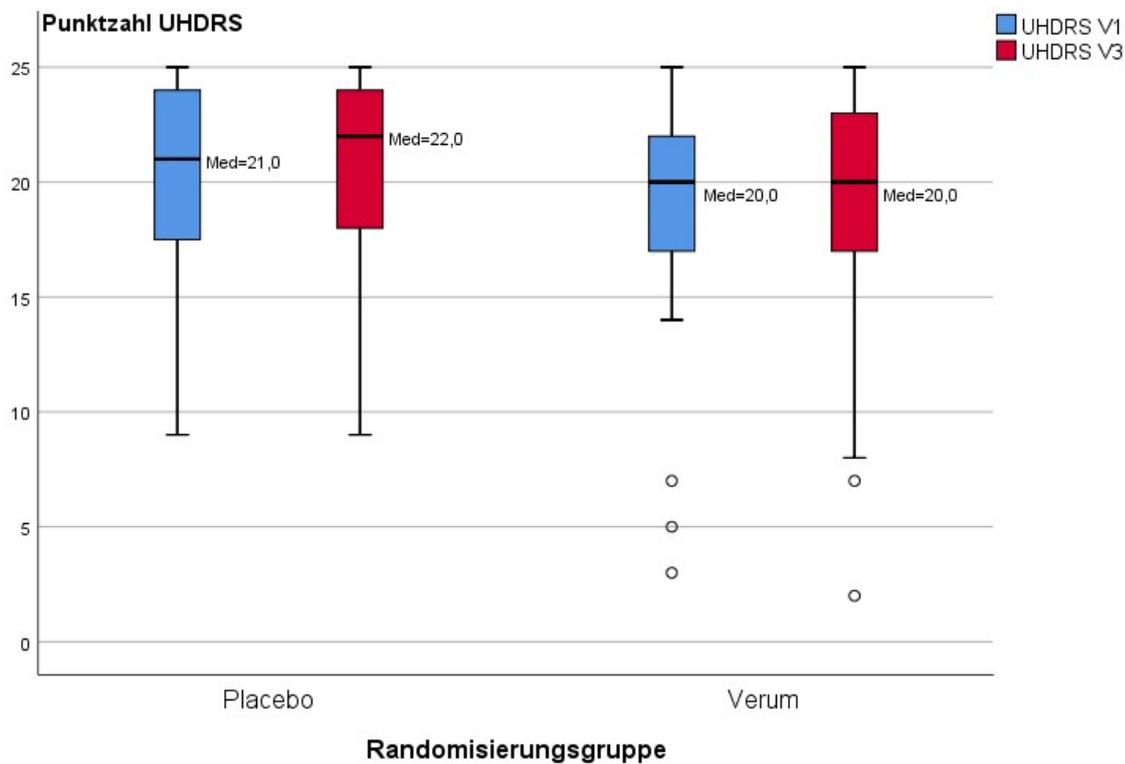


Abbildung 5: Darstellung des UHDRS im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 von Verumgruppe (N=29) und Placebogruppe (N=29) (Med=Median; die Box stellt jeweils den Interquartilsabstand zwischen der 1. und der 3. Quartile dar, der Median ist durch den waagerechten Strich innerhalb der Box gekennzeichnet, die Whisker zeigen den 1,5-fachen Interquartilsabstand)

Als weiteren sekundären Endpunkt wurde die Änderung des CCFS während der Studiendauer betrachtet. (siehe Abbildung 6)

Bei Prüfung der Veränderung des Punktwertes im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ersten und dritten Visite weder in der Verumgruppe ($Z = -0,072$; $p = 0,943$) noch in der Placebogruppe ($Z = -0,934$; $p = 0,350$).

Die Differenz der Punktwerte zwischen Beginn und Ende der Studiendauer unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Randomisierungsgruppen ($U = 336,000$; $Z = -0,77$; $p = 0,480$).

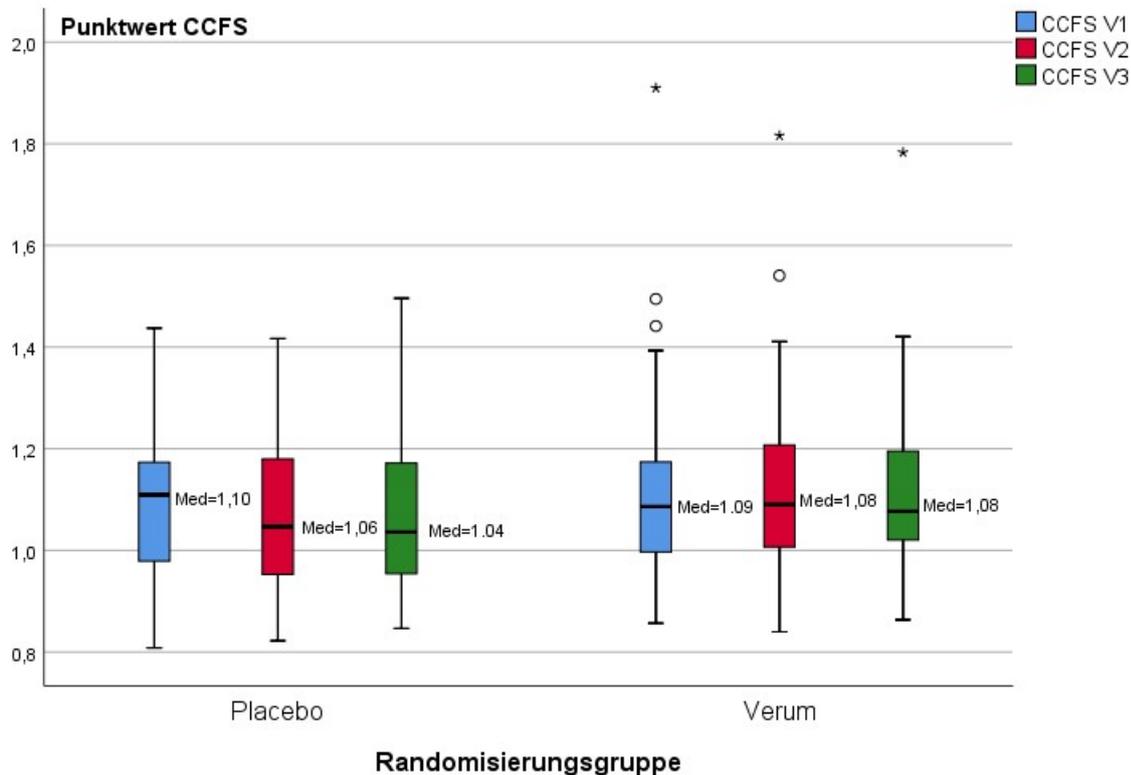


Abbildung 6: Darstellung des CCFS im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 von Verumgruppe (N=29) und Placebogruppe (N=29) (Med=Median; die Box stellt jeweils den Interquartilsabstand zwischen der 1. und der 3. Quartile dar, der Median ist durch den waagerechten Strich innerhalb der Box gekennzeichnet, die Whisker zeigen den 1,5-fachen Interquartilsabstand)

Zudem wurde die Veränderung des SARA-Scores sowie des CCFS zwischen Visite 1 und der Zwischensite 2 analysiert.

Der SARA-Score zeigte keine signifikante Änderung zwischen den genannten Zeitpunkten ($Z = -1,518$; $p = 0,129$). Selbiges gilt bei Betrachtung der Verumgruppe ($Z = -0,77$; $p = 0,939$). In der Placebogruppe stellte sich jedoch eine signifikante Abnahme des SARA-Scores zwischen den beiden Zeitpunkten dar ($Z = -2,039$; $p = 0,041$; $r = 0,372$).

Es zeigte sich im Mittel eine Änderung des SARA-Scores um $-0,38$ Punkte (Median = $-0,25$; SD = $1,80$) zwischen Visite 1 und Visite 2. Dabei änderte sich der Punktwert in der Verumgruppe im Mittel um $-0,9$ (Median = $0,00$; SD = $1,82$) und in der Placebogruppe um $-0,68$ (Median = $-0,75$; SD = $1,75$). Die

Punktwertdifferenz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen ($U=384,500$; $Z= -1,352$; $p=0,176$).

Ebenso ergab sich keine signifikante Veränderung des CCFS zwischen Visite 1 und Visite 2 ($Z= -0,861$; $p=0,389$), auch nicht in den beiden Randomisierungsgruppen (Verum: $Z= -0,442$; $p=0,658$; Placebo: $Z= -1,573$; $p=0,116$). Die Differenz der CCFS-Werte zwischen den Zeitpunkten zeigte gleichfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen ($U=346,000$; $Z= -1,538$; $p=0,124$). Es stellte sich eine Änderung des CCFS im Mittel um $-0,007$ Punkte dar (Median= $-0,010$; $SD=0,050$).

3.5 Explorative Auswertung

Da die Untersuchung der primären und sekundären Endpunkte keine signifikanten Ergebnisse erbringen konnte, wurden bestimmte Subgruppen genauer betrachtet, um Anhaltspunkte für eine differentielle Wirksamkeit der Prüfmedikation in einem spezifischen Patientenkollektiv zu erhalten.

3.5.1 Auswertung der Erkrankungsgruppen

So wurde zunächst der Effekt getrennt nach Erkrankungsgruppen betrachtet. Die Änderung des SARA-Scores von Visite 1 zu Visite 3 zeigte sich dabei in der Gruppe der MS-Patienten in beiden Randomisierungsgruppen nicht signifikant (Verum $Z= -0,155$; $p=0,466$, Placebo $Z= -0,936$; $p=0,186$). Die absolute Punktwertdifferenz lag in der Verumgruppe im Mittel bei $-0,04$ Punkten (Median= $0,00$, $SD= 1,08$) und in der Placebogruppe bei $-0,54$ Punkten (Median= $-0,50$; $SD= 2,44$).

Betrachtet man die Gruppe der degenerativen Ataxie-Patienten stellt sich die SARA-Score-Änderung von Beginn zu Visite 3 in der Verumgruppe ebenfalls nicht signifikant dar ($Z= -0,207$; $p=0,425$). In der Gruppe, welche das Placebo erhielt, zeigte sich ein Trend zu einer Abnahme des SARA-Scores im Verlauf ($Z= -1,596$; $p=0,058$). Die absolute Punktwertdifferenz lag hier im Mittel bei $-0,09$ Punkten in der Verumgruppe (Median= $0,5$; $SD= 2,52$) und in der Placebogruppe bei $-0,63$ Punkten (Median= $-1,0$; $SD= 1,83$).

Auch bei der Untersuchung des Unterschieds der SARA-Differenz zwischen der ersten und dritten Visite von Fällen und Kontrollgruppe zeigte sich dieser weder

bei den MS-Patienten noch bei den Patienten mit einer degenerativen Ataxie signifikant im Mann-Whitney-U-Test (MS-Gruppe $U=67,500$; $Z= -0,879$; $p= 0,196$ sowie DEG-Gruppe $U=110,000$; $Z= -0,681$; $p=0,254$).

Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung des UHDRS getrennt nach den Erkrankungsgruppen. Hier ergab sich keine signifikante Änderung des Punktwertes zwischen der ersten und dritten Visite weder bei den MS-Patienten (Verum $Z= -0,213$; $p=0,484$ und Placebo $Z= -0,106$; $p=0,500$) noch bei den Patienten mit einer degenerativen Ataxie (Verum $Z= -0,170$; $p=0,453$ und Placebo $Z= -0,183$; $p=0,492$). Auch die Differenz der Punktwerte zwischen den genannten Zeitpunkten zeigte keine Signifikanz zwischen den Randomisierungsgruppen in beiden Krankheitsentitäten (MS-Gruppe $U=72,000$; $Z= -0,353$; $p= 0,373$ sowie DEG-Gruppe $U=106,500$; $Z= -0,868$; $p=0,201$).

Zudem wurde auch der CCFS innerhalb der jeweiligen Erkrankungsgruppen ausgewertet. Dabei stellte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Studienverlauf zwischen den Randomisierungsgruppen dar, weder innerhalb der MS-Gruppe (Verum $Z= -0,941$; $p=0,190$ sowie Placebo $Z= -0,078$; $p=0,485$) noch innerhalb der degenerativen Gruppe (Verum $Z= -1,022$; $p=0,165$ sowie Placebo $Z= -1,138$; $p=0,137$). Die absolute Punktwertänderung lag bei den MS-Patienten in der Verumgruppe im Mittel bei $-0,019$ (Median= $-0,016$; $SD= 0,054$) und in der Placebogruppe bei $0,003$ (Median= $-0,006$; $SD=0,058$). Bei den Patienten mit einer degenerativen Ataxie zeigte sich die absolute Änderung im Mittel mit $0,007$ Punkten (Median= $0,015$; $SD= 0,045$) in der Verumgruppe und $-0,020$ Punkten (Median= $-0,015$; $SD= 0,061$) in der Placebogruppe. Die Differenz der Werte zwischen Studienbeginn und –ende ergab ebenfalls keine Signifikanz (MS-Gruppe $U=64,000$; $Z= -0,462$; $p=0,335$ und DEG-Gruppe $U=85,000$; $Z= -1,383$; $p=0,088$).

3.5.2 Auswertung von SARA-Subscores

Darüber hinaus wurden in der Auswertung die Ergebnisse der einzelnen SARA-items genauer betrachtet, um zu untersuchen, ob die Prüfmedikation eventuell nur auf einzelne motorische Funktionen einen Effekt zeigt. Hierfür wurden zwei SARA-Subscores generiert, die bereits auf ihre Validität und Reliabilität

untersucht wurden (77, 80). Der posture and gait score umfasst die items 1-3 (Gang, Stand und Sitzen) und der limb kinetic score die items 5-8 (Fingerfolgeversuch, Finger-Nase-Versuch, Diadochokinese und Knie-Hacke-Versuch). Bei diesen Scores wurde wiederum die Änderung zwischen Visite 1 und Visite 3 im Vergleich zwischen den Randomisierungsgruppen untersucht. Die Differenz des posture and gait scores lag im Mittel bei -0,17 Punkten (Median=0,00; SD=1,14), wobei sich die Differenz in der Placebogruppe mit -0,41 Punkten (Median=0,00; SD=1,21) zeigte und in der Verumgruppe bei 0,07 (Median=0,00; SD= 1,03). Es ergab sich keine signifikante Veränderung der Werte in der Behandlungsgruppe zwischen der ersten und dritten Visite ($Z = -0,277$; $p = 0,428$). Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Differenz zwischen der Verum- und Placebogruppe ($U = 319,50$; $Z = -1,629$; $p = 0,103$).

Der limb kinetic score zeigte eine Differenz von im Mittel -0,19 Punkten (Median=0,00; SD=1,17) zwischen Visite 1 und Visite 3; dabei ergab sich in der Verumgruppe eine mittlere Differenz von -0,28 Punkten (Median=0,00; SD=1,35) und in der Placebogruppe von -0,10 Punkten (Median=0,00; SD=0,97). Es stellte sich keine signifikante Änderung der Werte in der Verumgruppe zwischen der ersten und dritten Visite dar ($Z = -0,940$; $p = 0,179$). Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Differenz zwischen den beiden Randomisierungsgruppen ($U = 380,50$; $Z = -0,631$; $p = 0,267$).

3.5.3 Auswertung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Es erfolgte darüber hinaus eine Untersuchung getrennt nach dem Geschlecht der Probanden. Hier zeigte sich keine signifikante Änderung des SARA-Gesamtscores zwischen Visite 1 und Visite 3 weder bei den männlichen ($Z = -1,109$; $p = 0,089$) noch bei den weiblichen Probanden ($Z = -0,012$; $p = 0,990$), auch nicht bei Betrachtung der beiden Randomisierungsgruppen (alle $p > 0,05$). Die Differenz des SARA-Gesamtscores von Visite 1 zu Visite 3 war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Geschlechtern ($U = 360,000$; $Z = -1,142$; $p = 0,254$). Beim CCFS-Wert ergab sich ebenfalls keine Signifikanz bei der Untersuchung der Änderung des Punktwertes zwischen Visite 1 und Visite 3 bei den einzelnen Geschlechtergruppen (männlich: $Z = -0,023$; $p = 0,982$; weiblich: $Z = -1,184$; $p = 0,236$). Innerhalb der Randomisierungsgruppen zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied (alle $p > 0,05$). Die Differenz der CCFS-Werte zwischen

Visite 1 und Visite 3 stellte sich nicht signifikant unterschiedlich dar zwischen den Geschlechtergruppen ($U=326,000$; $Z= -1,082$; $p=0,279$).

Ebenso ergab sich bei der Analyse des Verlaufs der erreichten Punktwerte im UHDRS IV zwischen Visite 1 und Visite 3 kein signifikanter Unterschied bei den männlichen ($Z= -0,073$; $p=0,942$) und den weiblichen Probanden ($Z= -0,453$; $p=0,651$). Auch innerhalb der Randomisierungsgruppen war die Punktwertänderung nicht signifikant unterschiedlich (alle $p>0,05$). Die Differenz der UHDRS-Punktwerte zwischen den genannten Zeitpunkten zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den Geschlechtergruppen ($U=394,500$; $Z= -0,437$; $p=0,662$).

Zudem wurde berechnet, ob die erhobenen Werte abhängig vom Alter der Patienten sind. Hierfür wurde die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho verwendet. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den SARA-Scores von Visite 1 und dem Alter der Patienten ($r=0,121$; $p=0,316$). Gleiches gilt für die Korrelation der SARA-Werte bei Visite 3 und dem Alter ($r=0,150$; $p=0,257$). Betrachtet man die Korrelation zwischen dem Alter und der Änderung der SARA-Werte zwischen Visite 1 und Visite 3 stellt sich eine Signifikanz dar ($r=0,261$; $p=0,046$); es handelt sich um eine gleichsinnige Beziehung, sodass ein höheres Patientenalter eine größere Punktwertänderung bedingt. Dabei besteht bei einer Effektstärke von $r=0,261$ nach Cohen jedoch nur ein schwacher bis mittlerer Effekt. In der Analyse der SARA-Wert-Änderung von Visite 1 zu Visite 3 innerhalb der beiden Randomisierungsgruppen stellte sich keine signifikante Korrelation mit dem Patientenalter dar (Verum: $r=0,173$; $p=0,360$; Placebo: $r=0,317$; $p=0,093$).

Betrachtet man darüber hinaus die Abhängigkeit der CCFS-Werte bei Visite 1 und Visite 3 mit dem Patientenalter ergibt sich keine signifikante Korrelation (Visite 1: $r= -0,218$; $p=0,074$; Visite 3: $r= -0,170$; $p= 0,209$). Die Differenz der erreichten CCFS-Werte zwischen Visite 1 und Visite 3 korrelierte ebenso nicht signifikant mit dem Alter der Patienten ($r=0,154$; $p=0,258$).

Auch die Punktwerte des UHDRS IV korrelierten nicht signifikant mit dem Patientenalter (Visite 1: $r= -0,157$; $p= 0,192$; Visite 3: $r= -0,128$; $p=0,336$). Die Änderung des Punktwertes zwischen Visite 1 und Visite 3 zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem Alter ($r= -0,030$; $p=0,822$).

3.5.4 Auswertung anhand des Schweregrades der Erkrankung

Von Interesse war zudem, ob eventuell der Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand des erreichten SARA-Scores zu Studienbeginn, einen Einfluss auf den Effekt der Prüfmedikation hat, gemessen mittels der Änderung der Punktwerte im SARA-Score, CCFS und UHDRS IV zwischen Visite 1 und Visite 3.

Betrachtet wurde dafür zunächst die Korrelation des Schweregrades mit der SARA-Score-Differenz zwischen Visite 1 und Visite 3. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,112$; $p = 0,399$). Bei der Analyse der jeweiligen Randomisierungsgruppen besteht ebenfalls keine signifikante Korrelation, weder in der Verumgruppe ($r = 0,032$; $p = 0,867$) noch in der Placebogruppe ($r = -0,235$; $p = 0,219$).

Die Änderung des CCFS zwischen den genannten Zeitpunkten korreliert gleichfalls nicht signifikant mit dem Schweregrad ($r = 0,035$; $p = 0,798$), gleiches gilt auch für die Analyse anhand der beiden Randomisierungsgruppen (Verum: $r = -0,149$; $p = 0,448$; Placebo: $r = 0,200$; $p = 0,308$).

Auch die Differenz der erreichten Punktzahl im UHDRS IV korreliert nicht signifikant mit dem initialen SARA-Score ($r = -0,003$; $p = 0,982$), auch nicht innerhalb der Randomisierungsgruppen (Verum: $r = 0,093$; $p = 0,625$; Placebo: $r = -0,103$; $p = 0,601$).

Es wurde die Studienpopulation explorativ zudem anhand des Schweregrades in zwei Untergruppen unterteilt, sodass eine schwerer betroffene Gruppe, die mindestens einen SARA-Score zu Visite 1 von 9,5 Punkten erreichte (entspricht dem Median des Patientenkollektivs), und eine leichter betroffene Gruppe mit einem SARA-Score zu Visite 1 von kleiner als 9,5 Punkten, verglichen werden konnte. In der schwerer betroffenen Patientengruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied der SARA-Score-Differenz zwischen Visite 1 und Visite 3 zwischen den Randomisierungsgruppen ($U = 108,500$; $Z = -0,994$; $p = 0,320$). Auch die zu Visite 1 und Visite 3 erreichten Punkte im SARA-Score unterschieden sich weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikant voneinander (Verum: $Z = -0,545$; $p = 0,302$; Placebo: $Z = -1,447$; $p = 0,081$).

Auch in der Gruppe der leichter betroffenen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied der SARA-Score-Differenz zwischen Visite 1 und Visite 3 zwischen den Randomisierungsgruppen ($U = 68,000$; $Z = -0,853$;

$p=0,204$). Der erreichte SARA-Score-Wert zu Visite 1 unterschied sich ebenso nicht signifikant von dem zu Visite 3 erreichten, weder in der Verum- noch in der Placebogruppe (Verum: $Z= -0,313$; $p=0,390$; Placebo: $Z= -0,831$; $p=0,216$).

Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied des SARA-Score-Differenz zwischen Visite 1 und Visite 3 zwischen den beiden Subgruppen der leichter und schwerer betroffenen Probanden weder in der Verum- noch in der Placebogruppe (Verum: $U=98,500$; $Z= -0,505$; $p=0,614$; Placebo: $U=81,500$; $Z= -0,992$; $p=0,321$).

3.5.5 Auswertung anhand der Nebenwirkungen

Möglich wäre zudem eine Beeinflussung des SARA-Scores durch aufgetretene Nebenwirkungen der Prüfmedikation, welche somit einen eventuellen positiven Effekt überdecken könnte. Es erfolgte daher eine Untersuchung der Patienten, welche in Visite 3 keine Nebenwirkungen angegeben hatten. Dies betraf insgesamt 47 Teilnehmer, wovon 25 Probanden der Placebogruppe zugeordnet waren (53,2%) und 22 der Verumgruppe (44,7%). Die erreichte Punktzahl im SARA-Score zu Studienbeginn lag im Median bei diesem Patientenkollektiv bei 10,00 ($SD=7,164$). Betrachtet man nun den SARA-Score im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 stellt sich in der Verumgruppe keine signifikante Veränderung dar ($Z= -1,090$; $p=0,147$). In der Placebogruppe zeigt sich hingegen eine signifikante Abnahme des SARA-Scores ($Z= -1,824$; $p=0,034$; $r=0,365$).

Betrachtet man nun das Kollektiv mit angegebenen Nebenwirkungen bei Visite 3, was insgesamt 12 Probanden betrifft, davon vier in der Placebogruppe und acht in der Verumgruppe, zeigt sich hingegen in der Verumgruppe eine signifikante Abnahme des SARA-Scores im Studienverlauf ($Z= -2,392$; $p=0,008$; $r=0,846$). In der Placebogruppe lässt sich hingegen keine signifikante Veränderung darstellen ($Z=0,000$; $p=0,563$). Dabei sei jedoch angemerkt, dass die Fallzahlen anhand der Filterung in beiden Gruppen sehr gering sind und die Ergebnisse daher kritisch betrachtet werden müssen. Die Differenz der SARA-Gesamtwerte zwischen Visite 1 und 3 ergab hingegen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen ($U=10,000$; $Z= -1,047$; $p=0,164$).

3.5.6 Dosisabhängige Auswertung

Zum Zeitpunkt von Visite 3 nahmen die Probanden im Durchschnitt 5,14 Kapseln ein (Median=6,00, SD=1,41). In der Probandengruppe, welche das Verum erhielt, waren es zu diesem Zeitpunkt im Mittel 4,86 Kapseln pro Tag (Median=6,00, SD=1,68). Dies entspricht 1.458 mg der Prüfmedikation. Die Probanden der Placebogruppe nahmen im Durchschnitt 5,41 Kapseln am Tag ein (Median=6,00, SD=1,018).

Im Folgenden soll nun die Subgruppe betrachtet werden, welche zum Zeitpunkt von Visite 3 mindestens die durchschnittliche Kapselmenge einnahm, um Anhaltspunkte zu finden, ob diese höhere Dosierung eventuell zu einer besseren Wirkung führt als eine geringere Menge. Es wurde folglich untersucht, ob sich bei den Probanden, welche mindestens fünf Kapseln pro Tag eingenommen hatten, ein signifikanter Unterschied des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 zeigte. In dieser Subgruppe befanden sich 23 Probanden, die Placebo erhielten, sowie 21 Probanden, welche das Verum erhielten. In der Verumgruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ($Z = -1,013$; $p = 0,162$). Innerhalb der Placebogruppe zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied ($Z = -1,706$; $p = 0,045$), die Unterteilung anhand der Dosierung ergibt inhaltlich jedoch bei Einnahme des Placebopräparates weniger Sinn.

Die maximale Dosierung von sechs Kapseln pro Tag nahmen insgesamt 39 Patienten zum Zeitpunkt von Visite 3 ein, davon 19 in der Verum- und 20 in der Placebogruppe. Die Veränderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 stellte sich in dieser Subgruppe bei den Patienten, die das Verum erhielten, nicht signifikant dar ($Z = -1,160$; $p = 0,129$). In der Placebogruppe zeigte sich, wie auch bereits im vorangegangenen Absatz beschrieben, ebenfalls eine signifikante Besserung des SARA-Scores im Verlauf ($Z = -1,688$; $p = 0,049$).

In der Korrelationsprüfung zwischen der Dosis bei Visite 3 und dem Effekt, das heißt der Veränderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und 3, zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz. Hierzu wurde zum einen die Korrelation nach Spearman-Rho verwendet sowie, da es sich um eine metrische Variable handelt, die mit einer nominalen Variable verglichen wird, der Chi-Quadrat-Test und der Eta-Koeffizient. Auch aufgeteilt nach den Randomisierungsgruppen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen.

3.5.7 Unterteilung in Responder und non-Responder

Analog zu symptomatischen Therapiestudien zur Wirkung von Riluzol bei Patienten mit einer cerebellären Ataxie (25) sowie von Fampridin auf die Gangstörung von Patienten mit Multipler Sklerose (66, 67), in denen die Probanden in Responder und non-Responder auf die Medikation unterteilt wurden anhand der Änderung der erreichten Werte in den untersuchten Scores, erfolgte explorativ ebenfalls eine Unterteilung in ebensolche Subgruppen. Dabei wurde unterschieden zwischen Probanden, bei denen der SARA-Score zwischen Visite 1 und Visite 3 gleich blieb, solchen bei denen sich der Score um 1 Punkt verbesserte beziehungsweise um mehr als einen Punkt verbesserte sowie solchen, bei denen sich der Score um einen Punkt beziehungsweise mehr als einen Punkt verschlechterte. Betrachtet wurde dies innerhalb der unterschiedlichen Erkrankungs- und Randomisierungsgruppen. Zusätzlich erfolgte die Unterteilung analog zu anderen Charakteristika der Studienkohorte, die in der explorativen Auswertung untersucht wurden, wie den Schweregrad der Erkrankung anhand des initialen SARA-Scores, der Angabe von Nebenwirkungen und der Dosierung der Prüfmedikation. Zudem wurden die Patienten anhand des Alters in jeweils zwei Untergruppen unterteilt anhand des Medians des Patientenalters, welcher in der Gruppe der degenerativen Patienten bei 56 Jahren lag und in der Gruppe der MS-Patienten bei 49,5 Jahren. Die Häufigkeiten innerhalb der genannten Gruppen können den Tabellen 4 und 5 entnommen werden.

		n	Keine Änderung im SARA- Score (n/ %)	Änderung SARA- Score = -1 (n/ %)	Änderung SARA- Score ≤ -1,5 (n/ %)	Änderung SARA- Score = 1 (n/ %)	Änderung SARA- Score ≥ 1,5 (n/%)
Gesamtkohorte	Verum	16	0	0	6 / 37,5%	2 / 12,5%	5 / 31,3%
	Placebo	16	1 / 6,3%	2 / 12,5%	7 / 43,8%	1 / 6,3%	2 / 12,5%
SARA baseline ≥10	Verum	11	0	0	5 / 45,5%	1 / 9,1%	2 / 18,2%
	Placebo	9	1 / 11,1%	0	5 / 55,6%	0	1 / 11,1%
SARA baseline <10	Verum	7	0	0	1 / 14,3%	1 / 14,3%	3 / 42,9%
	Placebo	8	0	2 / 25,0%	2 / 25,0%	1 / 12,5%	1 / 12,5%
Mit NW bei V3	Verum	5	0	0	0	1 / 20,0%	2 / 40,0%
	Placebo	2	0	0	0	1 / 50,0%	0
Ohne NW bei V3	Verum	11	0	0	6 / 54,5%	1 / 9,1%	3 / 27,3%
	Placebo	14	1 / 7,1%	2 / 14,3%	7 / 50,0%	0	2 / 14,3%
Mit Ataxie als NW	Verum	3	0	0	0	2 / 66,7%	2 / 66,7%
	Placebo	0	0	0	0	0	0
Dosis Medikation ≥ 5 Kapseln/Tag	Verum	11	0	0	5 / 45,5%	1 / 9,1%	3 / 27,3%
	Placebo	12	1 / 8,3%	2 / 16,7%	5 / 41,7%	1 / 8,3%	1 / 8,3%
Dosis Medikation < 5 Kapseln/Tag	Verum	5	0	0	1 / 20,0%	1 / 20,0%	2 / 40,0%
	Placebo	4	0	0	2 / 50,0%	0	1 / 25,0%
Alter ≥ 56 Jahre	Verum	11	0	0	2 / 18,2%	2 / 18,2%	3 / 27,3%
	Placebo	8	1 / 12,5%	1 / 12,5%	3 / 37,5%	0	2 / 25,0%
Alter < 56 Jahre	Verum	7	0	0	4 / 57,1%	0	2 / 28,6%
	Placebo	10	0	1 / 10,0%	4 / 40,0%	1 / 10,0%	0
SCA Diagnose	Verum	9	0	0	4 / 44,4%	0	3 / 33,3%
	Placebo	14	1 / 7,1%	1 / 7,1%	6 / 42,9%	0	2 / 14,3%
SAOA	Verum	8	0	0	2 / 25,0%	2 / 25,0%	2 / 25,0%
	Placebo	5	0	1 / 20,0%	1 / 20,0%	1 / 20,0%	0

*Tabelle 4: SARA-Score-Veränderungen bei Patienten mit degenerativer Ataxie
(NW = Nebenwirkung)*

		n	Keine Änderung im SARA- Score (n/ %)	Änderung SARA- Score = -1 (n/ %)	Änderung SARA- Score ≤ -1,5 (n/%)	Änderung SARA- Score = 1 (n/ %)	Änderung SARA- Score ≥ 1,5 (n/ %)
Gesamtkohorte	Verum	13	3 / 23,1%	4 / 30,8%	1 / 7,7%	2 / 15,4%	1 / 7,7%
	Placebo	13	2 / 15,4%	2 / 15,4%	4 / 30,8%	1 / 7,7%	2 / 15,4%
SARA baseline ≥10	Verum	7	1 / 14,3%	1 / 14,3%	1 / 14,3%	2 / 28,6%	0
	Placebo	8	1 / 12,5%	0	2 / 25,0%	0	1 / 12,5%
SARA baseline <10	Verum	11	2 / 18,2%	3 / 27,3%	0	0	1 / 9,1%
	Placebo	10	1 / 10,0%	2 / 20,0%	2 / 20,0%	1 / 10,0%	1 / 10,0%
Mit NW bei V3	Verum	3	1 / 33,3%	0	0	1 / 33,3%	0
	Placebo	2	0	0	1 / 50,0%	1 / 50,0%	0
Ohne NW bei V3	Verum	11	2 / 18,2%	4 / 36,4%	1 / 9,1%	1 / 9,1%	1 / 9,1%
	Placebo	11	2 / 18,2%	2 / 18,2%	3 / 27,3%	0	2 / 18,2%
Mit Ataxie als NW	Verum	0	0	0	0	0	0
	Placebo	0	0	0	0	0	0
Dosis Medikation ≥ 5 Kapseln/Tag	Verum	10	2 / 20,0%	4 / 40,0%	1 / 10,0%	2 / 20,0%	0
	Placebo	11	2 / 18,2%	2 / 18,2%	4 / 36,4%	1 / 9,1%	2 / 18,2%
Dosis Medikation < 5 Kapseln/Tag	Verum	4	1 / 25,0%	0	0	0	1 / 25,0%
	Placebo	2	0	0	0	0	0
Alter ≥ 49,5 Jahre	Verum	10	2 / 20,0%	0	1 / 10,0%	0	0
	Placebo	8	1 / 12,5%	1 / 12,5%	2 / 25,0%	1 / 12,5%	1 / 12,5%
Alter < 49,5 Jahre	Verum	8	1 / 12,5%	4 / 50,0%	0	2 / 25,0%	1 / 12,5%
	Placebo	10	1 / 10,0%	1 / 10,0%	2 / 20,0%	0	1 / 10,0%

*Tabelle 5: SARA-Score-Veränderungen bei MS-Patienten
(NW = Nebenwirkung)*

Als Responder wurden nun explorativ diejenigen Patienten definiert, welche eine Abnahme des SARA-Scores um mindestens einen Punkt im Studienverlauf zeigten. In der Verumgruppe konnten somit bei den Patienten mit einer degenerativen Ataxie 37,5% als Responder betrachtet werden und in der Placebogruppe 56,3% der Patienten. Bei den MS-Patienten waren 38,5% der Verumpatienten Responder und 46,2% der Placebopatienten. In der

Gesamtkohorte waren es 37,9% der Verumpatienten, die einen Responderstatus erhielten und 51,7 % der Placebopatienten.

Bei der Analyse des primären Zielparameters, der Änderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 zwischen den Randomisierungsgruppen, können nun die Gruppen von Respondern und non-Respondern einzeln betrachtet werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der responder-Gruppe zwischen den Randomisierungsgruppen ($U=78,000$; $Z= -0,239$; $p=0,414$). Auch in der Gruppe der non-responder stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen dar ($U=119,500$; $Z= -0,498$; $p=0,619$).

3.6 Auswertung von Sicherheitsparametern

Bei jeder Verlaufsvisite sowie Abschlussvisite wurden die Probanden nach aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt. Dabei wurden zum Zeitpunkt der Zwischenvisite (Visite 2) in der Placebogruppe von insgesamt zehn Patienten Nebenwirkungen genannt. In der Gruppe, welche das Verum erhielt, waren es 18 Patienten, die Nebenwirkungen angaben. Zum Zeitpunkt von Visite 3 bei Abschluss der Studie wurden von drei Placebopatienten und acht Verumpatienten Nebenwirkungen genannt. Insgesamt gaben 30,56% der Placebopatienten im Verlauf der Studie Nebenwirkungen an und 52,78% der Verumpatienten. 15 Patienten gaben während der Aufdosierungsphase beziehungsweise zu Visite 2 Nebenwirkungen an, die zum Zeitpunkt der Visite 3 nicht mehr bestanden. Insgesamt 32 der Patienten, die die gesamte Studiendauer durchliefen, gaben gar keine Nebenwirkungen an. Von diesen waren 14 Patienten der Verumgruppe zugeteilt und 18 Patienten der Placebogruppe.

Als häufigste Nebenwirkungen traten dabei Schwindel (14 Nennungen zu Visite 2 und fünf Nennungen zu Visite 3) sowie Müdigkeit (acht Nennungen zu Visite 2 und drei Nennungen zu Visite 3) auf. Auch Nebenwirkungen, welche die Motorik beeinträchtigten, wurden vermehrt angegeben. Dazu zählten eine Zunahme der Ataxie, eine Verschlechterung der Feinmotorik und eine Gangunsicherheit (insgesamt 13 Nennungen). Eine genaue Auflistung der genannten Nebenwirkungen und deren Auftreten in den unterschiedlichen Randomisierungsgruppen kann Tabelle 6 entnommen werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen, welche einen Studienabbruch aus ärztlicher

Sicht notwendig gemacht hätten, traten nicht auf. Ein Patient aus der Gruppe der Patienten mit einer degenerativen Ataxie, der das Verum einnahm, brach die Studie aufgrund von relevanten Nebenwirkungen ab. Er gab zum Zeitpunkt von Visite 2 starke Schmerzen in den Beinen, starke Kopfschmerzen und eine Verschlechterung des Gleichgewichts an.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) traten nicht auf.

Nebenwirkung	Visite 2		Visite 3	
	Verum (Anzahl Nennungen/ prozentualer Wert)	Placebo (Anzahl Nennungen/ prozentualer Wert)	Verum (Anzahl Nennungen/ prozentualer Wert)	Placebo (Anzahl Nennungen/ prozentualer Wert)
Keine NW angegeben	15 / 41,67%	20 / 55,56%	22 / 61,11%	25 / 69,44%
≥ 1 NW angegeben	18 / 50,00%	10 / 27,78%	8 / 22,22%	3 / 8,33%
Schwindel	9 / 25%	5 / 13,89%	3 / 8,33%	2 / 5,56%
Müdigkeit	5 / 13,89%	3 / 8,33%	3 / 8,33%	0 / -
Zunahme der Ataxie	3 / 8,33%	0 / -	2 / 5,56%	0 / -
Verschlechterung der Feinmotorik	1 / 2,78%	0 / -	2 / 5,56%	1 / 2,78 %
Gangunsicherheit	3 / 8,33%	0 / -	0 / -	1 / 2,78%
Gastrointestinale NW	5 / 13,89%	3 / 8,33%	0 / -	0 / -
Obstipation	2 / 5,56%	1 / 2,78%	0 / -	0 / -
Abdominelle Schmerzen	2 / 5,56%	1 / 2,78%	0 / -	0 / -
Übelkeit	1 / 2,78%	1 / 2,78%	0 / -	0 / -
Weitere NW	9 / 25%	3 / 8,33%	4 / 11,11%	4 / 11,11%
Kopfschmerz	1 / 2,78%	0 / -	1 / 2,78%	1 / 2,78%
Mundtrockenheit	1 / 2,78%	1 / 2,78%	0 / -	0 / -
Augentrockenheit	1 / 2,78%	0 / -	0 / -	0 / -
Gesichtsödem	1 / 2,78%	0 / -	0 / -	0 / -
Schlafstörungen	0 / -	1 / 2,78%	0 / -	0 / -
Zunahme der Spastik im Bein	0 / -	1 / 2,78%	0 / -	1 / 2,78%
Schmerzen/ Schweregefühl in den Beinen	1 / 2,78%	0 / -	0 / -	1 / 2,78%
Erhöhter Speichelfluss	1 / 2,78%	0 / -	0 / -	0 / -
Hypästhesien der Hände/ Füße	1 / 2,78%	0 / -	1 / 2,78%	0 / -
Juckreiz	0 / -	0 / -	0 / -	1 / 2,78%
Gewichtszunahme	0 / -	0 / -	1 / 2,78%	0 / -
Veränderung der Libido	1 / 2,78%	0 / -	1 / 2,78%	0 / -
Weniger Ängste	1 / 2,78%	0 / -	0 / -	0 / -

*Tabelle 6: Aufgetretene Nebenwirkungen im Studienverlauf
(NW = Nebenwirkung)*

3.6.1 Laborparameter

Es wurden zwei Patienten aufgrund von pathologischen Laborwerten bei Visite 1 vor Einnahme der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen. Eine Änderung der Laborparameter im Studienverlauf, die einem Abbruchkriterium entsprochen hätte, konnte nicht beobachtet werden (siehe auch 3.3).

Zu Studienbeginn (Visite 1) zeigten sich bei insgesamt zwölf Probanden GGT-Werte oberhalb des Normbereiches (Referenzwerte: für Frauen bis 39 U/l, für Männer bis 66 U/l). Bei den weiblichen Probanden lagen die Werte zwischen 40 U/l und 86 U/l, bei den männlichen Probanden zwischen 71 U/l und 156 U/l. Von diesen befanden sich sieben Personen in der Verumgruppe und fünf in der Placebogruppe. Zu einem weiteren Anstieg der GGT-Werte kam es in drei der Fälle, wobei der Anstieg bei zwei Probanden bei circa 145% im Vergleich zum Ausgangswert lag (von 40 U/l auf 58 U/l beziehungsweise von 83 U/l auf 120 U/l) und bei einem Probanden bei 114% (von 90 U/l auf 92 U/l). Der Anstieg entsprach somit keinem Abbruchkriterium.

Bei zwei Probanden zeigte sich bei initial normwertigem GGT-Wert ein Anstieg in den pathologischen Bereich im Verlauf der Studienteilnahme, davon ein Patient, der Placebo einnahm, sowie ein Patient aus der Verumgruppe. Der Anstieg lag bei dem Placebopatienten bei etwa 146% im Vergleich zum Ausgangswert (von 57 U/l auf 83 U/l) und bei dem Verumpatienten bei 130% (von 56 U/l auf 73 U/l).

Betrachtet man die Lipasewerte (Referenzbereich: 13-60 U/l), stellten sich bei Studieneinschluss bei drei Probanden Werte außerhalb des Normbereiches dar mit 65 U/l, 72 U/l und 88 U/l. Von diesen drei Probanden befanden sich zwei in der Placebogruppe und einer in der Verumgruppe. Ein weiterer Anstieg der Lipasewerte zeigte sich bei den Genannten im Studienverlauf nicht.

Bei insgesamt drei Teilnehmern kam es bei zu Beginn normwertigen Parametern zu einem Anstieg der Lipase oberhalb des Normbereiches. Davon nahmen zwei Placebo ein und einer das Verum. Der Anstieg betrug bei dem Verumpatienten 172% im Vergleich zum Ausgangswert (von 43 U/l auf 74 U/l) und bei den beiden Placebopatienten circa 218% (von 34 U/l auf 74 U/l) sowie 127% (von 49 U/l auf 62 U/l). Die Werte stellten somit ebenfalls kein Abbruchkriterium dar.

Die Kreatininwerte lagen bei allen Studienteilnehmern durchgehend im Normbereich.

Betrachtet man die Thrombozytenzahlen (Referenzbereich: 150.000 – 400.000/ μ l), zeigten sich bei vier Studienteilnehmern bei Studieneinschluss leichte Abweichungen vom Normbereich. Die Werte lagen jeweils bei 119.000/ μ l, 146.000/ μ l, 441.000/ μ l und 465.000/ μ l. Alle vier Patienten wurden der Verumgruppe zugeordnet. Eine relevante Veränderung der Thrombozytenzahlen im Studienverlauf zeigte sich bei diesen nicht.

Im Verlauf stellten sich bei zwei weiteren Probanden Veränderungen der Thrombozytenzahlen außerhalb des Normbereiches dar. Die Thrombozytenzahl lag bei diesen bei 427.000/ μ l und 431/ μ l.

Bei den Leukozytenzahlen (Referenzbereich: 4.000 – 10.000/ μ l) zeigten sich keine relevanten Auffälligkeiten. Bei Studieneinschluss ergaben sich bei insgesamt vier Probanden, davon drei in der Verumgruppe und einer in der Placebogruppe, leicht vom Normbereich abweichende Werte mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl von 10.860/ μ l, 12.170/ μ l, 12.180/ μ l und 12.530/ μ l. Eine relevante Änderung dieser Werte oder eine Veränderung über den Normbereich hinaus im Verlauf bei anderen Probanden zeigten sich nicht.

4. Diskussion

Eine cerebelläre Ataxie gehört zu den häufigen Symptomen von Patienten, die an einer Multiplen Sklerose oder einer degenerativen Ataxie (SCA oder SAOA) erkrankt sind, und kann in vielen Fällen eine starke Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens für die Betroffenen bedeuten. Bisher besteht für die genannten Erkrankungen keine kurative Therapieoption. Auch für das Symptom der cerebellären Ataxie gibt es aktuell keine klaren Leitlinienempfehlungen für eine medikamentöse Therapie. Thema der vorliegenden Arbeit war daher die weiterführende Untersuchung einer potentiellen medikamentösen Therapieoption für das genannte Beschwerdebild. In zwei kleineren vorangegangenen Studien (71, 72) hatten sich bereits Hinweise auf die Wirkung von Gabapentin auf die Ataxiesymptomatik gezeigt. Anhand der hier ausgewerteten Studie sollte daher betrachtet werden, ob sich dieser Effekt im Rahmen einer größeren Probandenzahl sowie unter einem verbesserten Studiendesign (placebokontrolliert und doppelblind) bestätigen lässt. Als Messinstrumente wurden hierfür der SARA-Score, ein klinischer Score zur Untersuchung der cerebellären Ataxie, der vierte Teil des UHDRS, der zur Beurteilung der Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens dient, sowie die Erhebung des CCFS, der sich aus den Ergebnissen des nine-hole-pegboard-Tests und des Clicktests zusammensetzt und somit die Feinmotorik beurteilt, verwendet. Während der Studienteilnahme erhielten die Probanden über insgesamt sieben Wochen verblindet entweder die Prüfmedikation Gabapentin oder ein Placebopräparat. Die Dosierung der Prüfmedikation lag dabei zwischen 600 und 1800 mg pro Tag und wurde individuell nebenwirkungsadaptiert angepasst.

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Bezogen auf die erhobenen demografischen Daten (Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) der Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Randomisierungsgruppen sowie den beiden Erkrankungsgruppen.

Auch der Schweregrad der ataktischen Symptome bei Studieneinschluss, ermittelt anhand des SARA-Scores, war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den genannten Gruppen. Ebenso zeigten sich die erhobenen CCFS-

Werte sowie die erreichte Punktzahl im UHDRS part IV bei Studieneinschluss nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Randomisierungs- und Krankheitsgruppen.

Die gesamte Dauer der Studie durchliefen insgesamt 58 Patienten. Es gab somit von den ursprünglich eingeschlossenen 72 Probanden 14 Dropouts. Es konnten die vollständigen Daten von 26 MS-Patienten und 32 Patienten mit degenerativen Ataxien in die Auswertung einfließen. Wie eingangs beschrieben, wurde statistisch ein Mindeststichprobenumfang von 33 Patienten pro Gruppe berechnet, um einen signifikanten Effekt sicher nachweisen zu können. Die auswertbare Stichprobe lag aufgrund der Dropouts somit unter der gewünschten Zahl. Vergleicht man die Patientenzahlen mit den beiden bisher durchgeführten Pilotstudien zur Anwendung der Prüfmedikation Gabapentin bei Ataxiepatienten (71, 72), war hier die Probandenanzahl jedoch deutlich geringer mit zehn (71) beziehungsweise elf (72) Patienten.

4.1.1 Primäre und sekundäre Zielparameter

Betrachtet man nun den primären Endpunkt der Studie, die Änderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 im Vergleich zwischen den Randomisierungsgruppen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Verum behandelten Patienten und diesen, die Placebo erhielten. Die aufgestellte Alternativhypothese muss daher verworfen werden und die Nullhypothese wird bestätigt. In der Placebogruppe stellte sich zumindest ein Trend zu einem niedrigeren SARA-Score bei Visite 3 im Vergleich zu Visite 1 dar ($p=0,063$). Dies ist am ehesten auf einen Placeboeffekt zurückzuführen. Zudem kann eine Pseudosignifikanz aufgrund der multiplen Testungen diskutiert werden.

Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte die Änderungen der erreichten Punktwerte im UHDRS part IV sowie die Ergebnisse des CCFS auf Signifikanz geprüft. Zwischen den Randomisierungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3.

Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde die Änderung des SARA-Scores sowie des CCFS zwischen Visite 1 und der Zwischensite 2 untersucht. Hier konnten mehr Patienten in die Auswertung einbezogen werden, als in den vorangegangenen Betrachtungen. Es zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied der erreichten Punktwertdifferenz zwischen den Randomisierungsgruppen. Betrachtet man die Placebogruppe einzeln, konnte ein signifikanter Unterschied der SARA-Werte zwischen Visite 1 und Visite 2 dargestellt werden ($p=0,041$). In der Verumgruppe fand sich keine Signifikanz. Am ehesten ist dies mit einem Placeboeffekt zu erklären oder, wie bereits weiter oben erwähnt, eine Pseudosignifikanz aufgrund der multiplen Testungen.

Die Ergebnisse der vorangegangenen beiden kleineren, nicht placebo-kontrollierten und unverblindeten Studien (71, 72), die einen Effekt von Gabapentin gezeigt hatten, konnten daher im Rahmen des in dieser Arbeit ausgewerteten Studiendesigns bei Betrachtung der primären und sekundären Zielp Parameter nicht bestätigt werden.

4.1.2 Explorative Auswertung

Da sich in den primären und sekundären Endpunkten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt hatten, wurde in einer explorativen Auswertung darüber hinaus genauer betrachtet, ob es womöglich einzelne Patientensubgruppen gibt, die von der Therapie profitieren. So wurde zunächst eine Auswertung getrennt nach den Erkrankungsgruppen durchgeführt. In den genannten zuvor erfolgten Studien wurden in ersterer nur Patienten mit einer cerebellären Ataxie bedingt durch eine degenerative cerebelläre Atrophie eingeschlossen (71) und in der zweiten ausschließlich Patienten mit einer spinocerebellären Ataxie Typ 6 (72). Im Gegensatz dazu wurden in der hier ausgewerteten Studie sowohl degenerative Ataxiepatienten (SCA und SAOA) als auch Patienten mit einer Ataxie im Rahmen einer MS-Erkrankung untersucht. Auch unterteilt in die unterschiedlichen Erkrankungsgruppen konnte die statistische Auswertung jedoch weder bei Betrachtung der Veränderung des SARA-Scores im Studienverlauf noch des vierten Teils des UHDRS oder des CCFS signifikante Änderungen innerhalb und zwischen den Randomisierungsgruppen aufzeigen. Lediglich in der Placebogruppe stellte sich ein Trend zu einer Abnahme des

SARA-Scores im Verlauf zwischen Visite 1 und Visite 3 dar ($p=0,058$). Wie bereits zuvor erwähnt, lässt dieses Ergebnis auf einen Placeboeffekt schließen.

Auch bei Betrachtung zweier SARA-Subscores, dem posture and gait score und dem limb kinetic score zeigte sich keine signifikante Änderung zwischen der ersten und dritten Visite und auch kein signifikanter Unterschied der Punktwertdifferenz zwischen den Randomisierungsgruppen.

Außerdem wurde eine mögliche Abhängigkeit der erhobenen Werte vom Geschlecht und Alter der Patienten untersucht. Die Korrelation zwischen dem Geschlecht und den SARA-, CCFS- und UHDRS IV-Werten bei Visite 1 und Visite 3 zeigte sich nicht signifikant. Auch die jeweilige Punktwertdifferenz zwischen den Visiten korrelierte nicht signifikant mit dem Geschlecht.

Bei Betrachtung des Alters stellte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zu den SARA-Werten von Visite 1 und Visite 3 dar, ebenso nicht zu den CCFS- und UHDRS-IV-Werten. Jedoch korrelierte die SARA-Wert-Änderung zwischen Visite 1 und Visite 3 gleichsinnig signifikant mit dem Geschlecht ($p=0,046$). Die Effektstärke nach Cohen zeigte anhand des Korrelationskoeffizienten von $r=0,261$ allerdings nur ein schwaches bis mittleres Ausmaß. Innerhalb der Randomisierungsgruppen stellte sich diese Korrelation nicht als signifikant dar.

Diskutiert wurde zudem eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Schweregrad der Erkrankung. Dieser wurde bestimmt durch den initial erhobenen SARA-Score. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad und der SARA-, CCFS- oder UHDRS-IV-Punktwertänderung im Studienverlauf. Auch eine explorative Unterteilung des Patientenkollektivs in schwerer und leichter betroffene Patienten konnte keine signifikanten Ergebnisse innerhalb und zwischen den Subgruppen darstellen. Es ist somit nicht von einem relevanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und der Wirkung der Prüfmedikation auszugehen.

Darüber hinaus wurde diskutiert, ob durch Nebenwirkungen eventuell ein positiver Effekt der Medikation überdeckt werden könnte. Anhalt dafür gaben zudem die einzelnen genannten Signifikanzen innerhalb der Placebogruppe. Da

sich in diesen Fällen nicht ebenfalls in der Verumgruppe relevante Auffälligkeiten zeigten, könnte angenommen werden, dass der Effekt durch Nebenwirkungen kaschiert wurde. Es gaben insgesamt 52,78% der Verumpatienten und 30,56% der Placebopatienten im Verlauf der Studie Nebenwirkungen an. Dabei waren häufig genannte Nebenwirkungen auch solche, die die Motorik beeinflussen, wie Schwindel, Gangunsicherheit oder eine Verschlechterung der Feinmotorik sowie Zunahme der Ataxie. Betrachtet wurde daher nur die Probandengruppe, die zum Zeitpunkt von Visite 3 keine Nebenwirkungen angegeben hatte. Eine signifikante Änderung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 in dieser Subgruppe bei den mit Verum behandelten Patienten zeigte sich jedoch nicht. Hingegen war eine signifikante Abnahme des SARA-Scores zwischen Beginn und Ende der Studienteilnahme in der Placebogruppe der Patienten ohne Angabe von Nebenwirkungen festzustellen ($p=0,034$). Dabei ist anzumerken, dass auch Patienten, die ein Placebo in klinischen Studien erhalten, häufig profitieren. So konnte gezeigt werden, dass bereits die Erwartungshaltung an die Einnahme einer Tablette sowie der Glaube, den Wirkstoff zu erhalten, zu einem Effekt führen. Zudem ist die Zuwendung, die die Patienten vom Arzt während der Studienteilnahme erhalten, mit einem positiven Outcome verbunden. Es konnte dargestellt werden, dass bei zunehmender Anzahl der Visiten während einer Studie und intensiverer Patienten-Arzt-Kommunikation ein größerer Placeboeffekt zu beobachten ist. Auch eine Form der klassischen Konditionierung wird diskutiert, was bedeutet, dass der wiederholte Kontext einer Behandlung (beispielsweise die Einnahmeart einer Tablette, welche einen aktiven Wirkstoff enthält) so intensiv mit der Wirkung verbunden ist, dass bereits das Vorhandensein dieses Kontextes ausreicht, um eine Wirkung zu erzielen, ohne dass auch wirklich ein aktiver Wirkstoff eingenommen wird (81).

In der Patientengruppe, welche das Verum einnahm und Nebenwirkungen zum Zeitpunkt von Visite 3 angegeben hatte, konnte eine signifikante Abnahme des SARA-Scores im Verlauf festgestellt werden ($p=0,008$). Dies lässt sich klinisch nicht sicher nachvollziehbar erklären; es ist aufgrund der sehr kleinen Stichprobengröße von nur acht Probanden statistisch keinesfalls tragfähig. In der Placebogruppe lag kein signifikanter Unterschied vor. Auch die

Punktwertänderung im Studienverlauf ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Randomisierungsgruppen in dieser Patientensubgruppe.

Es könnte diskutiert werden, ob diejenigen Patienten, die unter Nebenwirkungen litten, eine ausreichend hohe Dosis der Medikation einnahmen und somit auch einen besseren Effekt als die Patienten ohne Nebenwirkungen zeigten. Betrachtet man jedoch die mittlere eingenommene Dosis innerhalb der beiden Gruppen, zeigt sich, dass die Verumpatienten mit Nebenwirkungen sogar eher eine niedrigere Dosis (M=4,38 Kapseln/Tag, SD=1,408) einnahmen als diese ohne Angabe von Nebenwirkungen (M=5,09 Kapseln/Tag, SD=1,743). Eventuell könnte eine besondere Empfindlichkeit bestimmter Patienten für Gabapentin angenommen werden, beispielsweise aufgrund einer unterschiedlichen Metabolisierung des Medikamentes, welche zu unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen von Gabapentin führen könnte. Serumspiegel von Gabapentin wurden jedoch in der vorliegenden Studie nicht bestimmt, sodass dies nicht genauer betrachtet werden kann.

Des Weiteren erfolgte eine dosisabhängige Auswertung. Untersucht wurden nur Probanden, welche mindestens die durchschnittliche bei Visite 3 verabreichte Präparatmenge von fünf Kapseln pro Tag eingenommen hatten. Dies entsprach in der Medikamentengruppe einer Gabapentindosis von mindestens 1500 mg. In der Medikamentengruppe konnte jedoch keine signifikante Änderung des SARA-Scores in dieser Untergruppe dargestellt werden. Auch eine signifikante Korrelation zwischen der Dosis und dem Effekt (gemessen als Differenz des erreichten SARA-Scores zwischen Visite 3 und 1) zeigte sich nicht. Verglichen mit den Dosierungen in den beiden Pilotstudien (71, 72), in denen zwischen 900 mg und 1600 mg Gabapentin pro Tag verabreicht wurden, liegt die hier genannte durchschnittliche Dosis von 1500 mg im oberen Bereich. Von einem fehlenden Effekt aufgrund einer zu niedrigen Dosierung kann daher zunächst nicht ausgegangen werden. In der Studie von 2009 (72) wurde postuliert, dass die Wirkung der Medikation von der Gabapentinkonzentration im Blut abhängig sei, die bei den eingeschlossenen Patienten trotz vergleichbarer Dosis unterschiedlich hoch war. Diese wurde in der hier ausgewerteten Studie, wie bereits beschrieben, jedoch nicht bestimmt.

Eine Einteilung anhand der Dosierung erscheint in der Placebogruppe nicht inhaltlich sinnvoll. In einer Studie von 2018 (82), in der die Rolle der Dosierung von Placebos auf den Placeboeffekt untersucht wurde, konnte kein signifikanter Einfluss der Dosierung aufgezeigt werden. Daher wurde dies hier nicht weiter untersucht.

Orientierend an einer Studie zur Wirkung von Riluzol bei cerebellärer Ataxie (25) sowie zwei Studien zur Wirkungsweise von Fampridin auf die Gangstörung bei MS-Patienten (66, 67) wurde explorativ eine weitere Unterteilung des Patientenkollektivs vorgenommen, bei der eine Einteilung in Responder und non-Responder erfolgte. Als Responder wurden dabei Patienten definiert, die eine Besserung des SARA-Scores zwischen Visite 1 und Visite 3 von mindestens einem Punktwert aufwiesen. Ein signifikanter Effekt ließ sich jedoch weder in der Gruppe der Responder noch in der der non-Responder nachweisen. Auch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bei Betrachtung des primären Endpunktes.

4.2 Limitationen und methodische Einschränkungen

In der ausgewerteten Studie wurden verschiedene Krankheitsentitäten untersucht, die ein sehr weites, heterogenes Feld darstellen. So hat der Vergleich zwischen den degenerativen Ataxiepatienten sowie den MS-Patienten aufgrund des unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathomechanismus bei ähnlicher Symptomatik Limitationen.

Gabapentin wirkt wie im Einleitungsteil beschrieben über eine Blockade von neuronalen spannungsabhängigen Calciumkanälen und erhöht in der Folge die GABA-Konzentration (83). Diese P/Q Calciumkanäle sind stark in Purkinjellen exprimiert. Die spinocerebellären Ataxien vom Typ 1,2 und 6 sind vorrangig durch einen Verlust von Purkinjellen und damit einhergehendem Mangel von GABA im Cerebellum gekennzeichnet, was einen Anhalt gibt, dass bei diesen Krankheitsentitäten GABA-erge Substanzen Wirkung zeigen könnten (84). Hingegen handelt es sich bei der Multiplen Sklerose um eine Erkrankung, die nicht primär die GABA-erge Neurotransmission betrifft und bei der Demyelinisierungen im Bereich der weißen Substanz im Vordergrund stehen mit sekundären Schädigungen von Neuronen.

Die Symptome der cerebellären Ataxie wurden anhand von validierten funktionellen Skalen gemessen. Eine mögliche Schwäche des SARA-Scores sowie auch anderer Ataxieskalen ist, dass die Beschwerden bei sehr stark oder sehr schwach ausgeprägter Ataxie nicht erfasst werden können. Sind die Patienten zu stark betroffen, sind sie nicht mehr in der Lage, die geforderten Tests durchzuführen. Bei sehr leichter Ausprägung können die Patienten die Gang-, Stand- und Feinmotoriktests vielleicht noch soweit ausführen, dass sie die beste Punktzahl erreichen, sich eigentlich aber schon im Anfangsstadium einer Ataxie befinden. Die Abstufung im oberen und unteren Bereich der Skala ist daher zu unpräzise und könnte eventuell eine Ungenauigkeit des Gesamtergebnisses bedingen. Bei Einschluss in die hier ausgewertete Studie zeigte sich eine Spanne der erreichten Werte im SARA-Score von 1,5 bis 34,5 Punkten (siehe Tabelle 3), sodass weder die niedrigste Punktzahl (0 Punkte) noch die höchste erreichbare Punktzahl (40 Punkte) vergeben wurden. Die beschriebene Einschränkung scheint daher hier nicht relevant. Auch konnten in vorangegangenen Studien keine relevanten Boden- oder Deckeneffekte für den Gesamt-SARA-Score beobachtet werden (85-87). Lediglich für das Item „Sitzen“ scheinen Deckeneffekte zu bestehen (87).

Eine besondere Stärke der Studie ist, dass der Untersucherbias durch die nachträgliche erneute Auswertung und Abgleich des SARA-Scores durch einen erfahrenen Neurologen anhand der verblindeten Videodokumentation weitestgehend ausgeschlossen wurde. In einem aktuellen Review (87) wurde SARA als empfehlenswert für die Beurteilung des Schweregrades bei spinocerebellären Ataxien bewertet. Ausreichende Daten für die Anwendbarkeit auf die cerebellären Symptome bei MS-Patienten oder der SAOA fehlen bisher (87); wobei jedoch in einer Studie von 2017 (88) gezeigt werden konnte, dass die items Gang, Stand und Sitzen des SARA-Scores empfehlenswert für die Gleichgewichtsprüfung im Rahmen der cerebellären Ataxie bei MS-Patienten sind.

Es ist zudem anzumerken, dass bei Einschluss der Patienten zwar die aktuelle neurologische Medikation erfragt wurde, nicht jedoch die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen. Diese wird jedoch laut der Leitlinie als

wirksame therapeutische Option empfohlen (3) und könnten somit eine Besserung der Symptomatik bewirken und damit den medikamentösen Therapieeffekt von Gabapentin überlagern. Auch wurde eine eventuelle sensible Ataxie nicht erfragt oder in einer neurologischen Eingangsuntersuchung geprüft. Hier könnte jedoch die Anwendung von Gabapentin zu einer Reduktion der Schmerzen und Parästhesien und somit einem verbesserten Gangbild führen, sodass, falls dieses Erkrankungsbild parallel zu der erfassten Grunderkrankung vorläge, ein Effekt nicht unbedingt auf den Einfluss der Medikation auf die cerebelläre Ataxie zurückzuführen wäre.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass bei der Prüfmedikation Gabapentin auch eine Ataxie als Nebenwirkung auftreten kann (75), was somit einen gegenteiligen Effekt zu dem vermuteten Nutzen bedingen würde. Eine Zunahme der Ataxie gaben dabei zum Zeitpunkt von Visite 2 8,33% der Verumpatienten an und zu Visite 3 5,56% der Verumpatienten. In der Placebogruppe wurde von keinem Probanden eine Ataxiezunahme als Nebenwirkung angegeben (siehe Tabelle 6).

Wie bereits erwähnt, wurde zudem während der Studiendauer keine Serumkonzentration von Gabapentin bei den Probanden bestimmt, welche eventuell einen Anhalt liefern könnte, ob eine bessere Wirksamkeit des Medikamentes bei bestimmten Patienten, die einen höheren Spiegel im Blut erreichen, erzielt wird.

4.3 Ausblick

Insgesamt konnte in der ausgewerteten Studie der vermutete Effekt von Gabapentin in einer täglichen Dosierung von 600 bis 1800 mg auf die Symptome der cerebellären Ataxie im Rahmen von degenerativen und inflammatorischen Erkrankungen des Kleinhirns nicht bestätigt werden. Die positiven Effekte, die in der off-label Anwendung von Gabapentin bei cerebellären Ataxien in der Ataxie-Ambulanz der Charité Campus Mitte beobachtet werden konnten sowie die Ergebnisse der zwei Pilotstudien (71, 72), die den Impuls für eine größer angelegte Studie gegeben hatten, konnten somit nicht reproduziert werden. Aufgrund des deutlich besseren

Studiendesigns der vorliegenden Studie mit einer größeren Stichprobengröße sowie einer doppelten Verblindung während der Studiendauer und ein placebokontrollierter Studienansatz lassen sich die dargestellten Ergebnisse als höher wertiger einordnen als die vorangegangenen und liefern somit einen wertvollen Beitrag zu klinischen Therapieentscheidungen.

Überlegenswert wäre ein erneuter Studienansatz mit einem längeren Beobachtungszeitraum unter der Annahme, wie zuvor beschrieben, dass zunächst eine Verschlechterung der Symptomatik durch die Nebenwirkungen der Prüfmedikation auftritt, die dann eventuelle positive Effekte überdecken könnte. Bei einem längeren Beobachtungszeitraum könnten sich die Nebenwirkungen relativieren und ein vermuteter positiver Effekt wäre messbar. Auch wäre eine größere Studienpopulation anzustreben, da in der hier genannten Studie aufgrund des Designs eine Subgruppenanalyse nicht mit ausreichender Power möglich war und diese zudem durch Dropouts erschwert wurde. Dies ist jedoch bei insgesamt seltenen Erkrankungen, wie den spinocerebellären Ataxien und der SAOA, herausfordernd.

Erneute Studien zu der Wirksamkeit von Gabapentin auf die Symptome der cerebellären Ataxie erfolgten seit den genannten vorausgegangenen von 2004 und 2009 sowie der hier vorliegenden nicht. Insgesamt gab es in den letzten Jahren keine wegweisenden Studienergebnisse in der medikamentösen Therapie der cerebellären Ataxie, die sich in den Empfehlungen der Leitlinie widerspiegelt hätten (3, 24). Zudem sind die im Ataxiebereich häufig noch Beachtung findenden kleineren und unverblindeten Studien besonders kritisch zu betrachten, da sich auch in der hier ausgewerteten Studie Placeboeffekte zeigten trotz intensiver Maßnahmen, die gegen Bias unternommen wurden (vorrangig eine videobasierte Auswertung der durchgeführten Tests ohne Wissen der Reihenfolge oder Nebenwirkungen sowie der Randomisierungsgruppe). Für eine sichere Aussage müssten diese Studien daher durch doppelblinde Studien ersetzt werden.

Aktuelle Untersuchungen analysieren nun zunehmend, aufgrund des immer besseren Verständnisses der genetischen Grundlagen der degenerativen Ataxien, therapeutische Ansätze von Gentherapien für die jeweiligen Erkrankungen. Da es sich hierbei jedoch um krankheitsspezifische Therapien handeln wird, deren Entwicklung für manche Ataxieformen sicherlich noch eine

lange Zeit in Anspruch nehmen wird, ist die Suche nach einer symptomatischen medikamentösen Ataxietherapie dennoch weiterhin relevant (24). Zudem werden derzeit Hirnstimulationsverfahren als Therapieoption experimentell untersucht (69).

5. Literaturverzeichnis

1. Bähr M, Frotscher M. Neurologisch-topische Diagnostik. 10. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
2. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett*. 2019;688:62-75.
3. Klockgether T. Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2018 [accessed on 2020, July 23]. Available from: www.dgn.org/leitlinien/11-030-031-ataxien-des-erwachsenenalters-2018/.
4. Amtage F, Bär M, Bengel G, Bogdan C, Braune S, Bricht J, Feuerstein TJ, Galldiks N, Gaul C, Grosu A-L, Heimbach B, Heinen F, Hellwig S, Herrlinger U, Hetzel A, Hornyak M, Hummel S, Huzly D, Kimmig H, Kofler M, Kottlors M, Lücking CB, Maier EM, Meckel S. *Neurologie compact*. 7. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017.
5. van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, Maat-Kievit JA, Dooijes D, Notermans NC, Lindhout D, Knoers NV, Kremer HP. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*. 2002;58(5):702-8.
6. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine JHUB. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®, [Internet]. 2021, February 12 [accessed on 2021, February 15]. Available from: <https://omim.org/>.
7. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 2019;266(2):533-44.
8. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):590-605.
9. Berlit P. *Klinische Neurologie*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
10. Schols L, Kruger R, Amoiridis G, Przuntek H, Eppelen JT, Riess O. Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):67-73.
11. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie*. 13. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
12. Klockgether T. Ataxias. Diagnostic procedure and treatment. *Nervenarzt*. 2005;76(10):1275-83.
13. Klockgether T. Ataxias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S391-4.
14. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6.
15. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol*. 2007;254(10):1384-9.
16. Giordano I, Harmuth F, Jacobi H, Paap B, Vielhaber S, Machts J, Schöls L, Synofzik M, Sturm M, Tallaksen C, Wedding IM, Boesch S, Eigentler A, van de Warrenburg B, van Gaalen J, Kamm C, Dudesek A, Kang JS, Timmann D, Silvestri G, Masciullo M, Klopstock T, Neuhofer C, Ganos C, Filla A, Bauer P, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. *Neurology*. 2017;89(10):1043-9.
17. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):94-104.

18. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovicova J, Tariq H, Yau WY, Humphrey J, Jaunmuktane Z, Sivakumar P, Polke J, Ilyas M, Tribollet E, Tomaselli PJ, Devigili G, Callegari I, Versino M, Salpietro V, Efthymiou S, Kaski D, Wood NW, Andrade NS, Buglo E, Rebelo A, Rossor AM, Bronstein A, Fratta P, Marques WJ, Züchner S, Reilly MM, Houlden H. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet.* 2019;51(4):649-58.
19. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):386-91.
20. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169-80.
21. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018;391(10130):1622-36.
22. Schmidt RM, Hoffmann F, Faiss JH, Köhler W. Multiple Sklerose. 6. Auflage ed. München: Elsevier; 2015.
23. Hemmer D. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen, S2k-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2020 [accessed on 2021, March 10]. Available from: <https://dgn.org/neuronews/neuronews/konsultationsfassung-der-s2k-leitlinie-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose/>.
24. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, Ashizawa T, Subramony SH, Schmähmann JD, Figueroa KP, Mizusawa H, Schöls L, Shaw JD, Dubinsky RM, Armstrong MJ, Gronseth GS, Sullivan KL. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90(10):464-71.
25. Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology.* 2010;74(10):839-45.
26. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):985-91.
27. Trouillas P, Xie J, Getenet JC, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Riche G, Derex L. Effect of buspirone, a serotonergic 5-HT-1A agonist in cerebellar ataxia: a pilot study. Preliminary communication. *Rev Neurol (Paris).* 1995;151(12):708-13.
28. Lou JS, Goldfarb L, McShane L, Gatev P, Hallett M. Use of buspirone for treatment of cerebellar ataxia. An open-label study. *Arch Neurol.* 1995;52(10):982-8.
29. Trouillas P, Xie J, Adeleine P. Treatment of cerebellar ataxia with buspirone: a double-blind study. *Lancet.* 1996;348(9029):759.
30. Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci.* 2007;260(1-2):143-6.
31. Trouillas P, Garde A, Robert JM, Adeleine P. Regression of human cerebellar ataxia under long term administration of 5-hydroxytryptophan. *C R Seances Acad Sci III.* 1981;292(1):119-22.
32. Trouillas P, Garde A, Robert JM, Renaud B, Adeleine P, Bard J, Brudon F. Regression of the cerebellar syndrome under long-term administration of 5-HTP or the combination of 5-HTP and benserazide. 26 cases quantified and treated using computer methods. *Rev Neurol (Paris).* 1982;138(5):415-35.

33. Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan. A double-blind study with quantified data processing. *Arch Neurol*. 1988;45(11):1217-22.
34. Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, Rascol A, Augustin P, Barroche G, Clanet M, Degos CF, Desnuelle C, Dumas R, et al. Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. Results of a double-blind drug-placebo cooperative study. *Arch Neurol*. 1995;52(5):456-60.
35. Wessel K, Hermsdorfer J, Deger K, Herzog T, Huss GP, Kompf D, Mai N, Schimrigk K, Wittkamper A, Ziegler W. Double-blind crossover study with levorotatory form of hydroxytryptophan in patients with degenerative cerebellar diseases. *Arch Neurol*. 1995;52(5):451-5.
36. Ogawa M, Shigeto H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, Kawai M. D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2003;210(1-2):53-6.
37. Mori M, Adachi Y, Mori N, Kurihara S, Kashiwaya Y, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K. Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):149-52.
38. Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Takei A, Tashiro K. Clinical trial of acetazolamide in SCA6, with assessment using the Ataxia Rating Scale and body stabilometry. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(1):44-7.
39. Botez MI, Young SN, Botez T, Pedraza OL. Treatment of heredo-degenerative ataxias with amantadine hydrochloride. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(3):307-11.
40. Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in heredodegenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(3):259-64.
41. Kark RA, Blass JP, Spence MA. Physostigmine in familial ataxias. *Neurology*. 1977;27(1):70-2.
42. Kark RA, Budelli MM, Wachsner R. Double-blind, triple-crossover trial of low doses of oral physostigmine in inherited ataxias. *Neurology*. 1981;31(3):288-92.
43. Revuelta GJ, Wilmot GR. Therapeutic interventions in the primary hereditary ataxias. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(4):257-73.
44. Trujillo-Martin MM, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, Carrillo-Fumero R. Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord*. 2009;24(8):1111-24.
45. Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*. 2009;73(22):1823-30.
46. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M. Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(5):515-22.
47. Coarelli G, Brice A, Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F1000Res*. 2018;7.
48. Toosy A, Ciccarella O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:513-62.
49. Sechi G, Agnetti V, Sulas FM, Sau G, Corda D, Pitzolu MG, Rosati G. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(6):1023-7.
50. Koller WC. Pharmacologic trials in the treatment of cerebellar tremor. *Arch Neurol*. 1984;41(3):280-1.

51. Hallett M, Lindsey JW, Adelstein BD, Riley PO. Controlled trial of isoniazid therapy for severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis. *Neurology*. 1985;35(9):1374-7.
52. Bozek CB, Kastrukoff LF, Wright JM, Perry TL, Larsen TA. A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1987;234(1):36-9.
53. Duquette P, Pleines J, du Souich P. Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial. *Neurology*. 1985;35(12):1772-5.
54. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*. 2002;58(9):1404-7.
55. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
56. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*. 2004;10(4):434-41.
57. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(7):1105-9.
58. Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, Striano S. Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study. *J Neurol*. 2006;253(6):762-6.
59. Feys P, D'Hooghe M B, Nagels G, Helsen WF. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(3):371-8.
60. Sechi GP, Zuddas M, Piredda M, Agnetti V, Sau G, Piras ML, Tanca S, Rosati G. Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine: a controlled trial with long-term follow-up. *Neurology*. 1989;39(8):1113-5.
61. Rice GP, Lesaux J, Vandervoort P, Macewan L, Ebers GC. Ondansetron, a 5-HT₃ antagonist, improves cerebellar tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(3):282-4.
62. Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A, Heesen C. Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients--an open-label pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(5):308-11.
63. Bier JC, Dethy S, Hildebrand J, Jacquy J, Manto M, Martin JJ, Seeldrayers P. Effects of the oral form of ondansetron on cerebellar dysfunction. A multi-center double-blind study. *J Neurol*. 2003;250(6):693-7.
64. Monaca-Charley C, Stojkovic T, Duhamel A, De Seze J, Ferriby D, Vermersch P. Double-blind crossover study with dolasetron mesilate, a 5-HT₃ receptor antagonist in cerebellar syndrome secondary to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2003;250(10):1190-4.
65. Naderi F, Javadi SA, Motamedi M, Sahraian MA. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(5):224-6.
66. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
67. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494-502.

68. Valet M, Quoilin M, Lejeune T, Stoquart G, Van Pesch V, El Sankari S, Detrembleur C, Warlop T. Effects of Fampridine in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2019;33(11):1087-99.
69. Brandmeir NJ, Murray A, Cheyuo C, Ferrari C, Rezai AR. Deep Brain Stimulation for Multiple Sclerosis Tremor: A Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2019.
70. Hassan A, Ahlskog JE, Rodriguez M, Matsumoto JY. Surgical therapy for multiple sclerosis tremor: a 12-year follow-up study. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):764-8.
71. Gazulla J, Errea JM, Benavente I, Tordesillas CJ. Treatment of ataxia in cortical cerebellar atrophy with the GABAergic drug gabapentin. A preliminary study. *Eur Neurol*. 2004;52(1):7-11.
72. Nakamura K, Yoshida K, Miyazaki D, Morita H, Ikeda S. Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): clinical pilot trial with gabapentin. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):107-11.
73. Estler C, Schmidt H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2007.
74. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Pulheim: Dr. med. Thomas Karow; 2013.
75. Fachinformation Gabapentin.
76. Weyer A, Abele M, Schmitz-Hübsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D, Klockgether T. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1633-7.
77. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Meleghe B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006;66(11):1717-20.
78. Group HS. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord*. 1996;11(2):136-42.
79. du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, Guyant-Marechal L, Forlani S, Jauffret C, Vandenberghe N, N'Guyen K, Le Ber I, Devos D, Vincitorio CM, Manto MU, Tison F, Hannequin D, Ruberg M, Brice A, Dürr A. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1352-61.
80. Lawerman TF, Brandsma R, Verbeek RJ, van der Hoeven JH, Lunsing RJ, Kremer HPH, Sival DA. Construct Validity and Reliability of the SARA Gait and Posture Sub-scale in Early Onset Ataxia. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017;11(605).
81. Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the Placebo Effect in Drug Trials. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;260:399-431.
82. El Brihi J, Horne R, Faasse K. Prescribing Placebos: An Experimental Examination of the Role of Dose, Expectancies, and Adherence in Open-Label Placebo Effects. *Annals of Behavioral Medicine*. 2018;53(1):16-28.
83. Gazulla J, Tintoré M. The P/Q-type voltage-dependent calcium channel: a therapeutic target in spinocerebellar ataxia type 6. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(5):356-63.
84. Gazulla J, Ruiz-Gazulla C, Tintore M. GABAergic Pharmacotherapy in the Treatment of Motor Disorders of the Central Nervous System. *Curr Pharm Des*. 2015;21(34):4989-95.
85. Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BPC, Baliko L, Meleghe B, Depondt C,

- Schulz J, du Montcel ST, Klockgether T. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*. 2010;74(8):678-84.
86. Bürk K, Sival DA. Scales for the clinical evaluation of cerebellar disorders. *Handb Clin Neurol*. 2018;154:329-39.
87. Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, Rodríguez-Blázquez C, Zesiewicz T, Saute JAM, Durr A, Nishizawa M, Martinez-Martin P, Stebbins GT, Schrag A, Skorvanek M, Committee amotMRSR. Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*. 2020;n/a(n/a).
88. Winzer S, Smith CM, Hale LA, Claydon LS, Whitney SL, Klatt B, Mottershead J, Zaydan I, Heyman R. Psychometric Properties of a Core Set of Measures of Balance for People With Cerebellar Ataxia Secondary to Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(2):270-6.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Wunsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Effekt von Gabapentin auf cerebelläre Ataxie bei degenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen gemessen anhand funktioneller Skalen / The effect of gabapentin on the symptoms of cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-diseases measured with functional scales“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Friedemann Paul, sowie meiner Betreuerin, Frau Dr. Sarah Doss, für ihre Unterstützung.

Ich danke auch Linda Burmeister für die langandauernde Zusammenarbeit und die gegenseitige Motivation, diese Arbeit fertigzustellen. Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. Miriam Langeloh, die mir immer mit hilfreichen, fundierten Ratschlägen und Unterstützung zur Seite stand.

Mein herzlicher Dank gilt meiner Familie und insbesondere meinem Mann für die ausdauernde emotionale Unterstützung, ohne die diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre.