

Aus dem Forschungszentrum
NeuroCure Clinical Research Center (NCRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation einer Affektion des visuellen Systems bei der
Spinozerebellären Ataxie Typ 14

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Thomas Ihl
aus Merzig

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Ihl T, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Endres M, Klockgether T, Schroeter J, Brandt AU, Paul F, Minnerop M, Doss S, Schmitz-Hübsch T, Zimmermann HG. Investigation of Visual System Involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14. Cerebellum Lond Engl. August 2020;19(4): Seiten 469–82.

Berlin, den 15.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Abbildungsverzeichnis.....	6
2. Tabellenverzeichnis.....	7
3. Abkürzungsverzeichnis	8
4. Abstract.....	11
4.1 Deutsche Fassung	11
4.2 Englische Fassung.....	13
5. Einleitung	15
5.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der spinozerebellären Ataxien.....	15
5.1.1 Definition der Ataxie, der zerebellären Ataxie und der spinozerebellären Ataxie	15
5.1.2 Entwicklung einer Klassifikation der spinozerebellären Ataxien und Einordnung der Spinozerebellären Ataxie Typ 14	15
5.1.3 Epidemiologie der Spinozerebellären Ataxien und der Spinozerebellären Ataxie Typ 14.....	18
5.2 Aufbau und Funktion der PKC γ sowie Pathomechanismus der Spinozerebellären Ataxie Typ 14	19
5.2.1 Der molekulare Aufbau, Aktivierungsmechanismus, Vorkommen innerhalb der Zelle und physiologische Funktionen der PKC γ	19
5.2.2 Varianten im PRKCG Gen: Beurteilung der Pathogenität.....	21
5.3 Vorkommen der PKC γ im Körper und in der Sehbahn	23
5.3.1 Verteilung der PKC γ innerhalb des Körpers	23
5.3.2 Anatomischer Aufbau der Sehbahn und der Retina	24
5.3.3 Vorkommen und Funktion der PKC γ in der Sehbahn	26
5.4 Die Bedeutung des Kleinhirns für die Okulomotorik, die Sehkraft und die visuelle Wahrnehmung.....	27
5.5 Klinische Merkmale der spinozerebellären Ataxien und der Spinozerebellären Ataxie Typ 14	29
5.5.1 Klinische und paraklinische Befunde, Therapie und Prognose der Spinozerebellären Ataxie Typ 14	29
5.5.2 Diagnostik und Differentialdiagnostik der Spinozerebellären Ataxie Typ 14	33

5.6 Instrumente zur Evaluation einer Affektion der Sehbahn bei neurologischen, insbesondere ataktischen Krankheitsbildern	35
5.6.1 Der National Eye Institute – Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) und die neuro-ophthalmologische Ergänzung (NOS) in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen.....	36
5.6.2 Sehschärfe und Kontrastsehen in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen	37
5.6.3 Die Perimetrie in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen	39
5.6.4 Die optische Kohärenztomographie (OCT) in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen.....	40
5.7 Beteiligung der Sehbahn im Rahmen der Spinozerebellären Ataxie Typ 14 – bisheriger Stand der Forschung	42
5.8 Aufgabenstellung	43
6. Methoden	44
6.1 Ethik.....	44
6.2 Teilnehmer	44
6.3 Neurologische und ophthalmologische Befragung und Untersuchung	46
6.3.1 Erhebung anamnestischer und klinischer Daten	46
6.3.2 Ataxie-Parameter: Krankheitsdauer, SARA-Score, INAS-Score.....	46
6.4 Fragebögen zur Erfassung der Visus-assozierten Lebensqualität	48
6.4.1 Der National Eye Institute – Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ).....	48
6.4.2. Die neuro-ophthalmologische Ergänzung (NOS)	49
6.5 Monokuläre und binokuläre Testung der Sehleistung	50
6.6 Gesichtsfeld-Bestimmung.....	54
6.7 Die optische Kohärenztomographie und das Scanning Laser Ophthalmoskop	59
6.8 Statistische Auswertung	64
7. Ergebnisse	66
7.1 Demographische Daten, Kohortenübersicht	66
7.2 Ataxie-Parameter in der SCA 14 Kohorte	71
7.3 Ergebnisse der Fragebögen NEI-VFQ und NOS	71
7.4 Ergebnisse der Sehschärfe-Testung und der Kontrastsensibilität.....	74
7.5 Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung	75
7.6 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie und der Fundusübersicht (SLO)77	
7.7 Korrelationsanalyse.....	80

7.8	Beschreibung der Patienten, die von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten.	83
8.	Diskussion.....	85
8.1	Kernaussagen der aktuellen Studie, Einordnung in die bisherige Studiendatenlage und Hypothesengenerierung	85
8.2	Auffälligkeiten in der retinalen Bildgebung mit OCT und SLO	95
8.2.1	Auffälligkeiten in der retinalen Bildgebung mit OCT und SLO in der statistisch ausgewerteten SCA 14 Kohorte	95
8.2.2	Binokuläre Pigmentepitheliopathie unklarer Genese bei einem Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz in der katalytischen Domäne	97
8.3	Stärken und weitere Limitationen der aktuellen Studie	98
8.3.1	Stärken und weitere Limitationen der aktuellen Studie	98
8.3.2	Diagnosestellung der Spinozerebellären Ataxie Typ 14, Umgang mit Varianten unklarer Signifikanz	99
8.3.3	Andere okuläre Erkrankungen als Confounder.....	101
8.3.4	Stärken und Schwächen der einzelnen Untersuchungsmethoden.....	102
8.3.4.1	Stärken und Schwächen der Fragebögen zur Sehkraft-bezogenen Lebensqualität, NEI-VFQ und NOS	102
8.3.4.2	Stärken und Schwächen in der Testung der Sehfunktion	103
8.3.4.3	Stärken und Schwächen der statischen Perimetrie	105
8.3.4.4	Stärken und Schwächen der OCT Untersuchung.....	106
8.4	Schlussfolgerungen aus der aktuellen Studie für pathophysiologische und klinische Überlegungen bei Patienten mit Spinozerebellärer Ataxie Typ 14	107
9.	Zusammenfassung.....	110
10.	Literaturverzeichnis	111
11.	Eidesstattliche Versicherung	136
12.	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation.....	137
13.	Lebenslauf.....	138
14.	Publikationsliste.....	140
15.	Danksagung	141

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart mit Übersicht über den Ein- und Ausschluss	45
Abbildung 2: ETDRS Chart 1.....	52
Abbildung 3: Der Functional Acuity Contrast Test (F.A.C.T.).....	53
Abbildung 4: Ausgabe des Humphrey Field Analyzer	57
Abbildung 5: Übersicht über die untersuchten Parameter im peripapillären Ringscan.....	61
Abbildung 6: Übersicht über die untersuchten Parameter im Makula-Scan	63
Abbildung 7: Übersicht über genetische Varianten	69
Abbildung 8: Gruppenvergleich der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität (Subskalen des NEI-VFQ).....	72
Abbildung 9: Gruppenvergleich der Kontrastempfindlichkeit in Abhängigkeit von der Ortsfrequenz	75
Abbildung 10: SLO-Auffälligkeiten – ausgeprägte Tortuositas	78
Abbildung 11: SLO-Auffälligkeiten – kalzifizierende Exsudate und Drusen.....	79
Abbildung 12: Korrelationen zwischen Ataxieschwere und Lebensqualitätsergebnissen in der SCA 14 Kohorte	80
Abbildung 13: Explorative Analyse zwischen Ataxie- und OCT-Parametern.....	82
Abbildung 14: Epitheliopathie unklarer Ätiologie bei Patient 14	84

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie der SCA 14	19
Tabelle 2: Demographische Angaben.....	68
Tabelle 3: Einzelübersicht mit Angabe der genetischen Varianten, der Wahrscheinlichkeit der Pathogenität, Ataxieschwere, der Krankheitsdauer in Jahren und ophthalmologischer Kernbefunde	69
Tabelle 4: Ataxieparameter: Erkrankungsdauer, -schwere und Begleitsymptome in der SCA 14 Kohorte	71
Tabelle 5: Übersicht über die Ergebnisse der neuroophthalmologischen Ergänzung (NOS) sowie die Summenscores der NOS und des NEI-VFQ	73
Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse der Sehtests	74
Tabelle 7: Übersicht über die Ergebnisse der Perimetrie	76
Tabelle 8: Übersicht über die OCT-Ergebnisse.....	77

3. Abkürzungsverzeichnis

3. Abkürzungsverzeichnis

ACMG – American College of Medical Genetics

ADCA – autosomal dominant vererbte zerebelläre Ataxien

AMD – altersbedingte Makuladegeneration

ASTA – Adaptive Staircase Thresholding Algorithm

CAG – Trinukleotid Cytosin-Adenin-Guanin, welches für Glutamin kodiert und bei sogenannten Polyglutamin-Erkrankungen mit erhöhten Repeatlängen vorliegt

CCAS – zerebelläres kognitiv-afferentes Syndrom

cMRT – zerebrales MRT (Magnetresonanztomographie)

DRPLA – dentato-rubro-pallido-lytische Atrophie

dB – Dezibel

EEG – Elektroenzephalogramm

ERG – Elektroretinogramm

F.A.C.T. – Functional Acuity Contrast Test

GCC – Ganglienzellkomplex, zusammengesetzter Score aus mRNFL + GCL + IPL

GCIPL – Score aus Ganglienzell- und innerer plexiformer Schicht

GCL – Ganglienzellschicht

GEE – Verallgemeinerte Schätzgleichungen

GHT – Glaukom Halbfesttest

GK – Gesunde Kontrollen

HCVA – High Contrast Visual Acuity

HEP – Heidelberg Edge Perimeter

HFA – Humphrey Field Analyzer

3. Abkürzungsverzeichnis

INAS – Inventory of Non-Ataxia Signs

INL – Innere Körnerschicht

IPL – Innere plexiforme Schicht

LCVA – Low Contrast Visual Acuity

LTP – Long-term Potentiation

logMAR – Logarithm of the minimal angle of resolution

mRNFL – RNFL-Schichtdicke nach Schichtsegmentation des Makula-Scans

MS – Multiple Sklerose

MSA – Multisystematrophie

MWU – U-Test nach Mann-Whitney

NEI-VFQ – National Eye Institute Visual Function Questionnaire

N/T-Ratio – Verhältnis aus nasaler zu temporaler RNFL-Schichtdicken im Ring-Scan

NMO – Neuromyelitis optica

NOS – Neuro-Ophthalmologische Ergänzung

OCT – Optische Kohärenztomographie

OD – Oculo dexter (rechtes Auge)

OHTS – Ocular Hypertension Treatment Study

ONH – Sehnervenkopf

ONL – äußere Körnerschicht

OPL – äußere plexiforme Schicht

ORL – äußere Netzhautschichten, zusammengesetzt aus äußerer plexiformer Schicht, äußerer Körnerschicht, Photorezeptorschicht und Pigmentepithelschicht

OS – Oculo sinister (linkes Auge)

pRNFL – Peripapilläre RNFL

3. Abkürzungsverzeichnis

PRKCG – Protein kinase C gamma (Gen)

PKC γ – Protein kinase C gamma (Protein)

RNFL – Nervenfaserschicht der Netzhaut

RNFL-I – unterer Sektor der RNFL

RNFL-N – nasaler Sektor der RNFL

RNFL-PMB – papillo-makuläres Bündel der RNFL

RNFL-S – oberer Sektor der RNFL

RNFL-T – temporaler Sektor der RNFL

SARA-Score – Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SCA – Spinozerebelläre Ataxie (die Nummer gibt die spezifische Untergruppe an)

SD-OCT – Spectral Domain Optische Kohärenztomographie

SITA – Swedish interactive thresholding algorithm

SLO – Scanning Laser Ophthalmoskop

TD-OCT – Time Domain Optische Kohärenztomographie

TMV – Dicke der gesamten Netzhaut im Makula-Scan

VEPs – Visuell evozierte Potentiale

VRQoL – Sehkraft-bezogene Lebensqualität

VUS – (genetische) Variante unklarer Signifikanz

4. Abstract

4.1 Deutsche Fassung

Hintergrund: Die Spinozerebelläre Ataxie Typ 14 (SCA 14) ist eine autosomal-dominant vererbte, neurodegenerative Erkrankung, der konventionelle Mutationen im Proteinkinase C γ Gen (PRKCG) zu Grunde liegen. Die Proteinkinase C γ (PKC γ) ist ein hochspezialisiertes und komplex reguliertes Enzym, das nahezu ausschließlich im ZNS und im Auge exprimiert wird. Klinisch ist die SCA 14 durch einen langsam progredienten und milden Verlauf charakterisiert. Sehstörungen sind bei einigen hereditären Ataxien beschrieben und Fallberichte fanden auch visuelle Einschränkungen und retinale Auffälligkeiten bei SCA 14 Patienten. Das Ziel der aktuellen Untersuchung war die Beteiligung des visuellen Systems bei Patienten mit SCA 14 in den Bereichen Sehkraft-assoziierte Lebensqualität, Sehfunktion, Gesichtsfeld und retinaler Morphologie zu evaluieren.

Methoden: Aus einer multizentrischen Beobachtungsstudie zur SCA 14 wurden 12 Patienten mit wahrscheinlich pathogener PRKCG-Variante und 14 gesunde Kontrollen (GK) zur statistischen Analyse eingeschlossen. Wir erhoben eine strukturierte Anamnese bezüglich ophthalmologischer Vorerkrankungen. Es wurden die Erkrankungsschwere durch den Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) und den Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS) Score sowie die Erkrankungsdauer erfasst. Alle SCA 14 Patienten wurden auf das Vorliegen von Störungen der Okulomotorik untersucht. Die Sehkraft-bezogene Lebensqualität wurde mit dem „National Eye Institute Visual Function Questionnaire“ (NEI-VFQ) und der neuro-ophthalmologischen Ergänzung (NOS) erfasst. Der Visus wurde monokulär und binokulär anhand der ETDRS-Tafeln bestimmt, während das Kontrastsehen binokulär mit dem F.A.C.T. Test bestimmt wurde. Die Gesichtsfelder

4. Abstract

wurden durch eine statischen Schwellenwert-Perimetrie untersucht. Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) mit integriertem Scanning Laser Ophthalmoskop wurde auf strukturelle Veränderungen in der Retina geprüft. Innerhalb der SCA 14 Kohorte wurde nach Korrelationen zur Erkrankungsschwere und -dauer gesucht.

Ergebnisse: SCA 14 Patienten bewerteten ihre Sehkraft-bezogene Lebensqualität insbesondere in den Kategorien Fernsicht und peripheres Sehen signifikant schlechter als GK. Zudem waren der binokuläre Visus und die Kontrastsensitivität bei SCA 14 Patienten schlechter. Es fand sich weder eine Okulomotorikstörung noch eine OCT-morphologische Veränderung, die diese Gruppenunterschiede hinreichend erklären konnten. Die Summenscores der NEI-VFQ- und NOS-Fragebögen korrelierten mit der Erkrankungsschwere.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Arbeit ein Patient mit einer genetischen Variante in der katalytischen Domäne des PRKCG Gens beschrieben. Bei diesem fand sich eine klinisch stumme Pigmentepitheliopathie unklarer Ätiologie.

Diskussion: Aufgrund der fehlenden morphologischen Veränderungen in der OCT bleibt die Ursache der verminderten Sehkraft-bezogenen Lebensqualität und die reduzierten binokulären Visustests in der SCA 14 Kohorte unklar. Kognitive Funktionseinbußen, ultrastrukturelle Veränderungen im Bereich der Sehbahn, die der OCT-Untersuchung entgehen oder Störungen der visuellen Wahrnehmung sind als Ursache dieser Befunde zu diskutieren.

4.2 Englische Fassung

Background: Spinocerebellar Ataxia Type 14 (SCA 14) is an autosomal-dominantly inherited, neurodegenerative disease caused by conventional mutations in the protein kinase C γ gene (PRKCG). Protein kinase C γ (PKC γ) is a complexly regulated enzyme, which is almost exclusively expressed in the CNS and the eye. Clinically, SCA 14 shows a slowly progressive and mild course of disease. Visual disturbances have been described in some hereditary ataxias and case reports suggested retinal pathology and visual disturbance in SCA 14 patients. The objective of the present work was to evaluate an affection of the visual system in SCA 14 patients by assessing vision-related quality of life, visual function, visual fields and retinal morphology.

Methods: We recruited 12 patients with likely pathogen PRKCG variants and 14 matched controls of a multicentre observational trial for statistical evaluation. We enquired a structured history for visual symptoms. Measurements of the SCA 14 group were analysed for their association with clinical parameters (ataxia rating and disease duration). We assessed disease severity using the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and the Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS) score and disease duration. All SCA 14 patients were clinically examined regarding eye movement disorders. Vision-related quality of life was obtained with the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) including the Neuro-Ophthalmic Supplement (NOS).

Participants underwent testing of monocular and binocular visual acuity using ETDRS charts, while contrast sensitivity was tested binocularly using F.A.C.T. charts. Visual fields were examined using static threshold perimetry. By the use of optical coherence tomography (OCT), we checked for morphological anomalies in the retina.

4. Abstract

Results: In the NEI-VFQ, SCA 14 patients rated their vision-related quality of life significantly worse than controls, especially regarding distance and peripheral vision. Moreover, SCA 14 had lower binocular visual acuity and contrast sensitivity compared to controls. Despite this, we found neither ocular motor disturbances nor retinal anomalies in the OCT sufficiently explaining between-group differences. There was an inverse correlation between NEI-VFQ and NOS composite scores and disease severity.

Additionally, we describe one patient with a genetic variant of uncertain significance in the catalytic domain of PRKCG who presented with a clinically silent epitheliopathy.

Discussion: SCA 14 patients had reduced binocular vision and vision-related quality of life. Since no structural retinal damage was found, the pathomechanism of these findings remains unclear. Cognitive impairment, ultrastructural alterations not detected by OCT and disturbances of visual perception may be potential explanations.

5. Einleitung

5.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der spinozerebellären Ataxien

5.1.1 Definition der Ataxie, der zerebellären Ataxie und der spinozerebellären Ataxie

Ataxien (von griech. ἀ-τάξις, a-taxis = keine Ordnung) sind eine große Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Bewegungskoordinationsstörung gekennzeichnet sind. Zerebelläre Ataxien sind Erkrankungen des Kleinhirns sowie dessen A- und Efferenzen. Sie werden von sensiblen oder spinalen Ataxien, die durch eine Schädigung peripherer Nerven oder spinozerebellärer Bahnen ausgelöst werden, und vestibulären Ataxien durch Störungen des Vestibulums unterschieden [1,2]. Spinozerebelläre Ataxien, im Weiteren SCAs, sind definiert als eine Erkrankungsgruppe autosomal dominant vererbbarer Erkrankungen, die durch eine Degeneration des Zerebellums sowie seiner Afferenzen und Efferenzen verursacht werden [3]. SCAs werden als chronisch progrediente Erkrankungen verstanden, dementsprechend werden sie von den ebenfalls meist autosomal-dominant vererbaren episodischen Ataxien abgegrenzt [4].

Der Begriff der autosomal dominanten zerebellären Ataxien (ADCA) wird zumeist synonym zu den SCAs verwendet. Während sich jedoch mit dem ersten Begriff eher eine weitere Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten verbindet, entstand der Begriff der SCA mit der genauen Zuordnung der jeweiligen Erkrankung zu einem genau definierten Genort.

5.1.2 Entwicklung einer Klassifikation der spinozerebellären Ataxien und Einordnung der Spinozerebellären Ataxie Typ 14

Bis in die 1980er Jahre teilte man Ataxien vor allem nach ihren neuropathologischen Veränderungen in spinale, spinozerebelläre, zerebelläre und olivopontozerebelläre Atrophien ein, was allerdings keine Aussage über Ätiologie, Klinik und Prognose der Erkrankung erlaubte und Angehörige derselben Familie verschiedenen Entitäten zuordnete [2].

Ein wichtiger Schritt zur systematischen Gliederung, insbesondere der genetisch bedingten Ataxien, war die 1983 von Anita Harding eingeführte ätiologische Einteilung. Noch heute werden die genetischen Ataxien von den sporadischen

5. Einleitung

abgegrenzt und zunächst in primäre und sekundäre Ataxien unterteilt. Sekundäre hereditäre Ataxien sind solche, die nur mittelbar durch vererbte metabolische Erkrankungen (z.B. Morbus Wilson) oder gestörte DNA-Reparaturmechanismen ausgelöst werden. Die primären, hereditären Ataxien werden nach ihrem Vererbungsmodus in autosomal-dominante, autosomal-rezessive, X-chromosomale und mitochondriale Ataxien eingeteilt (Abschnitt zitiert nach Quelle [5]).

Autosomal dominante zerebelläre Ataxien (ADCA) unterteilte Harding entsprechend deren klinischen Merkmalen in folgende drei Gruppen:

ADCA I: Zerebelläre Ataxie mit zusätzlichen, nicht zerebellären Symptomen

ADCA II: Zerebelläre Ataxie mit pigmentärer Retinadegeneration ± Ophthalmoplegie

ADCA III: reine zerebelläre Ataxie [5].

Seit der Erstbeschreibung einer CAG-Trinukleotid-Repeatexpansion im Ataxin-1 Gen bei der spinocerebellären Ataxie Typ 1 (SCA 1) [6] wurden Stand 02/2020 Kodierungen bis zur SCA 48 vergeben, die entsprechend der Reihenfolge ihrer Entdeckung nummeriert wurden [7,8]. Anhand der zugrundeliegenden Mutation werden die SCAs wie folgt eingeteilt:

1. Polyglutamat-Repeatexpansionen, diese können
 - a. innerhalb eines kodierenden DNA-Abschnittes oder
 - b. außerhalb eines kodierenden DNA-Abschnittes liegen
2. Konventionelle Mutationen [9]

Die weltweit häufigsten Subtypen (SCA 1,2,3,6,7,17 und dentato-rubro-pallidolysische Atrophie (DRPLA)) der SCAs sind gekennzeichnet durch CAG-Trinukleotid-Repeatexpansionen [9]. Da CAG (Cytosin-Adenin-Guanin) für die Aminosäure Glutamin kodiert, werden diese Erkrankungen Polyglutamin-Erkrankungen genannt [10]. Die Repeatexpansionslänge korreliert mit dem Beginn und der Schwere der Erkrankungen. Polyglutamin-Erkrankungen zeigen das klinische Phänomen der Antizipation, d.h. mit der Weitergabe der Repeatexpansion von einer Generation zur nächsten nimmt die Repeatlänge in der Regel zu, sodass der Beginn der Krankheit früher eintritt und das klinische Defizit zunimmt.

Expansionen in den nicht kodierenden DNA-Abschnitten wie bei SCA 8,10,12, 31, 36 und 37 wirken durch Akkumulation von RNA-Repeat bindenden Proteinen im Zellkern

5. Einleitung

bzw. durch einen anderweitigen toxischen „gain of function“ der neuen RNA-Struktur pathogen [10].

Alle anderen bisher bekannten SCAs sind durch konventionelle Genmutationen verursacht oder das entsprechende Gen und die zugehörige Mutation wurden noch nicht entdeckt [7]. Konventionelle Mutationen können verschiedene Signalkaskaden betreffen und führen z.B. zu Störungen durch Mutationen in Transmittersystemen (SCA 5,23), in der Kalzium-Homöostase (SCA 15/16) oder von Ionenkanälen (SCA 13) (11).

Die SCA 14 war eine der ersten entdeckten SCAs mit konventioneller Mutation [11]. Sie wird durch Mutationen im Gen der Proteinkinase C γ (im Folgenden PRKCG), die sich auf dem langen Arm des Chromosom 19 (19q13.4-qter) befindet, verursacht [12,13]. Das vom PRKCG Gen kodierte Protein wird im Folgenden PKC γ abgekürzt. Als Schwächen der bisherigen Klassifikation werden in der Literatur folgende diskutiert:

1. Freigehaltene Stellen für noch keinem Epitop zugeordnete SCAs (ca. 40 % aller ADCAs)
2. Leerstellen durch fehlerhafte Zuordnungen (Erkrankungen mit initial fälschlicherweise angenommenem autosomal-dominantem Erbgang)
3. Noch nicht integrierte SCAs wie die DRPLA
4. Die Schwierigkeit einer distinkten Zuordnung einzelner Mutationen bei einer enormen genetischen Pleiotropie [Abschnitt zitiert nach 14].

Aus diesen Gründen empfiehlt die Internationale Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen generell die Nomenklatur genetischer neurologischer Erkrankungen anzupassen, sodass nur noch der häufigste Phänotyp und das zugehörige Gen im Namen erscheinen, so würde die Dystonie Typ 1, bisher DYT1, zu DYT-TOR1A umbenannt, entsprechend die SCA1 zu SCA-ATXN-1 oder eben die SCA 14 zur SCA-PRKCG [15]. Ob sich die neue Nomenklatur durchsetzt ist zurzeit nicht abzusehen. In der aktuellen Arbeit wird daher weiterhin die bisher gebräuchlichere Nomenklatur mit numerischer Listung (d.h. SCA 14 anstatt SCA-PRKCG) verwendet.

5. Einleitung

5.1.3 Epidemiologie der Spinozerebellären Ataxien und der Spinozerebellären Ataxie Typ 14

Genauere epidemiologische Aussagen über die weltweite Verteilung der SCAs sind schwierig. Ursachen hierfür sind der große genetische Polymorphismus der SCAs sowie das große Altersspektrum, in dem sich die Erkrankungen manifestieren. Gründereffekte, unterschiedlich ausgeprägte Migration und Konsanguinität werden als Ursachen für teils starke regionale Unterschiede in der Verteilung der SCAs genannt [16]. Eine umfangreiche genetische Abklärung ist zeit- und kostenaufwendig, zudem hat sich durch den zunehmenden Gebrauch von next-generation-sequencing seit ca. 2007 die Anzahl entdeckter Genloci für monogenetisch vererbte Ataxien (d.h. nicht nur SCAs sondern auch Ataxien mit anderem Vererbungsmodus) mehr als verdoppelt [17]. Unter den genannten Einschränkungen ermittelte eine Metaanalyse von Ruano et al. eine Prävalenz autosomal dominanter Ataxien von $2,7/10^5$ in der Gesamtbevölkerung, die auf $3,2/10^5$ anstieg, wenn nur Studien, die nach dem Jahr 2000 durchgeführt wurden, betrachtet wurden [18].

Weltweit ist die Machado-Joseph-Krankheit (SCA 3) die häufigste SCA, gefolgt von der SCA 2, 1 und 6, die alle Polyglutamin-Erkrankungen sind [16,18].

Schöls et al. zeigten in einer deutschen Kohorte ebenfalls, dass die SCA 3 am häufigsten zu finden ist, gefolgt von der SCA 6, jedoch wurde diese Studie bereits 1997 veröffentlicht [19] und damit 3 Jahre bevor Yamashita et al. den ersten Kasus der SCA 14 (17) beschrieben.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über bisherige Schätzungen der Prävalenz der SCA 14 in Familien mit zuvor nicht ätiologisch zugeordneten autosomal dominant vererbten Ataxien. Zu berücksichtigen ist, dass die Häufigkeit der SCA 14 in diesen Kohorten davon abhängt, wie viele andere SCAs zuvor ausgeschlossen wurden.

Weitere Faktoren, die die Vergleichbarkeit der Studien einschränken, liegen darin begründet, dass ältere Studien nicht das gesamte PRKCG Gen, sondern nur einzelnen Exone (Hotspots) gescreent haben und ggf. erst später entdeckte Mutationen nicht erkannt wurden.

In Deutschland liegen nach Schätzungen der Tübinger Ataxiekohorte bei ca. 1 % der dominant vererbten Ataxien pathogene Varianten im PRKCG Gen vor [14].

5. Einleitung

Tabelle 1: Epidemiologie der SCA 14

Quelle	Kohorte	Anteil SCA 14 in ADCA-Kohorten unklarer Ätiologie	In Vortests ausgeschlossen	Untersuchte Exone
Chen et al. 2005 [13]	US-amerikanisch-japanisch	2,6 % der Individuen	SCA 1,2,3,6,7,8	1-18
Klebe et al. 2005 [20]	Französisch-deutsch	1,5 % der Familien	SCA 1,2,3,6,7,12,17, DRPLA	1,3,4,5, 10,18
Verbeek et al. 2005 [21]	Niederländisch	2 % (Individuen) 4 % (Familien) (Gründereffekt von Gly118Asp)	SCA 1,2,3,6,7	4,5
Hiramoto [22]	Japanisch	2/882 Individuen* 1/232 Familien	SCA 1,2,3,6,7,8,17, DRLPA	4
Koht et al. 2012 [23]	Norwegisch	3,5 % der Familien	SCA 1,2,3,6,7	1,2,3,4,5, 10,18
Chelban 2018 [24]	Europaweit (vorwiegend Großbritannien)	6,7 % der Familien	SCA 1,2,3,6,17, JPH3, POLG Frataxin-Repeat-Expansionen. ATM-Kinase, Aprataxin und Senataxin im Normbereich	1-18

Tabelle 1: Die oben genannten Kohorten wurden jeweils in einem ersten Schritt auf das Vorliegen einer klassischen Repeatexpansion untersucht. Was in der jeweiligen Kohorte zuvor ausgeschlossen worden war, differiert zwischen den jeweiligen Studien und wurde in der letzten Spalte angegeben. In der verbleibenden Kohorte („unklarer Ätiologie“) wurde der Anteil von darin gefundenen SCA 14 Patienten angegeben.
*Durch diese zwei Indexfälle konnte ein großer Stammbaum mit insgesamt 16 vermuteten oder bestätigten Fällen von SCA 14 gefunden werden, wobei die anderen 14 Familienmitglieder nicht Teil der ADCA-Kohorte waren.
ADCA = autosomal dominant vererbte zerebelläre Ataxien, ATM-Kinase = Ataxia-teleangiectasie-mutierte-Kinase, SCA = spinocerebelläre Ataxie, DRPLA = dentato-rubro-pallido-lytische Atrophie, JPH 3 = Junctophilin 3, POLG = Polymerase Gamma.

5.2 Aufbau und Funktion der PKC γ sowie Pathomechanismus der Spinocerebellären Ataxie Typ 14

5.2.1 Der molekulare Aufbau, Aktivierungsmechanismus, Vorkommen innerhalb der Zelle und physiologische Funktionen der PKC γ

Die Proteinkinasen C (PKC) bilden eine Gruppe von zehn Serin-Threonin-Kinasen, die sich in konventionelle (α , β 1, β 2, γ), neue (δ , ϵ , η , θ) und atypische PKCs (ζ , λ /I) aufgliedert [25].

Konventionelle PKC bestehen aus einer Polypeptidkette, die aus vier genetisch konservierten und 5 variablen Regionen aufgebaut ist, die jeweils von C1-C4 und V1-

5. Einleitung

V5 durchnummeriert werden [26]. In Abbildung 4 ist die Polypeptidkette der PKC γ schematisch aufgezeichnet. Aminoterminal beginnt die Polypeptidkette aller konventionellen PKCs mit basischen Aminosäuren der V1-Region, dem Pseudosubstrat. In der Proteinstruktur folgen die C1- und C2-Region, die die regulatorische Domäne bilden, während die Carboxy-terminal gelegene katalytische Domäne die C3- und C4-Region umfasst [26].

Konventionelle PKCs haben ein Tandemmotiv in der C1-Region, C1A und C1B, die über darin vorhandene Zinkfinger motive bestehend aus je sechs hochkonservierten Cystein- und zwei ebenso hochkonservierten Histidin-Resten [27,28] Lipide (insbesondere Diacylglycerin DAG) binden. Bei der PKC γ scheinen beide Regionen in der Regulation von essentieller Bedeutung zu sein, da sie DAG mit gleicher Affinität binden [25] und die Mehrzahl der genetischen Varianten im PRKCG Gen, die zur SCA 14 führen, in dieser Region (v.a. C1B) liegen. Auf DNA-Ebene entspricht dies den Exonen 2-5 mit einem besonderen Schwerpunkt im Exon 4 [13,24,29,30]. Die C3-Region enthält die ATP-Bindungsstelle, während sich in der C4-Region das katalytische Zentrum der PKC γ befindet [29]. Die C4-Region ist sowohl bei unterschiedlichen PKC-Isoformen als auch bei verschiedenen Spezies hochkonserviert [31].

Der Aktivierungsmechanismus der PKC γ ist vielfach reguliert. Im Ruhezustand blockiert das Pseudosubstrat das katalytische Zentrum und heftet dieses an die C1-Domäne [32–34]. Über eine Phosphorylierung und zwei Autophosphorylierungen am „activation loop“, dem „turn motif“ und dem „hydrophobic motif“ [35,36] kommt es zu Änderungen der Konfiguration und Translokation der PKC γ zur Zellmembran, wo die C2-Region die Plasmamembran unter Einfluss von Kalziumionen bindet [34]. Dadurch werden erneut Konformationsänderungen hervorgerufen, die die Bindung von DAG an die C1-Region ermöglichen [34]. Dies führt zur Freigabe des katalytischen Zentrums [27].

Elektronenmikroskopisch kann die PKC γ in allen Kompartimenten der Zelle gefunden werden – inklusive Axonen, Dendriten und dendritischer Spines – mit Ausnahme des Inneren von Zellorganellen und von Nukleoli [26]. Der Aufenthaltsort ist zudem dynamisch, sodass die aktivierte PKC γ je nach Aktivierungsstimulus und -dauer vom Zytosol zur Zellmembran oder in den Zellkern transloziert, wo sie ihre Substrate binden und phosphorylieren kann [37,38].

5. Einleitung

Die PKC γ reguliert u.a. verschiedene Rezeptoren und Ionenkanäle (u.a. den Kalziuminflux in die Zelle) [39], die Zytoskelettkonfiguration [40], den Transport und das Recycling von Membranproteinen, die Reifung synaptischer Vesikel [33,41] sowie die Zellmigration und -proliferation [40,42].

Darüber hinaus erfüllt die PKC γ in einigen Geweben spezifische Aufgaben:

Im Kleinhirn ist die PKC γ für Elimination überzähliger Synapsen und Nervenfasern verantwortlich (Englisch Pruning). Während normalerweise jede Purkinjezelle beim Erwachsenen von genau einer Kletterfaser aus der unteren Olive exzitatorisch innerviert wird, werden bei PKC γ -Knockout-Mäusen Purkinjezellen durch multiple Kletterfasern innerviert [43].

Ferner ist die PKC γ ein Regulator einer „Long-term Potentiation“ (LTP), ohne direkt am Prozess der Generierung beteiligt zu sein [44]. Die LTP ist ein wichtiger Mechanismus zur Stärkung einer Synapse, der eine entscheidende Rolle beim Lernen und der Ausbildung eines Gedächtnisses einnimmt [44].

Schließlich kommt der PKC γ eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen [45] und der emotionalen Kontrolle [46] zu.

Bei Ischämien wird die PKC γ vermehrt exprimiert und fördert den Zelltod im ischämischen Areal, während sie in der Reperusionsphase zellprotektiv wirkt [47].

5.2.2 Varianten im PRKCG Gen: Beurteilung der Pathogenität

Die Einteilung permanenter Veränderungen in der Nukleinsäuresequenz erfolgt nach den Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) in fünf Kategorien: pathogen, wahrscheinlich pathogen, unklare Signifikanz, wahrscheinlich benigne, benigne. Den Empfehlungen des ACMG folgend wird im weiteren Text für solche Veränderungen der Begriff Variante bevorzugt verwendet, da die Begriffe Mutation und Polymorphismus zu Fehlinterpretation bezüglich der Pathogenität führen können [Abschnitt zitiert nach 48]. Die Einteilung der Pathogenität beruht insbesondere auf folgenden Kriterien: Was ist aus Datenbanken bekannt (d.h. ist die Variante oder eine sehr ähnliche bereits beschrieben), lassen sich Rückschlüsse aus dem Familienstammbaum ziehen und weisen Tier- und Computermodelle auf eine Pathogenität hin. Das ACMG gibt insgesamt 16 gewichtete Kriterien an, anhand derer eine Variante als (wahrscheinlich) pathogen eingeschätzt werden kann und 12 gewichtete Kriterien, die eher für eine benigne

5. Einleitung

Variante sprechen. Diese Kriterien können nach vorgegebenen Regeln gegeneinander abgewogen werden [Abschnitt zitiert nach 48]. Bei der SCA 14 können einige Kriterien zur Pathogenität nicht angewendet werden, da die Erkrankung zu selten und die Vielfalt der Varianten zu breit ist (häufig sogenannte „private Varianten“), um eine Häufigkeitsanalyse einer bestimmten Variante in der Bevölkerung durchzuführen. Im Ergebnis würden bei strenger Auslegung der oben genannten Kriterien viele de facto pathogene Varianten fälschlicherweise als benigne eingestuft. Hierauf wird ausführlich bei Schmitz-Hübsch et al. eingegangen [Abschnitt zitiert nach 49].

Als Ursache der SCA 14 sind Varianten im PRKCG Gen beschrieben, die in der Regel Deletionen oder Missense-Mutationen sind [24]. Daneben sind jedoch auch eine Nonsense-Mutation [50] und eine In-frame-Deletion [13] beschrieben.

Auf welche Weise die bisher in der Literatur beschriebenen Varianten im PRKCG Gen das Krankheitsbild der SCA 14 verursachen ist nicht geklärt [39]. Als autosomal dominant vererbte Erkrankung ist ein sogenannter „toxic gain of function“ anzunehmen, d.h. das mutierte Genprodukt verursacht die Pathologie als schädigendes Agens. Alternativ kommt ein dominant negativer Effekt in Frage [39]. Ein „loss-of-function“-Mechanismus gilt aufgrund des sehr milden Phänotyps von PKC γ -Knockout-Mäusen, bei denen keine zerebelläre Atrophie gefunden werden kann, als unwahrscheinlich [43]. Einer der wichtigsten Erklärungsansätze ist, dass Varianten in der PKC γ zu amyloidogenen, intrazellulären PKC γ -Aggregaten führen. Seki et al. fanden, dass sich diese Aggregate zwar in ihrer intrazellulären Verteilung unterschieden, jedoch weiterhin Stimulus-abhängig zur Plasmamembran translozierten [28,51]. Über eine Beeinträchtigung des Ubiquitin-Proteasom-Systems komme es zur Apoptose [52,53].

Verbeek et al. schlagen veränderte Eigenschaften der Kinaseaktivität sowie eine Störung der Regulation der Lokalisation der PKC γ innerhalb der Zelle als Pathomechanismus vor [54]. Verschiedene Studien konnten bei Varianten in der C1B-Region eine konstitutiv aktive PKC γ finden, die vermehrt zur Membran translozierte und sich dort in Clustern sammelte [29,54]. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Kinaseaktivität (durch genetische Varianten oder durch artifizielle Aktivatoren) zu einem weniger verzweigten Dendritenbaum der Purkinjezellen und letztendlich zu einem lokal umschriebenen Purkinjezelluntergang

5. Einleitung

führt [55]. Diese Fehlentwicklung des Dendritenbaums tritt auch ohne gleichzeitig vorliegende Proteinaggregate auf [51]. Überraschenderweise führt die konstitutiv aktive Kinase zu einer geringeren Menge an phosphorylierten Substraten [33]. Kritikpunkt dieser Hypothese ist, dass einige nachgewiesene pathologische Varianten im PRKCG Gen nicht zu einer Lichtung des Dendritenbaums führen (woraus auf eine nicht erhöhte Kinaseaktivität geschlossen wird) [31]. Die Autoren dieser Studie beschreiben, dass insbesondere Varianten in der katalytischen Domäne der PKC γ eine erhöhte Kinaseaktivität aufweisen, während bei Varianten in der regulatorischen Domäne im lebenden Organismus eher eine reduzierte Aktivität vorliegt [31]. Neuere Studien argumentieren, dass der Verlust einer bedarfsadaptierten Regulierbarkeit der Kinasefunktion entscheidender Auslöser der SCA 14 ist [39] bzw. die mutierte PKC γ nicht an die korrekten intrazellulären Lokalisationen transloziert [56,57]. Ein einheitlich gültiges pathogenes Modell der SCA 14 ist aber zum aktuellen Zeitpunkt weder auf Zellebene noch im Modellorganismus etabliert.

5.3 Vorkommen der PKC γ im Körper und in der Sehbahn

5.3.1 Verteilung der PKC γ innerhalb des Körpers

Die PKCs kommen ubiquitär im Körper vor, werden jedoch am meisten im Gehirn exprimiert [58]. Die Expression der einzelnen Isoformen ist hoch reguliert und sehr unterschiedlich zwischen verschiedenen Gewebearten, sodass die PKC γ unter physiologischen Bedingungen nahezu ausschließlich in Neuronen des Rückenmarks, des Auges und des Gehirns exprimiert wird [59,60]. Außerhalb des ZNS kann die PKC γ in Gewebe des Pankreas und der Nebennierenrinde [61] sowie in der Rinde und in Epithelzellen der Linse im Auge [62] nachgewiesen werden.

Die höchste Konzentration an PKC γ findet sich im Zerebellum, wo die PKC γ von Purkinjezellen exprimiert wird [63]. Außerdem lässt sich die PKC γ im zerebralen Cortex nachweisen, in höherer Expression im Hippocampus und der Amygdala, daneben auch im Striatum und im Thalamus [46].

Während der Ontogenese und unter pathologischen Bedingungen kann die PKC γ in verschiedenen anderen Geweben exprimiert werden:

1. Die PKC γ wird auch außerhalb des ZNS in Tumorgewebe [64,65] oder bei chronischer Entzündung exprimiert [66].

5. Einleitung

2. Des Weiteren wird der PKC γ eine Sensorfunktion für hypoxische Bedingungen sowie für oxidativen Stress zugeschrieben, sodass die PKC γ sowohl vermehrt exprimiert als auch aktiviert wird. Die genannte Sensorrolle ist beispielsweise an der Linse [67], der Retina [68] und beim Schlaganfall belegt [47].
3. Die PKC γ ist essentieller Bestandteil der VEGF (vascular endothelial growth factor) abhängigen Signalkaskade, die wiederum der wichtigste Stimulus für die pathologische retinale Neovaskularisation ist [42]. Diese Signalkaskade kann ebenfalls durch Hypoxie induziert werden [42,69]. Eine Therapie mit Bevacizumab bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) reduziert diese Expression der PKC γ wieder [70].

Neben der diskreten räumlichen Verteilung der PKC γ ist das Expressionsniveau der PKC γ im Verlauf des Lebens streng reguliert. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die PKC γ in Purkinjezellen um die Geburt nicht oder kaum exprimiert wird, ihre Expression danach rasch ansteigt und bei Ratten nach ca. vier Wochen einen Peak erreicht [71]. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt das Pruning in den Purkinjezellen [72]. Umgekehrt konnten Lu et al. in einer post mortem Untersuchung an Frontallappen mit einer DNA-Chip-Technologie zeigen, dass die Expression der PKCs sowie der PKC γ im Speziellen und deren Aktivierungsgrad mit zunehmendem Alter abnehmen bzw. abnimmt [73]. Auf die Rolle der PKC γ während der Entwicklung der Sehbahn wird in Kapitel 5.3.3. eingegangen.

5.3.2 Anatomischer Aufbau der Sehbahn und der Retina

Im Folgenden soll grob schematisch die Sehbahn beschrieben werden. Hierbei wird ein Schwerpunkt auf solche Strukturen gelegt, die für das Verständnis der Lokalisation der PKC γ in der Sehbahn oder für die durchgeführten Untersuchungen von Relevanz sind.

Die Verarbeitung visueller Informationen erfolgt in der Sehbahn grob vereinfacht über vier Stationen. Die ersten drei Stationen befinden sich in der Retina und gliedern sich in der Reihenfolge der Reizverarbeitung wie folgt: 1. Photorezeptoren, 2. Bipolarzellen, 3. Ganglionzellen [Abschnitt zitiert nach 74].

Die Retina, die durch die Bruchmembran von der Choroidea und durch die innere Grenzschicht zum Glaskörper abgegrenzt wird, ist histologisch in zehn Schichten unterteilt [74], die mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) in vivo

5. Einleitung

dargestellt werden können [75–77]. Kapitel 6.7 Abbildung 6 enthält hierzu eine Übersicht über die Retinaschichten.

Neben den oben genannten Zellen der Sehbahn greifen amakrine Zellen und Horizontalzellen als Interneurone in die Signaltransduktion modulierend ein [78].

Insgesamt unterscheiden Kolb et al. in einer Typisierungsstudie an der menschlichen Retina anhand morphologischer Kriterien 24 Typen amakriner Zellen und acht Ganglionzellpopulationen [79].

Außerdem werden Ganglienzellen nach ihrer Funktion unterteilt: Solche Ganglienzellen, die durch Stimuli erregt werden, die dunkler als der Hintergrund sind heißen „OFF-Ganglienzellen“, „ON-Zellen“ werden durch Stimuli aktiviert, die heller sind als die Umgebung [80].

Anhand der Morphologie der Ganglienzellen können Rückschlüsse auf deren Funktion gewonnen werden: Ganglienzellen für die Farbwahrnehmung sind bistratifiziert, Ganglienzellen, die Bewegungen aus dem peripheren Gesichtsfeld wahrnehmen sollen („Warnsignale“), sind groß, erhalten synaptischen Input von vielen Bipolarzellen und leiten mit Axonen, die ab der Papilla nervi optici stark myelinisiert sind, an magnozelluläre (M)-Zellen des Corpus geniculatum laterale (CGL). Ganglienzellen für das hochauflösende zentrale Gesichtsfeld sind klein, erhalten von wenigen oder nur einer Bipolarzelle Informationen und leiten in die parvozellulären (P-)Schichten des CGLs [Abschnitt zitiert nach 80].

Amakrine Zellen sind mehrheitlich inhibitorische Zellen, die anhand ihrer Transmitter, der Reichweite ihrer Dendriten sowie deren Verzweigungsart innerhalb der inneren plexiformen Schicht (IPL) eingeteilt werden. Sie werden anhand ihres Verzweigungsmusters in den Subschichten der IPL als mono-, bi-, tristratifiziert oder als diffus stratifiziert eingeteilt. [Abschnitt zitiert nach 81].

Die Axone der Ganglienzellen bilden den N. opticus. Die Fasern der nasalen Retinahälfte kreuzen im Chiasma opticum, lagern sich den temporalen Fasern der Gegenseite an und ziehen als Tractus opticus zum CGL, wo die Mehrzahl der Axone auf das 4. Neuron umgeschaltet werden [Abschnitt zitiert nach 74].

Das CGL ist ein thalamischer Projektionskern, der histologisch und funktionell durch die drei Zelltypen M-, P- und K-(oniozellulären) Zellen charakterisiert wird. M- und P-Zellen sind in sechs Schichten organisiert [Abschnitt zitiert nach 82]. Die Axone des CGL bilden wiederum die Radiatio optica und projizieren retinotop zur Lamina IV der

5. Einleitung

primären visuellen Rinde V1, der Area 17 nach Brodman [74]. Die Zellen der Area 17 sind nach der Größe ihrer rezeptiven Felder in einfache und komplexe Zellen eingeteilt [83]. In der Lamina IV sind v.a. einfache Zellen lokalisiert, die Informationen aus dem CGL erhalten und an komplexe Zellen weiterleiten, die innerhalb derselben sogenannten „Säule“, aber in einer anderen Schicht von V1 liegen [83,84].

5.3.3 Vorkommen und Funktion der PKC γ in der Sehbahn

Post mortem konnte die PKC γ in der menschlichen Retina nur in wenigen Zellpopulationen der amakrinen Zellen und einem Typ einer Ganglionzelle mit nur schwacher Antikörperfärbung nachgewiesen werden und wurde weniger exprimiert als PKC α oder PKC β [60].

Der Nachweis von PKC γ gelang in monostratifizierten, amakrinen Zellen mit langen Dendriten ($> 500 \mu\text{m}$), jedoch fanden sich Dendriten verschiedener PKC γ positiver amakriner Zellen in verschiedenen Unterschichten der IPL [60].

Ganglienzellen mit nachgewiesener PKC γ hatten einen großen Zellkörper und kamen nur in geringer Anzahl in der Retina vor. Die PKC γ ließ sich v.a. in den Axonabschnitten der o.g. Zellen noch in deutlicher Entfernung zu den entsprechenden Perikarya nachweisen, z.T. lagen diese Axone in der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) [Abschnitt zitiert nach 60].

Die spezifische Funktion PKC γ exprimierender amakriner Zellen und Ganglienzellen ist bisher nicht bekannt.

Trotz dieser in erster Betrachtung niedrigen Expression der PKC γ in nur wenigen Zellen der Retina weisen mehrere Ergebnisse auf eine entscheidende Bedeutung der PKC γ für eine intakte Funktion und Struktur der Retina hin:

1. Die PKC γ trägt zur Differenzierung der Stäbchen bei (s.u.) [85]
2. Die PKC γ ist essentieller Bestandteil der VEGF-vermittelten Neovaskularisation [42]
3. PKC γ -Knockout-Mäuse weisen eine Verbreiterung der Ganglionzellschicht und der inneren Körnerschicht um 25 bzw. 30 % auf. Diese Verbreiterung war leeren Räumen zwischen den Zellen („Vakuolen“) zuzuschreiben, während die Anzahl an Zellkernen im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert war. Zudem bestand eine erhöhte Sensibilität gegenüber hyperbarem Sauerstoff [Absatz zitiert nach 68]

5. Einleitung

Im weiteren Verlauf der Sehbahn lässt sich die PKC γ im CGL sowie in der Sehrinde V1 nachweisen. Im CGL findet sich die PKC γ schwerpunktmäßig in den Schichten 1 und 2. Die PKC γ lässt sich dabei sowohl in Perikarya wie in Dendriten nachweisen [86]. Während Antikörper gegen PKC γ ca. 40 % der M-Zellen anfärben, lässt sich nur in 1-6 % der P-Zellen PKC γ bei Primaten detektieren [Abschnitt zitiert nach 86].

Im visuellen Kortex findet sich PKC γ in Dendriten von kleinen Pyramidenzellen aus der Schicht II und großen Pyramidenzellen der Schicht VI. Die zugehörigen Dendriten (mit der dort nachweisbaren PKC γ) lagen in den Schichten I, IVa, IVc und VI [86]. Über den Arealen des visuellen Kortex zeigt die PKC γ einen ansteigenden Gradient von niedriger Expression in V1 und Zunahme in den v.a. im peri- und entorhinalen Kortex, der u.a. für die Speicherung visueller Information verantwortlich ist [63]. Zusammengefasst lässt sich die PKC γ v.a. im magnozellularen System der Sehbahn nachweisen, das für die Wahrnehmung von Kontrasten und Bewegungen, nicht aber für das Farbsehen verantwortlich ist. Zudem könnte die vermehrte Expression im peri- und entorhinalen Kortex auf eine Funktion bei der Speicherung visueller Information hinweisen.

Ferner ist die der PKC γ in der Entwicklung der Sehbahn hervorzuheben:

1. Während der Entwicklung der Retina wird die PKC γ in Progenitorzellen exprimiert und ist für die Differenzierung der Stäbchen-Photorezeptorzellen notwendig [85].
2. Die PKC γ scheint eine – wenn auch im Vergleich zu anderen konventionellen PKCs nachgeordnete – Funktion bei der Navigation auswachsender Ganglionzellaxone von der Retina bis zum CGL zu haben [87].
3. Im sich entwickelnden visuellen Cortex kontrolliert die PKC γ die Phosphorylierung von Synapsin Ia/b und hat damit eine Schlüsselrolle in der synaptischen Plastizität im visuellen Kortex [88].

5.4 Die Bedeutung des Kleinhirns für die Okulomotorik, die Sehkraft und die visuelle Wahrnehmung

Als genuine Aufgabe des Zerebellums an der Okulomotorik wird die genaue Kalibrierung der Augenbewegung sowie die Stabilisierung des Blickes und Zentrieren des betrachteten Objektes auf der Fovea centralis angenommen [89]. Nach

5. Einleitung

klassischer Ansicht kontrolliert das Vestibulocerebellum (Flocculus, Paraflocculus, Kleinhirntonsillen sowie die Vermisabschnitte Pyramis und Uvula) die Blickstabilisierung und den Vestibulookulären Reflex [89]. Demgegenüber ist das okulomotorische Zerebellum, bestehend aus dem okulomotorischen Vermis (Vermisläppchen VI und VII), den Nuclei fastigii und Lobulus ansiformis, an der Kontrolle von Sakkaden und disjugierten Augenbewegungen beteiligt [89]. Beide Zentren sind für die Überwachung glatter Blickfolgebewegungen zuständig [89].

Allgemein werden bei zerebellären Schädigungen dysmetrische Augenbewegungen mit geringerer adaptiver Anpassungsfähigkeit beobachtet (114). Zudem können irreguläre Nystagmen (Downbeat-, Rebound- oder periodisch alternierender Nystagmus) auftreten [90]. Schädigungen am Vestibulocerebellum können u.a. zu einem horizontalen Blickrichtungsnystagmus und sakkadierten Intrusionen (z.B. Square wave jerks) führen (114). Ferner können Schädigungen am Kleinhirn auch zu Störungen in der binokulären Augenkontrolle führen [91], sodass auch isolierte Kleinhirnläsionen unterschiedlicher Ätiologie mit Doppelbildern [92] einhergehen können. Als Folge von sakkadierten Intrusionen, Nystagmen, einem gestörten VOR oder einer gestörten VOR-Suppression können Oszillopsien auftreten, d.h. Scheinbewegungen der stationären Umwelt [93].

Die Datenlage zu Einschränkungen des Visus bei Ataxien ist begrenzt. Trotzdem ist eindeutig, dass für einen ausreichenden Visus eine korrekte Zentrierung des fixierten Objektes für eine ausreichende Dauer auf der Fovea notwendig ist, um eine optimale Sehschärfe zu erreichen [94].

Ausgeprägte Nystagmen, Doppelbilder und Oszillopsien können dementsprechend die Sehkraft einschränken [93,94]. Zudem kann insbesondere ein gestörter VOR bei zerebellären Erkrankungen zu einer Seheinschränkung unter Bewegung des Kopfes oder des Körpers führen [95]. Unabhängig von Störungen der Okulomotorik ist das Kleinhirn jedoch auch an der Auswertung afferenter Informationen (visuell, auditorisch u.a.) beteiligt: So haben Patienten mit zerebellären Erkrankungen Probleme, die Geschwindigkeit eines visuellen Stimulus korrekt zu bestimmen [96]. Zudem ist das Zerebellum am stereoskopischen Sehen beteiligt: Patienten mit zerebellären Erkrankungen haben daher Probleme mit der Tiefenwahrnehmung, die nicht durch Augenbewegungsstörungen erklärt sind und können beispielsweise Winkel schlechter abschätzen als gesunde Kontrollen [97]. Zudem ist das Zerebellum

5. Einleitung

an der Verrechnung von Differenzen in der Wahrnehmung beider Augen beteiligt („binokuläre Disparitäten“), sodass einzelne Wahrnehmungsstörungen bei Patienten mit spinozerebellärer Ataxie nur bei binokulärer Untersuchung apparent werden können [97]. So wiesen Maschke et al. nach, dass gesunde Probanden bei binokulärem Sehen die Illusion eines sogenannten Ames Trapezoids besser überwinden können als Patienten, bei denen eine SCA 8 diagnostiziert war, während sich monokulär kein Unterschied ergab [97]. Ferner wurden im Kleinhirnwurm der Katze Purkinjezellen innerhalb funktioneller Einheiten nachgewiesen, die nur auf binokuläre Reize, insbesondere binokuläre Disparitäten, oder auf Stimuli mit spezifischer Orientierung ansprechen [97,98]. Gulyás und Roland konnten durch Messung des regionalen zerebralen Blutflusses eine gesteigerte Aktivität innerhalb des Kleinhirnwurms während des Erkennens binokulärer Disparitäten beim Menschen nachweisen [99].

5.5 Klinische Merkmale der spinozerebellären Ataxien und der Spinozerebellären Ataxie Typ 14

5.5.1 Klinische und paraklinische Befunde, Therapie und Prognose der Spinozerebellären Ataxie Typ 14

Nahezu alle Patienten mit einer SCA 14 weisen eine langsam progrediente zerebelläre Ataxie, insbesondere eine Gangataxie, als erstes und klinisch wichtigstes Symptom auf [11,13,21,24,50,100–104]. Für die Erkrankung ist ein hochvariabler Erkrankungsbeginn selbst innerhalb des jeweiligen Familienstammbaums charakteristisch [11,105]: Während ein Beginn in der frühesten Kindheit [22,102,103,105,106] relativ häufig beschrieben wird, ist auch ein Erkrankungsbeginn nach dem 60. Lebensjahr möglich [20,22,24]. Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt im 20.-30. Lebensjahr [11,13,21,100]. Daneben werden vereinzelt (subjektiv) asymptomatische Träger beschrieben [11,22,107]. Ein früher Erkrankungsbeginn ist nicht mit einem schwereren Erkrankungsverlauf assoziiert [11,24,106].

Allgemein gilt die SCA 14 als langsam progredient mit einem milden bis moderaten klinischen Schweregrad [12,21,24,100,103,108], während bei vereinzelt beschriebenen Fällen mit sehr hohem Schweregrad häufig zusätzliche Risikofaktoren vorhanden waren (hohes Alter [20,102], Zustand nach hypoxischem Hirnschaden [22] u.a.). Die Lebenserwartung ist nicht verkürzt [13,20,100].

5. Einleitung

In vielen Patienten mit SCA 14 liegt klinisch eine rein zerebelläre Ataxie vor, obwohl multiple zusätzliche Beschwerden beschrieben wurden. In einer der bisher größten untersuchten Kohorten fanden Chelban et al. in 36 % der Patienten einen komplexen klinischen Phänotyp mit mindestens einem Symptom, das über die rein zerebelläre Ataxie hinausging [24].

Häufigstes Symptom ist die Gangataxie, die sich mit einem breitbasigen Gangbild [100,103], Gleichgewichtsstörungen [100,103,106] und Stürzen [100,104] klinisch präsentiert, jedoch nur selten zur Rollstuhlabhängigkeit führt [20,100,102]. Neben der Gangataxie ist die SCA 14 durch eine sich häufig früh im Krankheitsverlauf manifestierende Dysarthrie [13,20,21,24,30,50,100,102–106,108], eine Dysphagie [24,108] und komplexe Störungen der Okulomotorik gekennzeichnet: Am häufigsten wird eine sakkadierte Blickfolge beschrieben, die bei nahezu allen Patienten zu beobachten ist [11,22,24,102,104]. Daneben werden eine Sakkadenverlangsamung [21,105], eine okuläre Dysmetrie, v.a. im Sinne einer Hypermetrie [11,21,101,105,109] sowie irreguläre Nystagmen (z.B. ein Downbeat-Nystagmus [109]) ein horizontaler [11,22,108] oder vertikaler [109] (Blickrichtungs-)Nystagmus und ein horizontaler (Ruck-)Nystagmus [100,108] beschrieben.

Die Hypermetrie tritt bereits in den frühen Erkrankungsphasen beim Blick nach unten oder bei horizontalen Sakkaden auf, der vertikale Blickrichtungsnystagmus ist hingegen mit längerer Erkrankungsdauer assoziiert [90].

Ein zumeist axialer Myoklonus kann, wenn vorhanden, die SCA 14 von vielen anderen SCAs unterscheiden [11,20–22,24,105].

Daneben werden auch dystone [24,103,106] und parkinsonoide Bewegungsmuster [24,30,105,110,111], insbesondere in Form eines Tremors [20,24,102] beobachtet. Auch Zeichen des ersten Motorneurons [11,21,22,24,100,102,106] im Sinne von Pyramidenbahnzeichen, einer Hyperreflexie und Spastik sowie eine Amyotrophie [24] können im Rahmen einer SCA 14 auftreten. Eine Störung der Sensibilität, insbesondere der distalen Pallästhesie, wird in etwa einem Drittel der Patienten mit SCA 14 gefunden [112]. Einzelfallberichte liegen zu Hörverlust [20,50,111] und Epilepsie [22] vor. Bei SCA 14 Patienten ohne Hörstörungen waren die akustisch evozierten Potentiale [106,113] normal und das Elektroenzephalogramm [11,22,113] war unauffällig.

5. Einleitung

Die Studiendatenlage bezüglich kognitiver Einschränkungen ist uneinheitlich aufgrund mehrerer Faktoren: Zum einen unterscheidet sich das Instrumentarium zur Evaluation kognitiver Defizite zwischen den Studien, sodass eine Vergleichbarkeit schwierig ist [107]. Zum anderen ist das Spektrum des kognitiven Leistungsvermögens selbst innerhalb eines Stammbaums sehr breit [107,111]. Insgesamt gilt die SCA 14 als Erkrankung mit i.d.R. allenfalls geringen kognitiven Einschränkungen [107]. In Einzelfällen sind schwere Demenzen beschrieben [20,107,111], ein kausaler Zusammenhang dieser schweren kognitiven Einschränkungen mit der SCA 14 ist bei 1.) häufig fehlender Kontrollgruppe und 2.) alternativen Erklärungsansätzen (Asphyxie bei Geburt [22], kognitive Verschlechterung nach Suizidversuch [111], u.a.) nicht überzeugend dargelegt. Dass kognitive Störungen in manchen Stammbäumen mit Patienten mit SCA 14 sehr häufig vorkommen, während sie in anderen nahezu gänzlich fehlen, könnte zum einen durch Kosegregation erklärt sein, alternativ könnten sich verschiedene PRKCG-Varianten pathomechanistisch unterschiedlich verhalten [107,111]. Insbesondere die Rubriken, in denen – wenn überhaupt vorhanden – eine kognitive Leistungsminderung bei Patienten besteht, ist umstritten. So fanden Wedding et al. v.a. Einschränkungen der verbalen Intelligenz und Einschränkungen beim visuellen Lernen, wogegen das Wortgedächtnis sogar oberhalb der Norm lag [107]. Zwei französische Studien hingegen beschrieben ein subkortikales Beschwerdebild mit exekutiver Störung [20,111]. Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist insbesondere eine Untersuchung von Miura et al. relevant, die bei einem Patienten mit SCA 14 Einschränkungen im visuellen Gedächtnis mit Hilfe des Benton-Tests nachwies [113]. Dies wurde unseres Wissens nach bisher in keiner weiteren Studie verifiziert.

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die SCA 14 als Modellerkrankung diskutiert wurde anhand derer Rückschlüsse auf das sogenannte zerebelläre kognitiv-affektive Syndrom (CCAS) gewonnen werden könnte [107]. Der Begriff des CCAS wurde von Schmahmann und Sherman eingeführt und beinhaltet eine Reihe von nicht-motorischen Störungen, die im Rahmen zerebellärer Erkrankungen auftreten können: Beeinträchtigungen der Exekutivfunktion mit Perseverationen, erhöhte Ablenkbarkeit, ein gestörtes visuo-spatiales Gedächtnis, eine veränderte Persönlichkeit mit Affektlabilität und Anomie sowie spezieller Sprachdefizite (Dysprosodie, Agrammatismus) [114]. Da ein CCAS insbesondere bei Schädigungen

5. Einleitung

des lateralen, posterioren Zerebellums und des Kleinhirnwurms auftreten soll [115] und die Atrophie bei der klinisch relativ isoliert auftretenden zerebellären Symptomatik der SCA14 in diesen Regionen besonders ausgeprägt ist, könnte sich die SCA14 als Modellerkrankung eignen [107].

Histopathologische Untersuchungen post mortem wurden von zwei Patienten mit gesicherter SCA 14 veröffentlicht [56,100]. Beide Patienten entstammen SCA 14-Familien mit einem klinisch relativ isolierten zerebellären Phänotyp. Während bei der ersten Veröffentlichung die genaue genetische Variante unbekannt war – die Untersuchung fand 2002 statt, die SCA 14 wurde allerdings erst 2003 Varianten im PRKCG zugeordnet – lag bei dem zweiten 90-jährigen Patient die Variante H101Q vor [56,100]. In der Untersuchung von 2002 wird eine zerebelläre Atrophie mit einem gesprenkelten Muster von Purkinjezelluntergängen ohne begleitende Gliose beschrieben. Am Hirnstamm zeigte sich lediglich eine milde Gliose der unteren Olive [100]. In der zweiten Untersuchung wurde ein Purkinjezelluntergang im Neocerebellum mit begleitender Gliose festgestellt, während Tonsillen und der Lobus flocculonodularis relativ ausgespart blieben [56].

Dieser Befund ist leicht diskrepant zu den sonst beschriebenen Veränderungen im zerebralen MRT (cMRT): So wird zumeist eine Mittellinienbetonung [100] gesehen, die mindestens schwerpunktmäßig, wenn nicht in einigen Fällen ausschließlich, den (oberen) Kleinhirnwurm [11,21,22,24,102,104,105,108,109,111] betrifft. Eine begleitende Atrophie des Hirnstamms (20,23) wird nur vereinzelt beschrieben. Die zerebelläre Atrophie ist bei fast allen Patienten vorhanden, in der Regel mild bis moderat und nur langsam, wenn überhaupt, progredient [24,33,103].

Analog zu den Befunden im cMRT zeigen auch die Positron-Emissions-Tomographie eine reduzierte metabolische Aktivität im Kleinhirn [24] bzw. die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie-Untersuchung bei SCA 14 Patienten eine zerebelläre Hypoperfusion, die schwerpunktmäßig im Kleinhirnwurm besteht [50]. Daneben wurden in der SPECT jedoch auch eine bilaterale Hypoperfusion im Frontallappen und im Hirnstamm gesehen [113]. Die klassische Liquoruntersuchung liefert bei der SCA 14 keinen wegweisenden Befund [103].

Eine spezifische Therapie existiert für spinozerebelläre Ataxien nicht mit Ausnahme der Aminopyridine und Azetazolamid bei der episodischen Ataxie Typ 2 und bei Patienten mit Downbeat-Nystagmus [116,117]. Therapien, die eine Minderung des

5. Einleitung

Downbeat-Nystagmus erreichen konnten, zeigten zudem auch eine Visusverbesserung bei betroffenen Patienten [117].

Unabhängig davon richtet sich das Hauptaugenmerk der Therapie von SCAs auf krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Beübung der Patienten [117]. Eine Studie, die die Wirksamkeit eines spezifischen Medikamentes an Patienten mit SCA 14 getestet hätte, ist nach unserem Wissen noch nicht durchgeführt worden. Therapieansätze für die SCA 14 wurden zum einen in der Induktion von Hitzeschockproteinen, im Besonderen Hsp70 durch Celastrol und Herbimycin A, gesehen, die im Mausmodell die Aggregation von PKC γ , die Apoptose von Purkinjezellen und die abnorme Dendritenentwicklung im Kleinhirn verbessern konnten [118]. Zudem konnte Trehalose im in vitro Modell zu einer Stabilisierung der Proteinstruktur und einer Hemmung der Aggregation führen, was zu einer leichten Abmilderung der fehlgeleiteten Dendritenentwicklung führte [119].

Während die Entwicklung einer kausalen Therapie noch nicht absehbar ist, können jedoch einzelne Symptome der SCA 14 symptomatisch behandelt werden: Ein axialer Myoklonus bessert sich unter Gabe von Clonazepam bzw. Valproat [11], ist jedoch häufig auch nach Jahrzehnten nicht so beeinträchtigend, dass eine Therapie notwendig wäre [24]. Spastik und Dystonie können ebenso Angriffspunkte einer symptomatischen Therapie sein [113,120]. Ein begleitendes Parkinsonsyndrom tritt nur selten auf, ist i.d.R. mild und bedarf keiner Therapie [24,110,111]. Die Versorgung mit Alltagshilfen wie Gehhilfen oder einem Rollstuhl oder eine Anpassung der häuslichen Umgebung können bei schwerer betroffenen Patienten das tägliche Leben erleichtern [112].

5.5.2 Diagnostik und Differentialdiagnostik der Spinozerebellären Ataxie Typ 14

Für die SCA 14 existiert kein klinisches Merkmal, an dem die Diagnose gestellt werden könnte, jedoch empfehlen Chen et al. insbesondere bei Vorliegen eines Myoklonus oder einer Gedächtnisstörung die SCA 14 in Erwägung zu ziehen [13]. Die Diagnosestellung erfolgt immer in Abgrenzung zu anderen SCAs.

Allen SCAs ist gemeinsam, dass Symptome einer zerebellären Dysfunktion ein führendes Symptom darstellen [121,122]. Bei Vorliegen einer Ataxie als klinischem Leitsymptom muss in einem ersten Schritt ein Ausschluss nicht-genetischer Ursachen erfolgen. Die Anzahl möglicher Differentialdiagnosen insbesondere bei

5. Einleitung

sporadisch auftretenden Ataxien mit adultem Erkrankungsbeginn ist groß und umfasst je nach Alter des Patienten toxische Ursachen, insbesondere Alkoholismus, Vitaminmangelsyndrome, Tumore, Metastasen und paraneoplastische Syndrome, autoimmunvermittelte Ataxien, chronisch-entzündliche Erkrankungen, eine superfizielle Siderose, chronische ZNS-Infektionen, Prionenerkrankungen, degenerative Erkrankungen (insbesondere die Multisystem-Atrophie) sowie andere genetische Erkrankungen [7,123]. In der Abgrenzung hilft, dass SCAs gewöhnlich als langsam chronisch progrediente Erkrankungen auftreten, ein akuter Beginn ist eher selten [124].

In vielen Fällen gibt die Familienanamnese bereits den klaren Hinweis auf einen autosomal dominanten Erbgang. Eine standardisierte Vorgehensweise zur genetischen Abklärung, insbesondere der Hierarchisierung, wann welche SCA mitgetestet werden soll, existiert nicht, jedoch gibt es allgemeine Empfehlungen wie die konsentierten Richtlinien der Europäischen Neurologischen Gesellschaft und der Europäischen Föderation für neurologische Gesellschaften [125]. Sowohl in der Familienanamnese als auch in der körperlichen Untersuchung muss nach Zeichen einer Bewegungsstörung, insbesondere einem Parkinson-Syndrom, nach Zeichen des ersten oder zweiten Motoneurons, einer peripheren Neuropathie, Epilepsien, Myoklonien, kognitiven Störungen, Seh- oder Hörstörungen und einem Diabetes gesucht werden [120,125]. Neun der SCAs gelten als rein zerebelläre Ataxien (ADCA 3), hierzu zählen insbesondere die SCA 5, 6 und 11 und auch die SCA 14 kann sich als rein zerebelläre Form manifestieren [10,100,121].

Ist neben der Ataxie ein Myoklonus vorhanden sind die progressive Myoklonusepilepsie mit Ataxie (PRICKLE1) und die Dystonie Typ 11 wichtige Differentialdiagnosen zur SCA 14 [13].

Sehstörungen – insbesondere eine Zapfen-Stäbchen-Dystrophie mit typischen Veränderungen in der retinalen Diagnostik – sind nahezu ausschließlich mit der SCA 7 verbunden und können den diagnostischen Prozess deutlich beschleunigen [121,123,126].

Der Beginn der Erkrankung, der durch das Auftreten einer Gangstörung definiert wird, kann in vielerlei Hinsicht ein wichtiger Wegweiser für die weitere Diagnostik sein (31,33). Er liegt bei den meisten spinozerebellären Ataxien im mittleren

5. Einleitung

Erwachsenenalter (30 – 50 Jahre). Erkrankungen mit infantilem Beginn und schwerem Erkrankungsverlauf sind insbesondere bei der SCA 2 und 7 häufig [120]. Daneben ist ein infantiler Beginn für mindestens acht weitere SCAs beschrieben, u.a. auch für die SCA 14, mit einem jedoch sehr milden weiteren Verlauf [7,105,125]. Dagegen ist ein besonders später Erkrankungsbeginn eher bei Vorliegen einer SCA 6, 10, 11 oder 12 häufig [120]. Eine Antizipation ist insbesondere bei paternaler Vererbung bei der SCA 2, 7 und der DRPLA ausgeprägt [120], vereinzelt existieren jedoch auch Stammbäume der SCA 14, die eine Antizipation suggerieren [11].

Liegt kein klinischer Befund vor, der prädiagnostisch die Auswahl möglicher SCAs einschränkt, wird empfohlen zunächst die häufigen SCAs 1, 2, 3, 6, 7 und 8 abzuklären, ehe in einem weiteren Schritt je nach Symptomkonstellation auch auf Varianten im PRKCG Gen untersucht wird [127].

Obwohl in der Regel ein positiver Familienstammbaum vorliegt, tragen 2 – 22 % der Patienten mit scheinbar sporadisch auftretender Ataxie eine SCA verursachende Variante [123]. Als Ursachen hierfür werden Neumutationen sowie Unzulänglichkeiten in den Familienstammbäumen durch falsche Vaterschaften, Trennung oder Tod von Familienangehörigen sowie kurze CAG-Repeat-Expansionen diskutiert [123,128]. Bezüglich der genetischen Abklärung sporadisch auftretender Ataxien sind die Empfehlungen nicht einheitlich, bei Auftreten der Ataxie vor dem 50. Lebensjahr wird jedoch auch bei negativer Familienanamnese zumeist eine genetische Testung empfohlen [120,125,128]. Ein Fall einer scheinbar sporadischen Ataxie mit einer Neumutation im PRKCG Gen ist bei der SCA 14 beschrieben [101].

Insbesondere bei Ataxien ohne eindeutige Familienanamnese können spezifische Manifestationsformen – zerebellär wie extrazerebellär – dem Patienten eine oftmals aufwendige, langwierige und kostenintensive Abklärung verkürzen [123].

5.6 Instrumente zur Evaluation einer Affektion der Sehbahn bei neurologischen, insbesondere ataktischen Krankheitsbildern

Die Beurteilung der Sehfunktion setzt voraus die verschiedenen Informationen, die die Sehfunktion liefert, in ihre Grundelemente aufzuschlüsseln, wie Kniestedt et al. ausführen: 1. Zentrales Auflösungsvermögen (Visustestung) 2. Minimale Lichtsensitivität, 3. Kontrastempfindlichkeit, 4. Bewegungssehen, 5. Farbsehen, 6. Farbkontrastwahrnehmung, 7. Peripheres Sehen sowie 8. Verrechnungsprozesse,

5. Einleitung

die innerhalb der Retina und den nachgeordneten Sehzentren stattfinden [129]. Aufgrund des explorativen Charakters der aktuellen Studie wurde die Sehfunktion stichprobenartig untersucht. Im Folgenden soll eine Übersicht gegeben werden, inwieweit diese Untersuchungstechniken bei neuroophthalmologischen Erkrankungen bisher zum Einsatz gekommen sind.

5.6.1 Der National Eye Institute – Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) und die neuro-ophthalmologische Ergänzung (NOS) in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen

Der National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) ist ein Fragebogen, der am US-amerikanischen National Eye Institute erstellt wurde, um die Sehkraft-bezogene Lebensqualität (Englisch vision-related quality of life, VRQoL) bei verschiedenen Augenerkrankungen messen und vergleichen zu können [130,131]. Die mittlerweile häufiger genutzte Version ist durch Reduktion der initial 51 auf 39 Items (inklusive Appendix) entstanden, die insgesamt 12 verschiedenen sogenannten Skalen (11 Visus-assozierte Skalen und eine Skala zum generellen Gesundheitszustand) zugeordnet sind [132,133]. Der genauere Aufbau und die Auswertung werden unter dem Punkt 6.4.1 in der Methodik beschrieben. Da der NEI-VFQ nicht an einer, sondern an verschiedenen ophthalmologischen Erkrankungen (Primäres Offenwinkelglaukom, diabetische Retinopathie, Katarakt, AMD, Cytomegalievirus-Retinitis, niedrige Sehkraft anderer Genese) entwickelt wurde, ist der Test nicht krankheitsspezifisch gebunden [130,134]. Die hohe Reliabilität und Validität des NEI-VFQ konnte bei verschiedenen ophthalmologischen Erkrankungen und über ein breites Spektrum an Sehschärfen gezeigt werden [134,135], d.h. der Test ist auch bei sehr stark betroffenen wie gering betroffenen Patienten zuverlässig anwendbar. Außerdem adressiert der Test nicht nur verschiedene Symptome und Probleme bei Alltagsaufgaben, sondern er erfragt Aspekte auch anderer Visus-gebundener Lebensqualitätsmerkmale wie das (Sehkraft-bezogene) emotionale Wohlbefinden und die Ausübung der sozialen Rolle [130]. Der NEI-VFQ weist eine hohe Re-Test-Reliabilität auf und eignet sich somit für Verlaufsuntersuchungen [134]. Finger et al. fanden bei der AMD, dass der NEI-VFQ unter den häufig eingesetzten psychometrischen Testverfahren der am häufigsten verwendete ist [136]. Der NEI-VFQ wurde in viele Sprachen übersetzt und existiert auch in einer frei zugänglichen, deutschen Version, deren Validität durch Vergleich mit anderen Fragebögen bestätigt werden konnte [133]. Ein Unterschied von 4

5. Einleitung

Punkten im Gesamtscore bzw. 5 Punkten in einer Subskala gilt innerhalb eines Patienten als klinisch relevant [137]. Neben seiner Anwendung bei ophthalmologischen Erkrankungen wird der NEI-VFQ bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen vielfach eingesetzt [138–142] und besitzt auch bei diesen Erkrankungen eine gute Konstruktvalidität und Reliabilität [138,143]. Bei neurologischen Erkrankungen können jedoch weitere Beschwerden wie Doppelbilder und Augenbewegungsstörungen auftreten, die durch den NEI-VFQ nicht abgedeckt werden [144]. Aus diesem Grund wurde die neuro-ophthalmologische Ergänzung (Englisch neuro-ophthalmologic supplement, NOS) entwickelt [145], die in Kombination mit dem NEI-VFQ ebenfalls bei einem breiten Spektrum neurologischer Erkrankungen wie der Optikusneuritis [146], der Migräne [147], vaskulären Erkrankungen [145,148], der idiopathischen intrakraniellen Hypertension [140,145] oder Ataxien [141] zur Anwendung kommt. Eine deutsche Version der NOS wurde validiert [148].

Die VRQoL ist bisher nur bei wenigen hereditären Ataxien systematisch untersucht. Bei Patienten mit Friedreich-Ataxie oder SCA 7, zwei hereditären Ataxieformen mit bekannter Affektion der afferenten Sehbahn, spiegelt die Einschränkung der VRQoL den Erkrankungsbeginn sowie die Einschränkung der Sehkraft wider [149] und kann bereits vor Beginn der Ataxie die Erkrankung anzeigen [150]. Kedar et al. wiesen bei 19 Patienten mit SCA 1, SCA 3 und SCA 6 mit dem NEI-VFQ und dem NOS eine signifikant erniedrigte VRQoL nach, die insbesondere in den Kategorien Nah- und Fernsicht, Peripheres Sehen und Autofahren im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert war [141]. Diese Einschränkungen führen zu einer signifikanten Reduktion der sozialen Funktion und des eigenen Rollenbildes und zu einer Abhängigkeit der Betroffenen von anderen [141].

5.6.2 Sehschärfe und Kontrastsehen in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen

Die Bestimmung der zentralen Sehschärfe (=des Visus) ist die älteste und klinisch am häufigsten verwendete Untersuchung zur Beurteilung der Sehfunktion [151,152]. Eine Affektion der Sehbahn, die sich i.d.R. durch eine Visusstörung bemerkbar macht, wird bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen beobachtet. Zur Testung des Visus unter hohem Kontrast wird in wissenschaftlichen Arbeiten zumeist auf die standardisierten Visustafeln der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Studie

5. Einleitung

(ETDRS) zurückgegriffen [151,153,154]. Während bei der isolierten Visustestung bei hohem Kontrast leichtere Defizite übersehen werden können, ist die Testung der Kontrastempfindlichkeit sensitiver [138,155,156]. Zur Messung der Kontrastempfindlichkeit stehen multiple Testverfahren zur Verfügung: Sie unterscheiden sich im präsentierten Objekt, den Umgebungsbedingungen, unter denen das Objekt präsentiert wird, und der Testmethodik [157]. Die Kontrastempfindlichkeitskurve mit dem FACT Test kann am Sehtestgerät unter standardisierten Bedingungen (Beleuchtung, Entfernung) erhoben werden und Sinusgitter, die im FACT Test als Objekte eingesetzt werden, sind unabhängig vom sprachlichen Hintergrund der untersuchten Person [158]. Die Fläche unter der Kontrastempfindlichkeitskurve ist ein etablierter Parameter um die Kontrastempfindlichkeit der Probanden bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen in einem Wert zusammenzufassen [159,160].

Allgemein kann eine Visusreduktion langsam schleichend oder im Rahmen akuter Erkrankungen wie bei einem Zentralarterienverschluss oder einer Neuritis nervi optici auftreten. Beispiele neurologischer Erkrankung mit einer chronisch progredienten Visusreduktion sind die Alzheimer-Erkrankung [161] oder der Morbus Parkinson [162]. In einer heterogenen, vorselektierten Gruppe mit 184 Ataxiepatienten fanden Rabiah et al. bei 16 % eine Visusminderung [92]. Aus der großen Anzahl an hereditären Ataxien, die mit einer Visusstörung einhergehen können, seien beispielhaft folgende Befunde hervorgehoben: Bei Patienten mit Friedreich-Ataxie korreliert die Geschwindigkeit der Visusreduktion durch die Optikusatrophie mit der Erkrankungsschwere und der Repeat-Expansionslänge [163]. Für die SCA 7 als einziger klassischer ADCA II sind eine Visuseinschränkung im Rahmen einer pigmentären Makulopathie oder einer Zapfen-Stäbchen-Dystrophie charakteristisch und gehen der Ataxie sogar häufig voraus [126,164]. Doch auch Patienten mit anderen SCAs weisen Visusminderungen auf: So fanden Kedar et al. in 11 von 19 Patienten mit SCA 1, SCA 3 oder SCA 6 eine deutlich reduzierte binokuläre Kontrastempfindlichkeit, während die Visuswerte bei hohem Kontrast bei 0,8 oder höher lagen [141]. Zuletzt mehren sich bei der SCA 1 Fallberichte, die eine Assoziation mit einer pigmentären Makulopathie mit konsekutiver Visusminderung berichten [165–167].

5.6.3 Die Perimetrie in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen

In der klinischen Praxis ist die sogenannte achromatische Schwellenwertperimetrie ein etabliertes Verfahren, das seit Jahrzehnten in der Früherkennung und Verlaufsbeurteilung des Glaukoms angewendet wird [168,169]. Da sich Störungen der (afferenten) visuellen Achse im Gesichtsfeld manifestieren können, ist die Perimetrie darüber hinaus ein bewährtes Verfahren in der Beurteilung neuroophthalmologischer Erkrankungen, das bei allen Patienten mit Visusstörungen zur Abklärung empfohlen wird [170].

Kedar et al. begründen dies durch drei wichtige Entscheidungshilfen, die die Perimetrie liefern kann:

1. Die Perimetrie kann den Schädigungsort innerhalb der Sehbahn lokalisieren.
2. Die Perimetrie dient der Dokumentation und Verlaufsbeurteilung von Gesichtsfeldausfällen.
3. Gesichtsfelddefekte müssen bei der Planung der Therapie/Rehabilitation berücksichtigt werden, da sie Ausdruck einer deutlichen Behinderung des Alltags der Patienten sind. [Absatz nach 170]

Die mittlere Abweichung (mean deviation, MD) und der Inhomogenitätsindex (pattern standard deviation, PSD) als Bewertungsindices der Perimetrie werden zudem vereinzelt als Outcome-Parameter bei Studien nach dem Arzneimittelgesetz zusammen mit Visus und OCT-Parametern eingesetzt [171].

Bei Patienten mit Ataxie dient die Perimetrie – in Zusammenschau mit anderen diagnostischen Verfahren wie der Fundusuntersuchung – zum Ausschluss eines Glaukoms und kommt als Verlaufspareter bei Erkrankungen mit bekannter Beteiligung des visuellen Systems in Frage: So wurde der sogenannte visuelle Feldindex zur Beurteilung einer Progression einer Retinitis pigmentosa vorgeschlagen [172], die wiederum zum Krankheitsbild vieler hereditärer Ataxien zählt (z.B. NARP; Abetalipoproteinämie, Kearns-Sayre-Syndrom, in Einzelfällen auch bei der SCA 2 [173] u.a.). Patienten mit Friedreich-Ataxie und Affektion der Sehbahn zeigen bei der MD deutliche Abweichungen vom Normalbereich [174]. Bei der SCA 7 lässt sich eine Verschlechterung der MD über den Krankheitsverlauf nachweisen. Dies ist bereits bei subjektiv asymptomatischen Trägern der Fall, sodass die Perimetrie ggf. sogar zur Frühdiagnostik in Frage kommt [150]. Im Gegensatz dazu

5. Einleitung

zeigen Patienten mit SCA 3 keine Auffälligkeiten in der Perimetrie [175], zu den meisten anderen spinocerebellären Ataxien liegen keine Berichte zu Perimetrie-Ergebnissen vor.

5.6.4 Die optische Kohärenztomographie (OCT) in der Diagnostik neuroophthalmologischer Erkrankungen

Die OCT-Untersuchung ist eine einfach anwendbare, kostengünstige, nicht-invasive Methode zur Untersuchung der Netzhaut [176–178]. Die Weiterentwicklung vom Time Domain OCT (TD-OCT) zum Spectral Domain OCT (SD-OCT) führte zu einer 50-100fach schnelleren Bildakquisition bei gleichzeitig höherer Auflösung und weniger Bewegungsartefakten [179,180]. Die Auflösung neuerer SD-OCT-Geräte bei ca. 3-7 μm [75,181] liegt im Bereich histopathologischer Präparate [182] und ist damit um mehrere Größenordnungen besser als die Auflösung des cMRTs, dessen Auflösung im Millimeterbereich liegt. Zudem ist die OCT-Untersuchung schnell durchführbar, nebenwirkungsfrei und es gibt nahezu keine Kontraindikationen gegen eine OCT-Untersuchung [183]. Der parallele Einsatz eines integrierten Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO) bietet nicht nur eine schwarz-weiß Darstellung des Augenhintergrundes zur genauen Verortung lokaler Defekte, sondern erlaubt eine rasche Detektion von Befunden wie z.B. dem mikrozystischen Makulaödem mit hoher Sensitivität und Spezifität [184].

Die OCT-Untersuchung hat sich in der Neurologie zunächst v.a. bei chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen etabliert [180,185]. Die OCT kann in diesem Kontext bei der Beantwortung multipler Fragen dienen: Sie kann die Diagnose einer Optikusneuritis erhärten, typischerweise durch eine Schwellung der Nervenfaserschicht im Akutereignis [183]. Durch eine Analyse der Schichtdicken der Retina können differenzierte Aussagen zur Ätiologie, Pathogenese und Prognose getroffen werden. Die etabliertesten Parameter sind hierbei die Schichtdicken der peripapillär gemessenen retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL), die Ganglienzellschicht zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (GCIPL) und die innere Körnerschicht (INL) [186]. Allgemein weist eine Schwellung der INL auf entzündliche Prozesse hin, während eine Verdünnung der GCIPL und der pRNFL Biomarker für Neurodegeneration darstellen [75].

Bei der ätiologischen Abklärung hilft das Atrophiemuster, das sich beispielsweise zwischen einer Neuromyelitis optica (NMO), einer multiplen Sklerose (MS) oder

5. Einleitung

einem Susac Syndrom unterscheidet [187–189]. Mit Hilfe neuerer Parameter, wie der dreidimensionalen Analyse der Sehgrube, kann die Pathogenese visueller Einschränkungen weiter ergründet werden: Die Fovea centralis ist bei Patienten mit NMO flacher und weiter als bei Patienten mit MS ohne dass klinisch eine Optikusneuritis beobachtet wurde und ohne dass eine Atrophie von pRNFL oder GCIPL als OCT-morphologischem Korrelat einer stattgehabten Optikusneuritis nachweisbar wäre [190,191]. Die Verdünnung der pRNFL und der GCIPL gibt zudem eine quantitative Aussage über die Schwere der Optikusneuritis [139,192] und ist eng assoziiert mit klinischen Befunden wie der Sehschärfe bei niedrigem Kontrast [192,193], der Läsionslast im MRT [194,195] und dem Grad der Behinderung bei MS [192,195] oder der Sehkraft bezogenen Lebensqualität, wobei letztere insbesondere bei bilateralem Befall deutlich beeinträchtigt ist [139]. Des Weiteren kann die OCT die Prognoseabschätzung nach einer Optikusneuritis sowohl bezüglich der Sehkraft als auch bezüglich des Risikos eine definite MS zu entwickeln, verbessern [183]. Die Atrophie der GCIPL, die bereits acht Tage nach Ereignis OCT-morphologisch nachweisbar wird, ist in ihrem Ausmaß eng korreliert mit den Ergebnissen der Visustestung nach sechs Monaten [196]. Die Messung der Atrophie der GCIPL ist sensitiver in der Detektion eines Optikusneuritis-assoziierten Schadens als die Gesichtsfeldbestimmung oder Visustestung [197]. Ebenso ist eine Verdünnung der GCIPL bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom mit einer höheren Krankheitsaktivität und Konversionsrate in eine definitive MS verbunden [198]. Daneben kann die OCT zum Monitoring von Nebenwirkungen, z.B. bei der Therapie mit dem Wirkstoff Fingolimod [199] eingesetzt werden. Mittlerweile wurde die OCT bei einer Vielzahl anderer neurologischer Erkrankungen beispielsweise auch degenerativen Erkrankungen eingesetzt [161,200,201].

Während bei der SCA 7 eine Zapfen-Stäbchen-Dystrophie mit atrophisierender Makulopathie krankheitscharakteristisch ist und bereits vor Beginn der Ataxie auftreten kann [126,150,202], liegen bei den bisherigen OCT-Untersuchungen an Kohorten mit anderen SCAs teils widersprüchliche Ergebnisse vor: Pula et al. untersuchten eine gemischte Gruppe spinocerebellärer Ataxien (SCA 1, SCA 2, SCA 3 und SCA 6 sowie Patienten mit zerebellärer Multisystematrophie (MSAc)) und fanden eine Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) um den Sehnervenkopf bei SCA 2 und SCA 3 sowie eine Reduktion des gesamten Netzhautvolumens im Bereich der Makula (TMV) bei allen SCA 1, SCA 3, SCA 6 und

5. Einleitung

MSAc. Für die SCA 3 waren insbesondere die nasale und inferiore RNFL-Schichtdicke verschmälert [203]. Bereits im Kapitel 5.5.2 wurde auf Fallberichte zur pigmentären Makulopathie bei SCA 1 Patienten hingewiesen. Die OCT weist in diesen Patienten eine fokale Verdickung der Photorezeptorschicht sowie eine Lücke zwischen Pigmentepithel und der Membrana limitans externa nach [165,204], andere wiederum berichten von einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels im Bereich der Makula [167]. In der Fundusübersicht zeigt sich eine bilateral hypopigmentierte Fovea centralis [166] Auch ohne die genannten Auffälligkeiten werden Visuseinschränkungen bei der SCA 1 beschrieben, die bei Stricker et al. eine reduzierte peripapilläre RNFL-Schichtdicke mit Betonung im temporo-inferioren Bereich als pathophysiologisches Korrelat aufwiesen [205].

Alvarez et al. untersuchten neun Patienten mit SCA 3. Trotz unauffälliger Visuswerte, Gesichtsfelduntersuchungen und unauffälligem Fundus zeigten 83 % der Augen eine Atrophie der RNFL im Bereich der Papille im Vergleich zu alters- und geschlechtsadjustierten Vergleichswerten. Bei der Betrachtung der Sektoren war der temporale Bereich ausgespart, während die Atrophie besonders im oberen und unteren Quadranten betont war [Abschnitt zitiert nach 175].

5.7 Beteiligung der Sehbahn im Rahmen der Spinozerebellären Ataxie Typ 14 – bisheriger Stand der Forschung

Die Sehbahn wurde bisher im Rahmen der SCA 14 nicht systematisch untersucht, die bisherigen Erkenntnisse gründen sich auf Einzelfallberichte. Zwar vermuteten Al-Maghteh et al. [206] 1998 aufgrund von Linkage-Analysen, dass Varianten im PRKCG Gen für die Retinitis pigmentosa Typ 11 (RP11) verantwortlich sein könnten. In weiteren RP11-Familien wurde dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt [207] und die ursächliche Mutation konnte in einem Gen an anderer Stelle auf dem langen Arm von Chromosom 19 identifiziert werden [208].

Bei Patienten mit SCA 14 sind Berichte über Seheinschränkungen rar, eine Patientin mit einer Variante in Exon 3 beklagte intermittierendes Verschwommensehen, jedoch keine Doppelbilder [209], bei einer 21-jährigen, japanischen Patientin mit einer Variante G128D in Exon 4 wurde eine „retinale Degeneration“ im rechten Auge beschrieben, ohne dass ein erhöhter Augeninnendruck gefunden werden konnte [113]. Zudem waren die visuell evozierten Potentiale (VEP) und das

5. Einleitung

Elektroenzephalogramm (EEG) der Patientin und ihrer ebenfalls erkrankten Familienangehörigen sowie die Funduskopie der SCA 14-erkrankten Schwester der Patientin unauffällig. Der Visus oder eine andere klinische Konsequenz des genannten Befundes werden in dieser Studie jedoch nicht berichtet. Zudem bleibt die Ätiologie der retinalen Pathologie unklar [113].

In anderen Studien an SCA 14 Patienten waren, wenn bestimmt, der Visus [22], der Fundus [50], das Elektrokulogramm [11], das Elektoretinogramm (ERG) [127] und die VEP [106] unauffällig. Zudem berichtete kein Patient in einer Studie von Chen et al. ungewöhnliche Visuseinschränkungen [127].

5.8 Aufgabenstellung

Visuelle Störungen als extrazerebelläre Manifestationsformen vererbbarer Ataxien beeinträchtigen die Lebensqualität Betroffener maßgeblich [149,150,170].

Andererseits könnten spezifische retinale Veränderungen zur raschen und kostengünstigen Diagnostik hereditärer Ataxien beitragen [121,126]. Bisher sind visuelle Beschwerden bei spinocerebellären Ataxien und der SCA 14 im Speziellen nur unzureichend untersucht.

Ziel der aktuellen Untersuchung ist daher zu evaluieren, ob bei der SCA 14 visuelle Störungen vorliegen, deren Auswirkungen auf die Sehkraft-bezogene Lebensqualität zu untersuchen und ein ggf. vorhandenes pathophysiologisches Korrelat in der Sehbahn zu detektieren. Dazu wurden aus einer der weltweit größten SCA 14 Kohorten Patienten sowie geschlechts- und altersadjustierte gesunde Kontrollen rekrutiert. Der NEI-VFQ ist zur Erfassung der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität ein etablierter und in diesem Bereich der am häufigsten genutzte Fragebogen [136]. Die NOS wurde als Ergänzung des NEI-VFQ für neurologische Patienten komplementär entwickelt und validiert [148]. Als etablierte, praxisnahe und sensitive Parameter zur Objektivierung und Quantifizierung einer Sehbeeinträchtigung nutzten wir die mono- und binokuläre Visustestung [151,154], die binokuläre Kontrastempfindlichkeit [138,155,156] und die statische Schwellenwertperimetrie [170]. Die OCT mit integriertem SLO dient als nicht invasives, einfach anwendbares, zeit- und kostengünstiges Verfahren bei der Suche nach einem morphologischen Korrelaten innerhalb der Retina mit nahezu histopathologischer Genauigkeit [176,178,182].

6. Methoden

6.1 Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuell gültigen Form und nach geltendem, deutschem Recht durchgeführt. Sie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt. Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Einwilligung vor Teilnahme an der Studie.

6.2 Teilnehmer

Das aktuelle Kollektiv wurde im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie (Querschnittsstudie) zur besseren klinischen Charakterisierung von Patienten mit Veränderungen im PRKCG Gen an fünf deutschen Studienzentren (Charité Berlin, Jülich/Bonn, Düsseldorf, Essen und Tübingen) rekrutiert. Zusammen mit den Patienten wurde eine Kontrollgruppe mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten, die älter als 18 Jahre waren mit einem klinisch manifesten ataktischen Syndrom sowie dem Nachweis einer genetischen Variante im PRKCG Gen bei dem jeweiligen Patienten oder einem Verwandten 1. Grades. Nach den Richtlinien des ACMG [48] erfolgte die Einteilung der Varianten als pathogen, vermutlich pathogen, Variante unklarer Signifikanz (VUS), vermutlich benigne und benigne. Die Einteilung der Gruppen vermutlich pathogen, VUS und vermutlich benigne wurde anhand der Ergebnisse der Proteinstrukturvorhersage mit Hilfe des Swiss-Model Webservers [210,211] durch einen Genetiker reklassifiziert. Swiss-Model ist einer der weltweit meistgenutzten Webserver zur Proteinstrukturvorhersage, der anhand der Aminosäuresequenz auf Grundlage eines Homologiemodells vollautomatisch 3D-Strukturen eines Proteins erstellt [210]. Gesunde Kontrollen (GK) wurden aus dem Umfeld des Patienten oder aus Freiwilligen rekrutiert. Die ausführliche Beschreibungen zur Klassifizierung der PRKCG-Varianten ist nicht Gegenstand der aktuellen Arbeit und ist bei Schmitz-Hübsch et al. dargestellt [49].

Aus diesem bestehenden Studienkollektiv heraus wurden zwischen November 2012 bis April 2014 Patienten und gesunde Kontrollen für die visuelle Teilstudie gewonnen. Probanden mit einer neurologischen (neurodegenerativ, neuroinflammatorisch u.a.), ophthalmologischen (Katarakt, Glaukom u.a.) oder

6. Methoden

systemischen Vorerkrankung (fortgeschrittener Diabetes mellitus u.a.), die anamnestisch oder in den Untersuchungen am Auge auffällig wurden und von denen ein Einfluss auf Funktion oder Morphologie der Retina anzunehmen war, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Varianten innerhalb des PRKCG Gens, die als vermutlich benigne oder benigne eingeteilt wurden, wurden nicht in die aktuelle Studie eingeschlossen. Patienten mit einer VUS wurden zwar in die Studie eingeschlossen, die Daten wurden allerdings aufgrund der unklaren Pathogenität der genetischen Variante nicht zur statistischen Analyse verwendet.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie und der Seltenheit der SCA 14-Erkrankung werden alle von der statistischen Analyse ausgeschlossenen Patienten im Ergebnisteil mit präsentiert.

Abbildung 1 gibt in einer Flow-chart eine Übersicht über Ein- und Ausschluss in die aktuelle visuelle Substudie

Abbildung 1: Flowchart mit Übersicht über den Ein- und Ausschluss

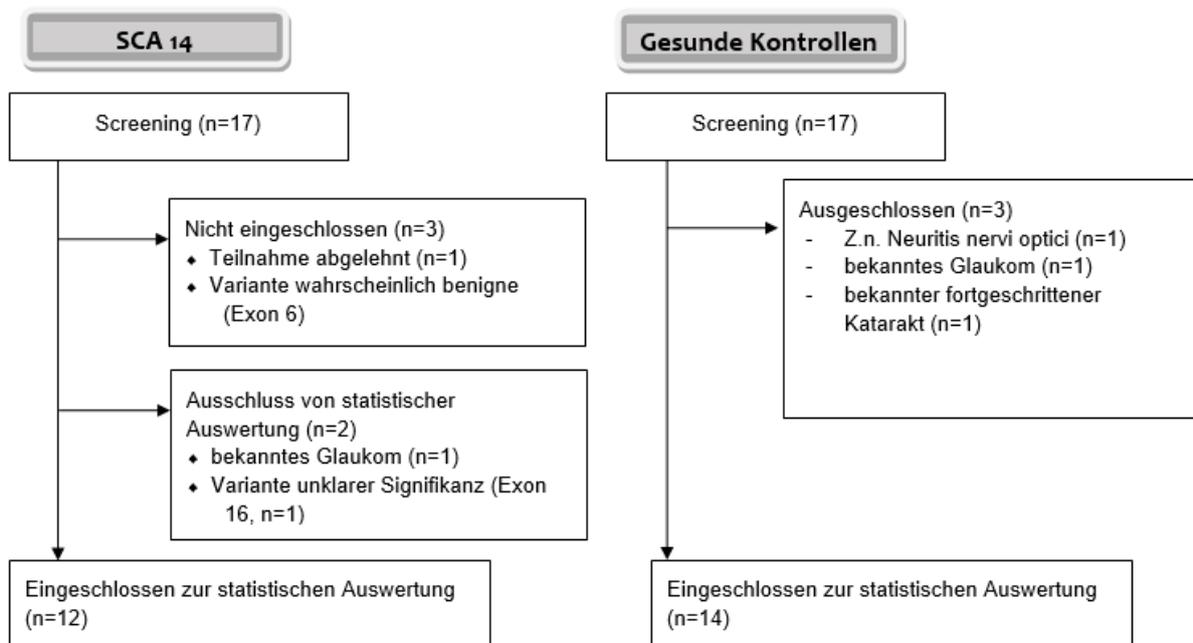


Abbildung wurde adaptiert nach [212]

6.3 Neurologische und ophthalmologische Befragung und Untersuchung

6.3.1 Erhebung anamnestischer und klinischer Daten

Alle Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Die ophthalmologische Abklärung eines Probanden inklusive Abfrage der Fragebögen, Gesichtsfeldbestimmung, Visustestung und OCT erfolgte innerhalb eines Tages. Die klinische Untersuchung und Graduierung der Ataxieschwere und Evaluation bezüglich weiterer, nicht-ataktischer Symptome sowie die okulomotorischen Untersuchungen wurden zumeist am selben Tag, allenfalls aber innerhalb desselben Monats von einem in der Beurteilung von Ataxien erfahrenen Untersucher durchgeführt.

Zunächst wurden Alter, Geschlecht, Refraktion und der Zylinderwert abgefragt. Wurde ein Wertebereich für die Refraktion angegeben (z.B., weil sich der Patient nicht sicher war) wurde der Mittelwert als Refraktion angenommen. Zudem wurden Vorerkrankungen erfasst, insbesondere wurde das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines Glaukoms, eines Kataraktes und eines arteriellen Hypertonus anhand eines vorgefertigten Erhebungsbogens mündlich erfragt.

6.3.2 Ataxie-Parameter: Krankheitsdauer, SARA-Score, INAS-Score

Um die Erkrankungsdauer bestimmen zu können, wurde als Erkrankungsbeginn der Zeitpunkt definiert, zu dem erstmalig eine bleibende Gangstörung aufgetreten war.

Zur Schweregradeinteilung der Ataxiesymptome wurde der „Scale for the assessment and rating of patients' ataxia“ (SARA) verwendet, wie in der Publikation von Schmitz-Hübsch et al. [213] beschrieben. Zusammengefasst ist der SARA-Score aus den folgenden acht Rubriken aufgebaut: Gang (0 – 8 Punkte), Stand (0 – 6 Punkte), Sitzen (0 – 4 Punkte), Sprechen (0 – 6 Punkte), Finger-Folge-Versuch (0 – 4 Punkte), Finger-Nase-Test (0 – 4 Punkte), schnelle, alternierende Bewegungen (0 – 4 Punkte) und dem Knie-Hacke-Test (0 – 4 Punkte). Insgesamt können 40 Punkte (höchster Schweregrad) erreicht werden.

6. Methoden

Nicht-Ataxie-Symptome wurden mit Hilfe des „Inventory of Non-Ataxia Signs“ (INAS) erfasst, der insgesamt 30 Items abfragt, die nicht im SARA-Score erfasst sind. Neben der Einteilung des Reflexstatus bei drei Eigenreflexen (Bizeps-, Patellar-, Achillessehnenreflex) und der Beurteilung des Babinski-Zeichens umfasst der INAS 20 klinische Untersuchungsmerkmale und fünf anamnestische Beschwerden, welche jeweils als nicht vorhanden, leicht, moderat oder schwer eingeschätzt werden.

Um aus diesen Items einen einfach zu vergleichenden Score berechnen zu können werden Items zu 16 binären Variablen zusammengefasst. Diese 16 Variablen charakterisieren verschiedene Manifestationsformen, die als vorhanden (1 Punkt) oder nicht vorhanden (0 Punkte) eingeteilt werden. Eine Manifestationsform gilt als vorhanden, wenn mindestens ein zugehöriges Item eine Störung anzeigt. Wenn mindestens ein Item nicht untersucht wurde, gilt die zugehörige Variable als fehlend, wenn alle anderen zugehörigen Items als normal gewertet werden.

Dementsprechend können im INAS-Score maximal 16 Punkte erreicht werden [Abschnitt zitiert nach 214].

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Rubriken Eingang in den INAS-Score finden. So werden die Items 15 – 19, die Einschränkungen der Okulomotorik abbilden, in keiner der 16 Variablen erfasst. Die Erhebung und Auswertung des INAS-Score erfolgte nach den Vorgaben von Jacobi et al. [214].

Im INAS werden zehn Arten von Okulomotorikstörung aufgelistet. Diese werden jeweils als vorhanden oder nicht vorhanden eingestuft. Sie sind im Einzelnen:

1. Sakkadierte Blickfolge
2. Square wave jerks während der Fixation
3. Downbeat-Nystagmus während der Fixation
4. Blickrichtungsnystagmus bei horizontaler Testung
5. Blickrichtungsnystagmus bei vertikaler Testung
6. Ophthalmoparese bei horizontalem Blick
7. Ophthalmoparese bei vertikalem Blick
8. Sakkadenverlangsamung
9. Hypometrische Sakkaden
10. Hypermetrische Sakkaden

6. Methoden

Da Okulomotorikstörungen potentiell als Einflussgröße u.a. auf Sehkraft und Sehkraft-bezogene Lebensqualität in Frage kommen, wurden diese einzeln in der SCA 14 Kohorte ausgewertet und mit den Ergebnissen der Visustestung und der Lebensqualität abgeglichen.

Neben Doppelbildern wird im INAS das Vorhandensein von Doppelbildern abgefragt. Diese werden bezüglich der Schwere als leicht, moderat oder schwergradig bzw. konstant vorhanden kategorisiert. Doppelbilder wurden allerdings auch in der neuroophthalmologischen Ergänzung zur Sehkraft-bezogenen Lebensqualität (Englisch Neuroophthalmic Supplement, NOS) abgefragt. Da die Abfrage in der NOS eine differenziertere Graduierung der Doppelbilder beinhaltet, wurde für die statistische Auswertung der Doppelbilder auf die Angabe aus der NOS zurückgegriffen (siehe 2.4.2).

Neben den genannten Störungen der Okulomotorik wurde das Vorhandensein von Oszillopsien erfragt. Der VOR sowie die Möglichkeit einer Fixationssuppression beim VOR wurden untersucht.

6.4 Fragebögen zur Erfassung der Visus-assozierten Lebensqualität

6.4.1 Der National Eye Institute – Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)

Die deutschsprachige Version des “National Eye Institute – Visual Function Questionnaire” (NEI-VFQ) wurde von allen Teilnehmern selbstständig ausgefüllt. Der Fragebogen umfasste sowohl die 25 Basisfragen als auch 14 Fragen des Appendix (sogenannter NEI-VFQ 39). Er dient der Quantifizierung der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität.

Die insgesamt 39 Fragen können 12 größeren Themenblöcken („Skalen“) zugeordnet werden. Diese sind: allgemeiner Gesundheitszustand, allgemeine Sehkraft, psychisches Befinden, Augenschmerzen, Nah- bzw. Fernsicht, Farbsehen, peripheres Sehen, soziale Funktionsfähigkeit, Autofahren, Ausüben sozialer Rollen und Abhängigkeit von anderen [131].

Die Auswertung des NEI-VFQ ist für die deutsche Übersetzung bereits ausführlich beschrieben [131]: Der Proband beantwortet zunächst Fragen, deren Antwortmöglichkeiten in Form einer Likert-Skala gegliedert sind. In der Regel sind 5

6. Methoden

oder 6 Antworten möglich. In der Auswertung werden diese „Rohdaten“ nach vorgegebenen Tabellen umkodiert in Zahlenwerte von 0 bis 100. Ein Zahlenwert von 100 entspricht dabei dem bestmöglichen Zustand in der jeweiligen Kategorie.

Der Mittelwert aus den Antworten in der jeweiligen Skala ergibt den Punktwert für diesen Themenblock. Ist zu einer Frage keine Antwort angegeben oder ist eine Antwort nicht eindeutig (mehrere Kreuze bei einer Antwort) wird der Mittelwert aus den verbleibenden anderen Antworten gebildet.

Der NEI-VFQ-Summscore errechnet sich aus dem ungewichteten Mittelwert aus allen Antworten mit Ausnahme der Antwort zur allgemeinen Gesundheit [131].

6.4.2. Die neuro-ophthalmologische Ergänzung (NOS)

Darüber hinaus wurde die NOS ausgefüllt, die aus zehn Fragen besteht. Die NOS ist als Ergänzung zum NEI-VFQ entwickelt worden und erfasst neurologische Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Sehkraft haben können. Wir verwendeten den Wortlaut der deutschen Übersetzung der Fragen der NOS nach Wagenbreth et al. ohne jedoch die drei zusätzlichen von Wagenbreth et al. vorgeschlagenen Items, die auf Gesichtsfelddefekte abzielen, zu integrieren [148]. Die verwendeten Fragen entsprechen somit inhaltlich der englischen Originalversion von Raphael et al. [145]. Zusammengefasst erfassen die Fragen der NOS Probleme durch 1. müde Augen, sehkraftbedingte Probleme 2. bei hellem Sonnenschein, 3. beim Parken eines Autos, 4. beim Bedienen eines Computers, 5. nicht durch das Tragen von einer Brille bzw. von Kontaktlinsen behebbare Unterschiede in der Sehkraft zwischen beiden Augen, 6. ein ungewöhnliches Aussehen des Auges oder des Lides, 7. Verschwommensehen, 8. Probleme beim Fokussieren und Verfolgen von Objekten, 9. binokuläre Doppelbilder und 10. das Vorhandensein einer Ptosis (ein- oder beidseitig).

Der Fragebogen ist analog dem NEI-VFQ aufgebaut und wurde mit diesem zusammen von den Probanden selbstständig ausgefüllt. Er gibt wie der NEI-VFQ Antwortmöglichkeiten in Form einer Likert-Skala mit 5 oder 6 Antwortmöglichkeiten vor, die ebenfalls auf Zahlenwerte von 0 bis 100 umkodiert werden. Der Summscore der NOS ist der Mittelwert der transformierten Werte aus den 10 Einzelkategorien.

6. Methoden

Zwar gibt es Anleitungen, wie auch einzelne Fragen der NOS zu 4 verschiedenen „Faktoren“ zusammengefasst werden können [148], jedoch wurde auf diese Art der Auswertung in der aktuellen Studie nicht zurückgegriffen.

Zur Berechnung eines zusammenfassenden Wertes von NOS und NEI-VFQ kann aus den 25 Basisfragen der NEI-VFQ – mit Ausnahme der Skala „allgemeine Gesundheit“, da diese nicht Sehkraft-spezifisch ist – und den zehn Skalen der NOS der Mittelwert gebildet werden. Dieser Summenscore kann nach Ergebnissen von Raphael et al. besser Patienten mit neuro-ophthalmologischer Erkrankung von gesunden Kontrollen unterscheiden als der NEI-VFQ allein [Abschnitt zitiert nach 145].

6.5 Monokuläre und binokuläre Testung der Sehleistung

Die Sehleistung des Auges besteht aus der zentralen Auflösungsfähigkeit des Auges, dem Visus (= der Sehschärfe), der Kontrastschärfe, der minimalen Lichtwahrnehmung, der Bewegungsdetektion, der Farbwahrnehmung, dem Farbkontrastsehen und dem peripheren Sehen [129]. Auch das periphere Sehen kann weiter untergliedert werden in die Fähigkeit zwei räumlich oder zeitlich getrennte Stimuli oder eine Bewegung zu detektieren [129]. In der aktuellen Studie wurden als Parameter der Sehleistung Visus sowie die Kontrastempfindlichkeit erfasst.

Der zentrale Visus ist operational definiert [215]: Er misst die Fähigkeit eines visuellen Systems zwei räumlich getrennte Stimuli, die sich mit hohem Kontrast von einem Hintergrund abheben, voneinander zu unterscheiden [129] (im weiteren HCVA für Englisch „high contrast visual acuity“, der Sehschärfe bei hohem Kontrast, oder als (klassische) Visustestung bezeichnet). Mathematisch handelt es sich beim Visus um den Kehrwert des kleinsten Winkels unter dem zwei Punkte in einem definierten Abstand zum Betrachter gerade noch als getrennt wahrgenommen werden können, dem sogenannten Minimum separabile [129]. Zur Bestimmung des Visus kommen verschiedene Visustafeln zur Anwendung.

Demgegenüber wird bei der Kontrastempfindlichkeit die Schwelle ermittelt, bei der gerade noch ein Helligkeitsunterschied zweier Lichtquellen wahrgenommen wird [129]. Dieser Schwellenwert wird auch als Minimum visibile bezeichnet [129]. Der Kehrwert dieses Schwellenwertes ist als die Kontrastempfindlichkeit definiert [216].

6. Methoden

Die Fähigkeit einen Helligkeitsunterschied wahrzunehmen hängt von der Objektgröße ab [158]. Zur Ermittlung der Kontrastempfindlichkeit können Streifenmuster oder Optotypen bzw. Buchstaben verwendet werden.

Sowohl die HCVA als auch die Kontrastempfindlichkeit wurden in der aktuellen Studie mit Hilfe des OPTEC 6500 P (Stereo Optical Co, Inc, Illinois, USA) bestimmt. Die Messungen fanden unter habitueller Brillen- bzw. Kontaktlinsenkorrektur für Weitsicht bei einer Leuchtdichte von 85 cd/m^2 (photopische Bedingungen) ohne Blendung in einem abgedunkelten Raum statt. Der OPTEC 6500 P wird erst durch Kontakt des Probanden mit dem Stirnaktivator illuminiert. Dieser Mechanismus soll sicherstellen, dass der Sehtest aus der korrekten Entfernung (in der aktuellen Studie 4 Meter) durchgeführt wird [217]. Der HCVA wurde zunächst monokulär und dann binokulär, die Kontrastempfindlichkeit ausschließlich binokulär gemessen. Die Auswahl der binokulären und nicht der monokulären Testung der Kontrastempfindlichkeit in der aktuellen Studie ist zum einen darin begründet, dass die binokuläre Testung besser das alltägliche Sehen widerspiegelt [155,218]. Zum anderen ist nach einer langen visuellen Teststrecke eine Ermüdung der Probanden zu erwarten, die zu falsch niedrigen Visuswerten führt [156].

Zur Messung des HCVA wurden die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Visustafeln eingesetzt [153], von denen eine in Abbildung 2 dargestellt ist. Diese ETDRS-Tafel wurde 1982 vom National Eye Institute entworfen, indem das Buchstabenset der Sloan Tafeln mit dem Aufbau der Bailey-Lovie Tafeln kombiniert wurde [151]. Dementsprechend ist die ETDRS-Visustafel aufgebaut aus 14 Reihen à 5 Buchstaben in Form eines invertierten Dreiecks, d.h. die Buchstaben werden von Reihe zu Reihe in Schritten von 0,1 log kleiner [151,219]. Jeder Reihe ist ein Visuswert zugeordnet. Die Buchstaben sind Großbuchstaben ohne Serife (d.h. feinen Linien am Ende eines Buchstabens) mit ähnlicher Lesbarkeit [151]. Die letzte Zeile, in der der Patient noch 3 von 5 Buchstaben korrekt benennt definiert den Visus des Patienten. Die genaue Anzahl an Buchstaben, die in dieser letzten Zeile gerade noch erkannt wurde, wurde zu einer verfeinerten Graduierung der Visuswerte genutzt. Der negative dekadische Logarithmus der Visuswerte der ETDRS-Visustafel ergibt den sogenannten logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution)-Score. Visuswerte ab 0,8 gelten nach den Empfehlungen des International Council of

6. Methoden

Ophthalmology als normal [154]. Dies entspricht einem logMAR-Wert von 0,1 oder kleiner.

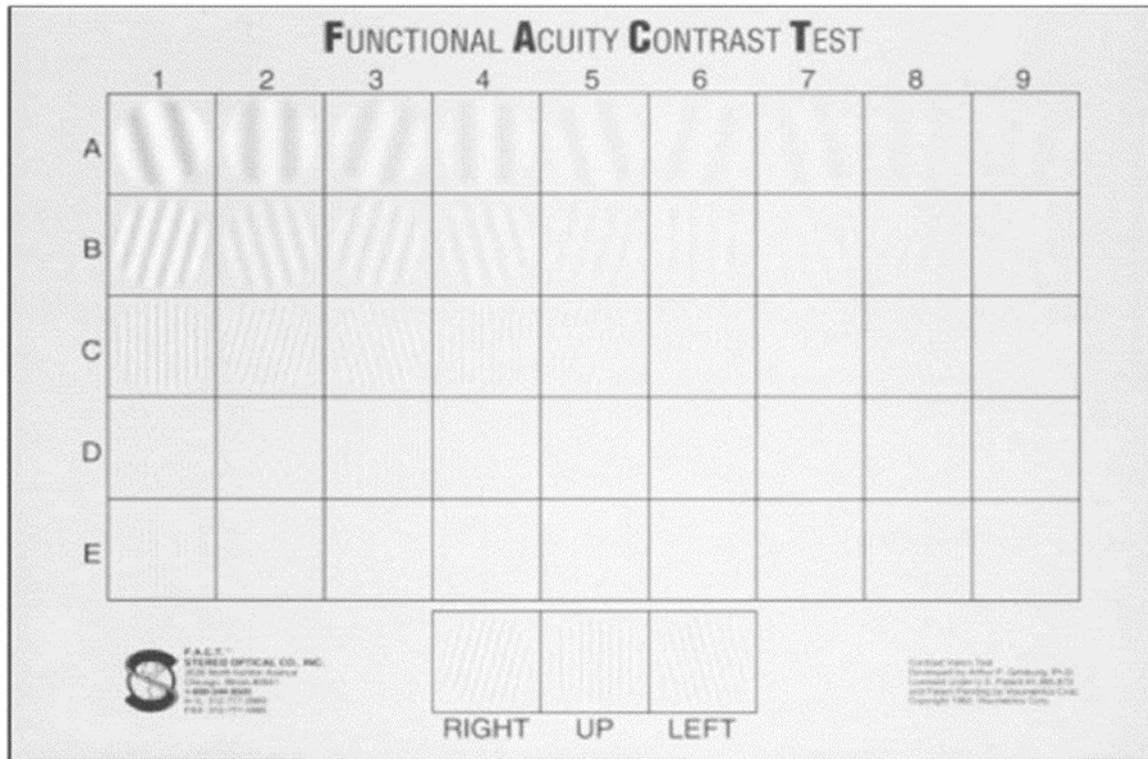


Zur Bestimmung der Kontrastempfindlichkeit nutzten wir den Functional Acuity Vision Contrast Test (F.A.C.T.®) nach Ginsburg [220,221], der in Abbildung 3 dargestellt ist. Dieser Test besteht aus fünf Reihen und jede Reihe enthält neun Felder, in denen auf einem runden, grauen Hintergrund Sinusgitter präsentiert werden [222]. Der graue Hintergrund dient der Vermeidung von Störbildern durch den Alias-Effekt [220]. Die Ausrichtung der Sinusgitter, Englisch „phase“, kann entweder um 15° nach links oben oder nach rechts oben verkippt oder senkrecht sein und soll vom Patienten korrekt benannt werden [222]. Das Leuchtdichteprofil dieser Streifenmuster zeigt dabei einen sinusoidalen Verlauf, weshalb auch von Sinusgittern gesprochen wird [222].

6. Methoden

Innerhalb einer Reihe nimmt der Kontrast in 0,15 logarithmischen Schritten von links nach rechts ab [220]. Die Ortsfrequenz beschreibt die Breite der Streifenmuster, wird als Wellenzahl pro Winkelgrad (Englisch cycles per degree, cpd) angegeben [223] und nimmt von Zeile zu Zeile zu. Beim F.A.C.T. liegen die Ortsfrequenzen bei 1,5 / 3 / 6 / 12 und 18 cpd [220]. Die letzte erkannte Ausrichtung eines Streifenmusters definiert die Kontrastempfindlichkeit bei der jeweiligen Ortsfrequenz.

Abbildung 3: Der Functional Acuity Contrast Test (F.A.C.T.)



F.A.C.T. Visustafel mit 9x5 Feldern. Für den F.A.C.T. sind drei Kenngrößen von Bedeutung: Kontrast, Ortsfrequenz und Orientierung des Streifenmusters. Von links nach rechts nimmt der Kontrast ab, von oben nach unten nimmt die Ortsfrequenz zu. Den Reihen A, B, C, D, E sind die Ortsfrequenzen 1,5 / 3 / 6 / 12 und 18 cycles per degree zugeordnet. Der Proband muss die Orientierung des Streifenmusters erkennen. Die letzte erkannte Orientierung innerhalb einer Zeile definiert die Kontrastempfindlichkeit bei der jeweiligen Ortsfrequenz.

Zur Verwendung zugelassen von Stereo Optical.

Die Ortsfrequenz kann in diesen Tests als das physikalische Analogon zur Objektgröße von Optotypen betrachtet werden [158]. Im Gegensatz zu Buchstaben haben Streifenmuster den Vorteil, dass alle Felder die gleiche Kontrastschwelle besitzen (d.h. den gleichen Schwierigkeitsgrad erkannt zu werden). Während das Erkennen von Buchstaben abhängig vom Bildungs- und Sprachniveau des Probanden ist, umgehen Streifenmuster diesen Bias [158]. Nachteil der

6. Methoden

Streifenmuster ist hingegen, dass bei nur drei Antwortmöglichkeiten die Chance die richtige Antwort zu erraten bei 33 % liegt. Das kann die Re-Test-Reliabilität beeinträchtigen [158].

Logarithmierte Werte der Kontrastempfindlichkeit (Englisch contrast sensitivity, daher logCS) sind ähnlich den logMAR Werten annähernd äquidistant gestuft und erlauben dadurch parametrische Testverfahren, im Unterschied zu den logMAR Werten bedeuten jedoch hohe logCS Werte eine gute Kontrastempfindlichkeit [224].

Die logarithmierte Kontrastempfindlichkeitskurve ergibt sich durch Auftragen des Zehnerlogarithmus der Ortsfrequenz auf der x-Achse gegen die jeweils zugehörige Kontrastempfindlichkeit auf der y-Achse [225]. Wie bei Bock et al. beschrieben, führten wir zur Ermittlung eines Wertes der „globalen“ Kontrastempfindlichkeit eine computerbasierte Kurvenanpassung der Kontrastempfindlichkeitskurve mit Hilfe von Regressionsgleichungen nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate durch. Hiernach bestimmten wir die Fläche unter der angepassten Kontrastempfindlichkeitskurve zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Wert der logarithmierten Ortsfrequenz (d.h. zwischen $x_0 = \log_{10}(1,5)$ und $x_4 = \log_{10}(18)$) [Abschnitt zitiert nach 159].

Sowohl bei der Prüfung der HCVA als auch bei der Prüfung der Kontrastempfindlichkeit wurden die Probanden dazu angehalten Buchstaben zu erraten, auch wenn sie diese ggf. nicht sicher identifizieren konnten. Durch diese „Forced Choice“-Fragemethode soll die subjektive Komponente reduziert werden, ab welchem „Grad der Unsicherheit“ der jeweilige Proband die Visustestung abbricht [226].

6.6 Gesichtsfeld-Bestimmung

Das Gesichtsfeld beschreibt alle visuellen Wahrnehmungen, die beim fixierten Blick geradeaus ohne Bewegungen von Kopf, Körper oder Augen erkannt werden [227]. Ein intaktes Gesichtsfeld reicht temporal bis 90 – 100°, nach oben und nach nasal je 50 – 60° und nach unten 70° [227,228]. Perimeter ermitteln die sogenannte „Leuchtdichteunterschiedsempfindlichkeit“ für unterschiedliche Stellen im Gesichtsfeld [227,229]. Diese ist beim Gesunden in der Fovea centralis am höchsten und nimmt zur Peripherie hin ab [227].

In der aktuellen Studie wurden die Gesichtsfelder in einem abgedunkelten Raum vollautomatisch mit dem Humphrey Field Analyzer II 720 (abgekürzt HFA, Zeiss Meditec

6. Methoden

AG) erhoben. Bekannte Fehlsichtigkeiten wurden mit Korrekturgläsern entsprechend der Herstellerangaben ausgeglichen [230]. Zum Ende der Studie wurden bei einem Ataxiepatienten und einer GK das Gesichtsfeld aus organisatorischen Gründen mit dem Heidelberg Edge Perimeter (abgekürzt HEP, Software Version 2.2.1) bestimmt. Das HEP zählt zu einer neueren Gerätegeneration und kann Glaukomveränderungen früher detektieren als der HFA [231]. Die Ergebnisse des HFA und des HEP können nicht ineinander umgerechnet werden, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Die folgenden Ausführungen zur Perimetrie beziehen sich auf den HFA, wenn nicht anderweitig ausgewiesen.

Unabhängig vom Gerät basierte die Gesichtsfeld-Testung in der aktuellen Studie auf einer statischen Schwellenwert-Perimetrie, die das 30-2 Prüfpunktraster verwendete. Der Kopf des Probanden wird durch eine Stirn- und Kinnstütze adjustiert und fixiert einen zentralen Punkt während der Untersuchung. Zur Überprüfung der korrekten Fixierung steht während der Untersuchung ein Augenmonitor zur Verfügung. Zudem überwacht der HFA die Lage des blinden Fleckes während der Untersuchung, indem ca. 5 % der Stimuli im Bereich des vermuteten blinden Flecks angeboten werden [230].

„Statische“ Perimetrie bedeutet, dass an vordefinierten Punkten im Gesichtsfeld leuchtende Stimuli unterschiedlicher Leuchtdichte erscheinen. Sobald der Proband den Stimulus erkennt drückt er den „Patientenschalter“ [230]. Ein 30-2 Prüfpunktraster testet Punkte auf einer Halbkugel in einem Bereich von 30° um den Fixationsbereich ab. Der Schwellenwert, der in Dezibel (dB) angegeben wird, ist die Leuchtdichte mit der ein Punkt vom Proband mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % erkannt wird [229]. Dabei ist 0 dB der stärkste und 50 dB der schwächste vom Gerät projizierte Stimulus [232]. Die Stimuli werden auf einem hellen Hintergrund angeboten, um die Untersuchung unempfindlicher gegenüber Streulicht aus dem Raum zu gestalten [228]. Zur schnelleren Datenakquise nutzen moderne Perimeter Algorithmen, die anhand von Parametern wie dem Alter der Probanden und der bereits ermittelten Schwellenwerte in benachbarten Punkten des Gesichtsfeldes den Probanden individualisiert Intensitäten in der Nähe des Erwartungswertes anbieten. Der Algorithmus des HFA ist der „Swedish Interactive Thresholding Algorithm“ (SITA) während das HEP den „Adaptive Staircase Thresholding Algorithm“ (ASTA) nutzt. Je nach Untersuchungsziel kann dieser Algorithmus modifiziert werden [231]. In der hier

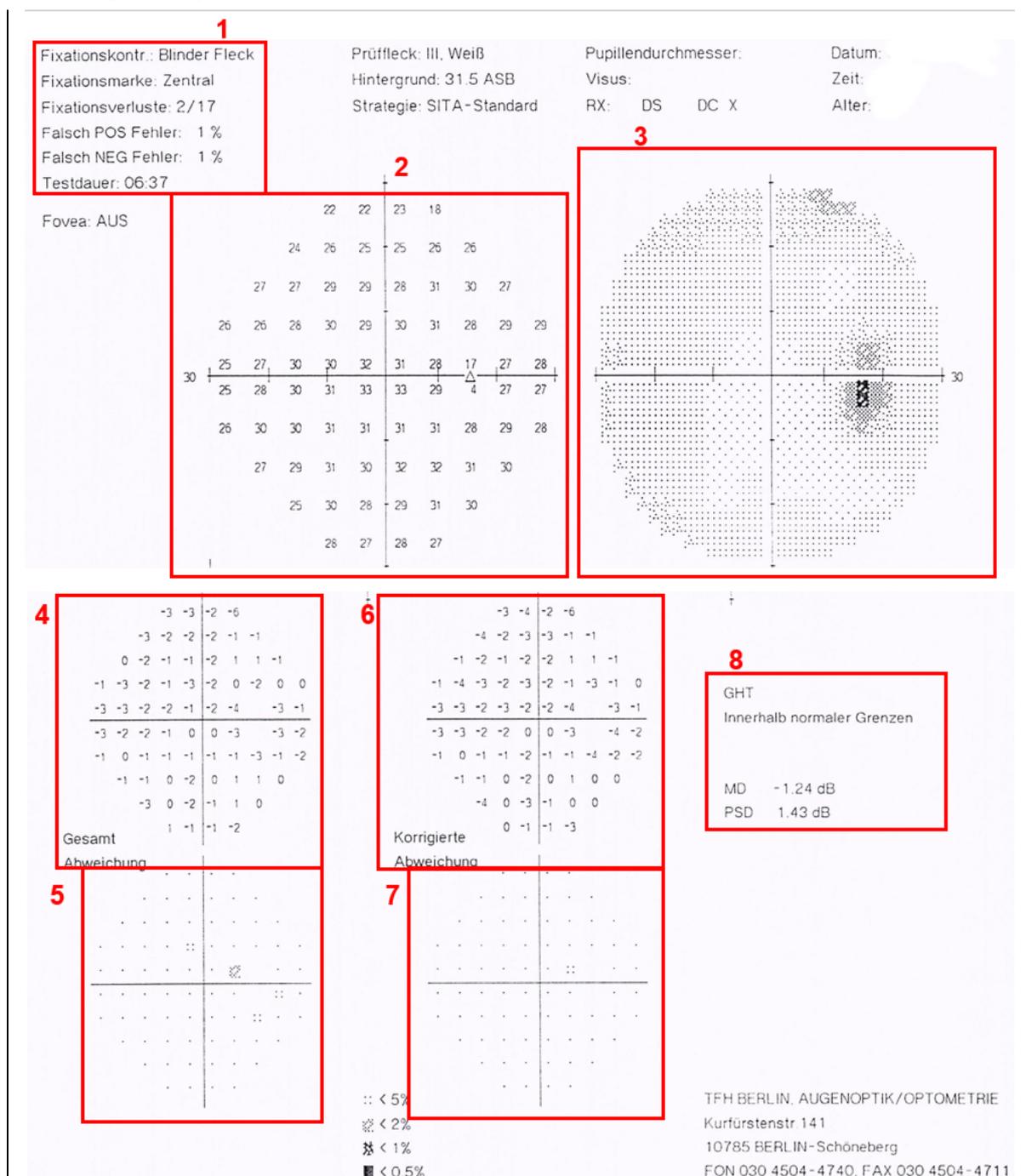
6. Methoden

vorliegenden Studie wurde jeweils der SITA- bzw. ASTA-Standard-Algorithmus genutzt.

Abbildung 4 zeigt die anonymisierte Ausgabe eines SCA14-Patienten des HFA. Die Reliabilitätsparameter Fixationsverluste, falsch negative und falsch positive Fehler dienen der Abschätzung der Verlässlichkeit der Perimetrieergebnisse (Abb. 4, Nummer 1). Daneben enthält die Ausgabe eine numerische Schwellenwertübersicht für jeden Punkt des Gesichtsfeldes in Dezibel (dB) (Abb. 4, Nummer 2) [230]. Zur rascheren Übersicht werden diese Dezibelwerte zusätzlich in einer Grautonskala dargestellt (Abb. 4, Nummer 3) [230]. Eine weitere Gesichtsfeldübersicht gibt die Abweichung des jeweiligen Schwellenwertes vom Referenzwert unter Berücksichtigung des Alters an (Abb. 4, Nummer 4). Die dritte numerische Darstellung zeigt lokalisierte Auffälligkeiten im Muster des Gesichtsfeldes auf (Abb. 4, Nummer 6) [228]. Das erste dieser beiden Diagramme wird in der mittleren Abweichung (MD für Englisch „mean deviation“), das zweite im Inhomogenitätsindex (PSD für Englisch „pattern standard deviation“) zusammengefasst [228]. Zu den beiden numerischen Diagrammen ist jeweils ein Wahrscheinlichkeitsdiagramm angegeben, die für jeden einzelnen Punkt kodieren wie wahrscheinlich die gemessene Abweichung in der Referenzgruppe anzutreffen ist (Abb. 4, Nummer 5 und 7) [230]. Als globale Bewertungsindices gibt der HFA die MD, die PSD sowie den Glaukom-Halbfeldtests (GHT) an. Zur Kontrolle der Reliabilität der Daten werden Fixationsverluste sowie die Rate der falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse herangezogen. Ein Fixationsverlust wird erfasst, wenn innerhalb des Areals in dem physiologisch der blinde Fleck zu erwarten ist, Stimuli registriert werden [230]. Als falsch-positiver Fehler wird gewertet, wenn der Proband reagiert, obwohl kein Stimulus angeboten wurde oder eine Reaktionszeit aufweist, die physiologisch nicht möglich ist [230]. Falsch-negative Fehler zählen Ereignisse, bei denen Stimuli weit oberhalb der bereits ermittelten Schwellenintensität nicht erkannt werden [230].

6. Methoden

Abbildung 4: Ausgabe des Humphrey Field Analyzer



In Feld 1 weist die Reliabilitätsindices aus. Feld 2 gibt für jeden einzelnen Punkt des Gesichtsfeldes die numerischen Schwellenwerte, Feld 3 die dazugehörigen Grauwerte zur schnelleren Übersicht an. In Feld 4 sind für jeden Punkt die Abweichung zu alterskorrigierten Kohorten angegeben, während Feld 6 Inhomogenitäten im Gesichtsfeldmuster anzeigt. In den Feldern 5 und 7 sind für jeden Punkt die Wahrscheinlichkeiten kodiert, mit denen die gefundene Abweichung/Inhomogenität in der Normalbevölkerung zu erwarten ist. In Feld 8 werden die globalen Indices berichtet: Der Glaukom-Halbfeldtest gibt durch Vergleich von fünf Zonen im oberen mit fünf korrespondierenden Regionen im unteren Gesichtsfeld die Wahrscheinlichkeit eines Glaukoms wieder. Mittlere Abweichung und Inhomogenitätsindex fassen die Felder 4 bzw. 6 zusammen. Die Ausgabe zeigt einen unauffälligen Normalbefund.

6. Methoden

Mit welchen Reliabilitätsindices eine Perimetrie noch sinnvoll auswertbar erscheint, hängt zum einen von der Fragestellung ab und ist zum anderen in verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabt worden: Während die Geräteeinstellung des HFA Fixationsverluste von 20 % indiziert und Probanden mit einer Rate von falsch positiven Fehlern ab 15 % von der Progressionsanalyse ausschließt [230], wurden in der Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), einer der größten amerikanischen perimetrischen Studien zum Verlauf beim Offenwinkelglaukom, für alle drei Parameter (falsch Positive, falsch Negative und Fixationsverluste) eine Rate von je 33 % akzeptiert [233]. Da trotz dieser permissiven Grenzwerte der OHTS einige Augen der vorliegenden Ataxiekohorte die Reliabilitätskriterien nicht erfüllten, entschieden wir uns zu einer vorrangig deskriptiven Auswertung der Perimetrie-Ergebnisse. Aufgrund des explorativen Charakters der aktuellen Studie führten wir einen Gruppenvergleich nach Ausschluss der Probanden mit einer Rate falsch positiver und falsch negativer Fehler oberhalb von 33 % durch, da diese beiden Parameter zu deutlichen Beeinträchtigungen der Reliabilität führen [230,234]. Nur Gesichtsfelder, die am HFA ermittelt wurden gingen in die statistische Auswertung ein.

Normwerte für die globalen Indices werden für die MD bei 0 bis -2 dB angegeben, wobei niedrigere MD-Werte eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes anzeigen [234]. Bei der PSD zeigen niedrige Werte an, dass das Gesichtsfeld eine physiologische Form aufweist, während hohe Werte Irregularitäten indizieren [230]. Für MD wie für PSD gibt die Ausgabe des HFA das Signifikanzniveau an, sobald Werte außerhalb des Normbereichs liegen. Der GHT ist ein Test der bei Verdacht auf ein Glaukom angewendet wird. Er vergleicht 5 Zonen im oberen und unteren Gesichtsfeld miteinander auf das Vorhandensein lokalisierter, Glaukom typischer Ausfallmuster. Entsprechend werden die Ergebnisse als normal, grenzwertig („borderline“) oder außerhalb des Normalbereichs angegeben. Liegen die gefundenen Schwellenwerte in einem Bereich der nur bei 0,5 % der Normalbevölkerung zu erwarten wäre, befundet der GHT hingegen eine unnormal hohe bzw. generelle Absenkung der Empfindlichkeit [230]. Der GHT wird nur unter der Fragestellung eines Glaukoms als Teil einer umfassenderen Abklärung empfohlen, während von dem Test bei Vorliegen möglicher interferierender Erkrankungen abgeraten wird, da das Risiko falsch-positiver Befunde zu hoch ist [230]. Der Test wurde daher in der aktuellen Studie nicht ausgewertet.

6.7 Die optische Kohärenztomographie und das Scanning Laser Ophthalmoskop

Die optische Kohärenztomographie (Englisch „optical coherence tomography“, OCT) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das auf Grundlage der optischen Interferometrie hochauflösende zwei- und dreidimensionale Schnittbilder der inneren Strukturen streuender Medien erzeugen kann [183,235,236].

Ähnlichkeiten der OCT mit der Ultraschalluntersuchungen führen zu Analogien in der Terminologie [235,236]: Bei beiden Verfahren wird ein Wellenpaket auf ein zu untersuchendes Gewebe gesendet, die Wellen werden reflektiert und aus der Laufzeit und Intensität des reflektierten Lichtes kann ein axiales Bild (A-Bild) von einer bestimmten Stelle des untersuchten Gewebes errechnet werden [237].

Im Gegensatz zum Ultraschall erzeugt ein OCT-Gerät kohärentes Licht im sichtbaren oder infraroten Bereich. Als Quelle für das Licht dienen Superlumineszenz-Dioden oder Kurzpulslaser [237].

Das kohärente Licht wird im OCT-Gerät durch Spiegel geteilt und auf das zu untersuchende Medium (der Probe, in unserer Studie das Probandenaugenzweidimensionalen Retina) bzw. eine Referenz gelenkt. Je nach Entfernung und Gewebeeigenschaften wird das Licht in der Probe unterschiedlich gestreut bzw. reflektiert. Anhand der Interferenz zwischen dem zurückgestreuten Licht der Probe und der Referenz kann dann ein differenziertes Bild der Probe errechnet werden [Abschnitt zitiert nach 237].

Durch transversales Abtasten kann ein zweidimensionales B-Bild zusammengesetzt werden, neuere Geräte können bei hoher transversaler Abtastrate dreidimensionale Bilder errechnen [236].

Während die älteren TD-OCTs das transversale Abtasten durch mechanische Veränderung der Position des Spiegels zur Referenz erreichten [238] können die neueren Fourier-Domain-OCTs mit einer breitbandigen Lichtquelle unter Zuhilfenahme der Fourieranalyse ausreichende Tiefeninformation über das untersuchte Medium erhalten, sodass die Position des Referenzspiegels statisch bleiben kann und die Geschwindigkeit der Datenerfassung steigt [238]. Der Einsatz von breitbandigem Licht verbessert neben der schnelleren Scangeschwindigkeit die axiale Auflösung auf bis zu 2 μm [238]. Bei diesen Fourier-Domain-OCTs werden

6. Methoden

zwei Varianten grundlegend unterschieden: 1. die SD-OCT sowie 2. das Swept-Source-OCT. Beim SD-OCT wird das reflektierte Licht mit Hilfe einer CCD-Kamera und einem Spektrometer detektiert [239].

Um die Artefaktlast durch Augenbewegungen zu reduzieren werden Eye Tracking Systeme eingesetzt. Ein solcher Eye Tracker ist TruTrack®. Er nutzt einen zweiten Laserstrahl, der Augenbewegungen verfolgen und ausgleichen soll und dadurch Bewegungsartefakte reduziert [240]. Ferner kann die Scanqualität mit Hilfe des Automatic Real Time (ART)-Mean Modus erhöht werden, in dem dieser mehrere A-Scans mittelt.

In der aktuellen Studie wurden alle Probanden von erfahrenen Untersuchern (n=4) mit einem SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) mit eingebauten konfokalem SLO (Wellenlänge = 820 nm) und aktiviertem Eye-Tracking-System TruTrack® an beiden Augen untersucht. Alle Probanden wurden an demselben Gerät untersucht. Das SLO bietet eine hochauflösende Darstellung des Augenhintergrundes, die mit den OCT-Befunden verglichen werden kann. Das SLO ist ebenfalls eine nicht-invasive Untersuchungstechnik, die ein Laserlicht durch eine Lochblende und eine komplizierte Anordnung von Spiegeln auf einen Punkt auf der Netzhautoberfläche fokussiert [241]. Das reflektierte Licht wird durch eine Lochblende gefiltert, sodass nur reflektiertes Licht von einem bestimmten Punkt des Fundus zur Auswertung gelangt [241,242]. Durch Bewegung der Spiegel wird der Augenhintergrund abgerastert (gescannt), was die Namensherkunft der Untersuchungsmethode erklärt [242]. Die Bildaufnahme wird innerhalb von wenigen Millisekunden erzielt [242].

Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten Raum statt. Auf eine diagnostische Mydriasis wurde verzichtet. Durch verstellbare Stirn- und Kinnstützen wurde der Kopf des Probanden ausgerichtet. Zwischen den Aufnahmen wurden Patienten aktiv aufgefordert zu blinzeln, um die Augen befeuchtet zu halten. Bei allen Patienten wurde ein peripapillärer Ringscan (Abbildung 5a-d) sowie ein Makula-Scan (Abbildung 6) durchgeführt.

Für den peripapillären Ringscan wurde ein Kreis mit einem Durchmesser von 3,4 mm um den Sehnervenkopf gelegt (Scanwinkel 12°, 1536 A-scans). Der ART-Mean Modus war aktiviert, es wurden zwischen 16 – 100 Bilder gemittelt.

6. Methoden

Abbildung 5: Übersicht über die untersuchten Parameter im peripapillären Ringscan.

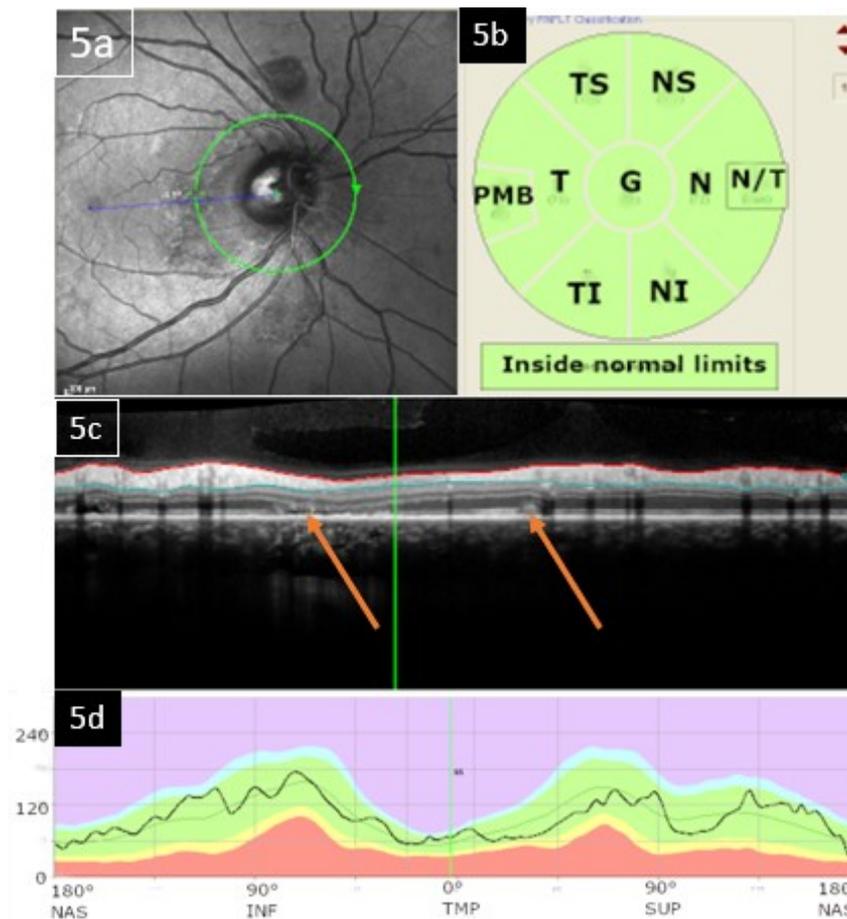


Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Ringscan-Parameter. In Abb. 5a ist das SLO-Bild zu abgebildet. Abb. 5c gibt die korrespondierende OCT-Darstellung wieder. Diese erhält man, indem man den in Abb. 5a abgebildeten Ring nasal aufschneidet und aufklappt. Zudem ist in Abbildung 5c die retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) zwischen einer roten und blauen Begrenzungslinie zu erkennen. Das Spectralis-OCT Gerät vergleicht die Schichtdicke mit altersentsprechenden Referenzwerten und gibt die Häufigkeit farbkodiert wieder. In Abbildung 5b zeigt eine solche farbkodierte Darstellung, die die Schichtdicken der RNFL im gesamten Kreisabschnitt (G=pRNFL), in den Abschnitten nasal (N), inferior-nasal (NI), inferior-temporal (TI), temporal (T), superior-temporal (ST), superior-nasal (NS) sowie im im papillo-makulären Bündel (PMB) angibt. Zudem wird der Quotient aus nasal zu temporal bestimmt (N/T). Die Farbkodierung entspricht der Abbildung 5d. Die schwarze Linie der Abbildung 5d ordnet die Schichtdicke der RNFL im Vergleich zur Referenzkohorte ein. Auf der x-Achse ist die Lokalisation auf dem Kreisabschnitt aufgetragen von NAS(al) über INF(erior), temporal (TMP), und SUP(erior) wieder nach nasal. Auf der y-Achse ist die Schichtdicke der RNFL in μm angegeben. Die durchschnittliche RNFL-Schichtdicke der Referenzkohorte ist als dunkelgrüne Linie zu erkennen. Die schwarze Linie des hier gemessenen Probanden liegt vollständig im grünen Bereich, d.h. im Normbereich. Dieser gibt den Bereich von 5. Bis zur 95. Perzentile wieder. Blau bzw. gelb geben den Bereich von der 95.-99. Bzw. von 1.-5. Perzentile wieder, während violett und rot Werte jenseits der 99. bzw. 1. Perzentile repräsentieren.

Obwohl die Schichtdicke der RNFL bei diesem Probanden (Patient 14) im Normbereich liegt, ist sowohl in der SLO- als auch in der OCT-Darstellung (orangene Pfeile) eine Auffälligkeit zu erkennen, die einer Pigmentepitheliopathie zuzuordnen ist.

Aufnahmen wurden mit einem SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland, Spectralis Eye Explorer 1.8.6.0, Viewing module 5.8.3.0) erstellt.

6. Methoden

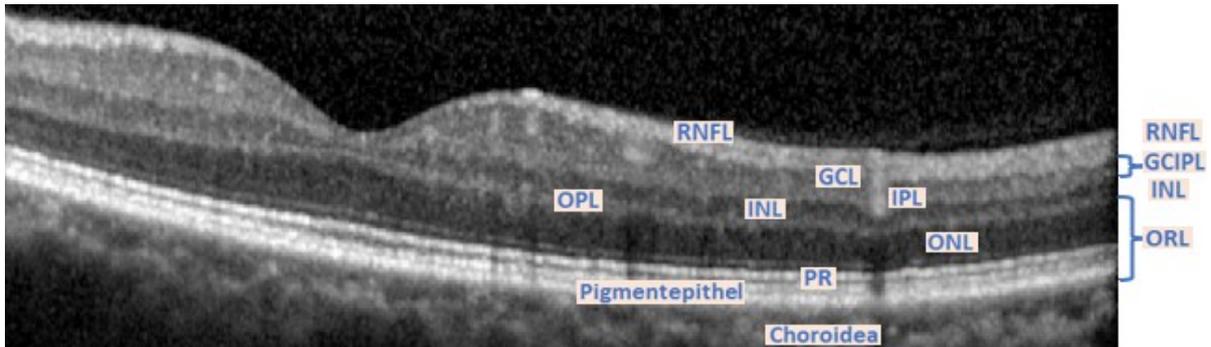
Der peripapilläre Ring-Scan ist ein Standardprotokoll, in dem die Dicke der Nervenfaserschicht im Bereich des Sehnervenkopfes rasch bestimmt werden kann [183]. Nachteil des Ring-Scans ist, dass peripapillär eine hohe Blutgefäßdichte ist, die insbesondere bei bereits atrophierte Nervenfaserschicht zu einem Unterschätzen der Atrophie führen kann [243]. Das Spectralis-OCT bestimmt die RNFL-Schichtdicke in Echtzeit und setzt sie in eine farbkodierte Relation zu einer Referenzpopulation. Neben der Beurteilung der mittleren Schichtdicke im gesamten peripapillären Ring (pRNFL) werden automatisch auch die mittleren Schichtdicken der Quadranten nasal (RNFL-N), temporal (RNFL-T), superior (RNFL-S) und inferior (RNFL-I), die Schichtdicke im Bereich des papillo-makulären Faserbündels (RNFL-PMB) und das Verhältnis zwischen nasaler und temporaler RNFL-Schichtdicke bestimmt. Die einzelnen Quadranten sind daher von Relevanz, da verschiedene Erkrankungen schwerpunktmäßig in Quadranten auftreten. Ein Beispiel ist der temporal betonte Atrophie der RNFL bei der MS, die insbesondere auch die kleinen Axonen des PMB betrifft [183].

Dreidimensionale Makula-Scans wurden in einem Areal von 25°x 30° um die Fovea centralis erfasst. Pro Makula-Scan wurden 61 vertikale B-Scans aufgenommen, wobei sich jeder B-Scan aus 768 eindimensionalen A-Scans zusammensetzt. Der ART-Modus war auch beim Makula-Scan aktiviert und mittelte die Bilder aus zwölf Aufnahmen. Zur Schichtdickenanalyse wurde eine automatische Software (Eye Explorer 1.8.6.0 mit Viewer-Modul 5.8.3.0) zur Segmentierung vom Hersteller genutzt. Alle Segmentierungen wurden danach – verblindet bezüglich der Patientenummer und Gruppenzugehörigkeit – von zwei Untersuchern nacheinander visuell überprüft und manuell korrigiert, wo notwendig. Zur Bestimmung der Schichtdicke wurde ein Kreis mit einem 6 mm-Durchmesser um die Fovea gelegt. In diesem Kreis wurden das Gesamtvolumen der Netzhaut (Englisch „total macular volume“ (TMV)), die kombinierte Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht (aus dem Englischen GCIPL für ganglion cell-inner plexiform layer) und die innere Körnerschicht (INL für Englisch inner nuclear layer) untersucht. Die GCIPL ist bei der SCA 14 besonders interessant, da sich in dieser Zellschicht post mortem die meisten Zellen mit PKC γ nachweisen lassen [60], aufgrund des niedrigen Kontrastunterschiedes in der OCT ist eine getrennte Darstellung dieser Schichten nicht valide [183]. Die äußeren Retinaschichten zwischen INL und Bruchmembran wurden in einem Parameter zusammengefasst (als „outer retinal layers“, ORL).

6. Methoden

Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Retinaschichten und die erhobenen Parameter des Makula-Scans.

Abbildung 6: Übersicht über die untersuchten Parameter im Makula-Scan



An einer vergrößerten Darstellung der Retina sind die Schichten von der inneren Grenzmembran bis zur Choroidea aufgetragen. Entsprechend dem Gebrauch in wissenschaftlichen Artikeln werden für die Schichten die englischen Abkürzungen genutzt. Diese sind im Einzelnen: die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die Ganglienzellschicht (GCL), die innere plexiforme Schicht (IPL), die innere Körnerschicht (INL), die äußere plexiforme Schicht (OPL), die äußere Körnerschicht, die Photorezeptorschicht (PR) und die Pigmentepithelschicht. Diese ist von Choroidea durch die Bruch'sche Membran getrennt. Am rechten Rand sind die in der aktuellen Studie untersuchten Schichten und Schicht-Kombinationen ausgewiesen. Neben der RNFL und der INL umfasst dies die „GCIPL“ als Kombination von GCL und IPL sowie die äußeren retinalen Schichten (ORL) von der OPL bis zur Bruch-Membran.

Aufnahmen wurden mit einem SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland, Spectralis Eye Explorer 1.8.6.0, Viewing module 5.8.3.0) erstellt.

Alle OCT-Bilder sowie die zugehörigen Fundusbilder der SLO-Kamera wurden zunächst nach Auffälligkeiten gescreent. Auffällige Bilder wurden von einem erfahrenen Neuroophthalmologen, der bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindet war, bewertet.

Die Beurteilung der Bildqualität der OCT-Bilder erfolgte durch eine erfahrene Untersucherin nach den OSCAR IB-Qualitätskriterien [244]. Diese Qualitätskriterien sollen die Messgenauigkeit bei der Bestimmung der RNFL erhöhen [244]. OSCAR-IB ist ein Akronym, bei dem jeder Buchstabe für ein Qualitätsmerkmal steht, das beurteilt werden soll:

„O“ – offensichtliche Probleme, die unter den anderen Punkten nicht abgehandelt werden.

„S“ – Signalstärke > 15 bei ausreichender Mittelung durch die ART-Mittelung

„C“ – ist der Ring-Scan korrekt zentriert (Englisch „centered“)?

6. Methoden

„A“ – Gab es einen Fehler im **A**lgorithmus, d.h. wurden die jeweiligen Schichtgrenzen korrekt erkannt?

„R“ – Gibt es eine sichtbare retinale Pathologie, die die RNFL-Bestimmung beeinträchtigt?

„I“ – Ist der Fundus ausreichend belichtet (Englisch „illuminated“), sodass alle retinalen Strukturen ausreichend sichtbar sind?

„B“ – Ist der Messstrahl (Englisch „measurement beam“) zentral platziert? [Abschnitt zitiert nach 244]

Ausschlusskriterien zur weiteren statistischen Auswertung der OCT-Bilder eines Auges waren entsprechend gängiger Empfehlungen und wie bereits berichtet Erkrankungen, die anamnestisch oder in den Untersuchungen am Auge auffällig wurden, und von denen ein Einfluss auf Funktion oder Morphologie der Retina anzunehmen war, wie ein Glaukom, ein hoher Brechungsfehler des Auges (± 6 Dioptrien), eine bereits stattgehabte Optikusneuritis oder ein ausgeprägter Katarakt [245]. Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Untersuchern, OCT-Geräten, Erkrankungen und Studien wurden die APOSTEL-Kriterien entwickelt, die zu standardisierten Darstellungen der OCT-Befunde in Veröffentlichungen beitragen sollen [245]. Die OCT-Befunde der vorliegenden Studie sind entsprechend den APOSTEL-Empfehlungen berichtet. Dies beinhaltet die Verwendung der gängigen englischen Abkürzungen der einzelnen Schichten (z.B. RNFL anstatt RNFS für die retinale Nervenfaserschicht).

6.8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit der Software-Version SPSS 22 (IBM, Armonk, NY) durchgeführt. Die deskriptive Beschreibung der Kohorte erfolgte durch Angabe des Mittelwertes, der Standardabweichung sowie durch Angabe der Maximal- und Minimalwerte. Um auf Gruppenunterschiede zwischen kategorialen Variablen (Geschlecht) zu untersuchen wurde der zweiseitige Chi²-Test verwendet. Für ordinal oder metrisch verteilte Variablen, für die genau eine Variable je Proband vorlag, wurde mit dem U-Test nach Mann-Whitney (MWU) auf Gruppenunterschiede untersucht. Der MWU ist ein Rangsummentest, d.h. der MWU wertet nicht den absolut gemessenen Wert, sondern den Rang, den der entsprechende Wert innerhalb der Messreihe einnimmt. Der MWU ist als nicht-parametrischer Test für

6. Methoden

unabhängige Stichproben in kleinen Gruppen ohne Normalverteilung der Ergebnisse valide durchführbar [246]. Er wurde daher zum Vergleich zwischen den Gruppen für die Auswertung

- der Fragebögen NEI-VFQ, NOS
- der binokulär gemessenen HCVA
- der binokulär gemessenen Kontrastempfindlichkeit, inklusive aller Subscores bei verschiedenen Ortsfrequenzen

untersucht. Zur visuellen Darstellung der NEI-VFQ Ergebnisse und der Ergebnisse der Kontrastempfindlichkeit wurden sogenannte Beeswarm-Plots mit dem Statistikprogramm "R" (R software version 3.6.1) mit der Benutzeroberfläche RStudio (Version 1.2.1335) verwendet. Beeswarm-Plots sind zum einen analog sogenannter Boxplots aufgebaut: Diese wiederum bestehen aus einer Box, die vom 25. bis zum 75. Perzentil reicht. Innerhalb der Box kennzeichnet ein Querstrich die Lage des Medians. Auf die Darstellung der Whisker, die i.d.R. den 1,5-fachen Interquartilsabstand anzeigen, wurde in der aktuellen Darstellung verzichtet. Zusätzlich werden im Beeswarm-Plot die Ergebnisse aller Probanden angezeigt, wobei ein Proband durch jeweils einen Punkt symbolisiert wird. Um auch mehrere Probanden aus derselben Gruppe mit gleichem Ergebnis erkennen zu können, werden die Probanden auf der x-Achse leicht voneinander versetzt. Um die jeweiligen Diagramme zu erstellen, wurde das Softwarepaket ggplot2 verwendet. Mit Hilfe von ggpubr wurden die 12 Diagramme zu einer Abbildung angeordnet. Die angegebenen p-Werte innerhalb des Diagramms wurden mit SPSS berechnet wie oben bereits beschrieben.

Wurden Parameter zwischen den Gruppen verglichen, die an beiden Augen erhoben wurden, wurden verallgemeinerte Schätzgleichungen (Englisch „generalized estimation equation models“ (GEE)) angewendet. Als abhängige Variable wurden in der GEE folgende Parameter definiert:

- Gesichtsfeldparameter (MD, PSD, Fixationsverlust, falsch-negative und falsch-positive Antworten)
- monokuläre Visusbestimmungen
- alle OCT-Parameter,

während die Gruppe als Faktor (unabhängige Variable) gegeben war.

7. Ergebnisse

GEEs wurden von Zeger und Liang 1986 entwickelt [247] und fassen u.a. korrelierte Beobachtungen eines Patienten (in der aktuellen Studie: Augenpaare) als Cluster zusammen [248]. In einer Arbeitskorrelationsmatrix wird der vermutete Zusammenhang innerhalb des Clusters anhand biologischer und statistischer Überlegungen angegeben. Die Wahl dieser Matrix beeinflusst maßgeblich Effizienz und Validität des statistischen Modells. Wenn über den Zusammenhang kein Vorwissen besteht, wird die Matrix als „unstrukturiert“ definiert. Für Strukturen in denen ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Elementen des Clusters besteht ohne dass eine „Hierarchisierung“ sinnvoll ist – wie beispielsweise bei Augenpaaren – sollte die Arbeitskorrelationsmatrix als austauschbar definiert werden [248]. Daher wurde in der aktuellen Studie die Arbeitskorrelationsmatrix für alle GEEs als „austauschbar“ definiert.

In einem zweiten Analyseschritt untersuchten wir innerhalb der SCA 14 Kohorte auf einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere (dem SARA-Score), der Erkrankungsdauer, der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität inklusive der Subscores und den binokulären Sehtestergebnissen mit Hilfe eines Spearman's Rho Korrelationstest. Zudem untersuchten wir auf eine mögliche Assoziation zwischen der Erkrankungsschwere und Dauer und den mit der OCT gemessenen Schichtdicken. Da bei diesen Messungen Ergebnisse für jedes Auge vorliegen, wurde dieser Zusammenhang wieder mit GEEs analysiert. Erkrankungsschwere bzw. -dauer wurden je als Kovariate und die jeweilige Schichtdicke bzw. das Ergebnis des jeweiligen Sehtests wurden als abhängige Variable definiert. Die Arbeitskorrelationsmatrix wurde in Analogie zur obigen Erklärung als austauschbar gewählt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Aufgrund des Pilotcharakters der aktuellen Studie war die Zielsetzung eine Hypothesengenerierung. Auf eine Korrektur für multiples Testen wurde daher verzichtet.

7. Ergebnisse

7.1 Demographische Daten, Kohortenübersicht

Von 17 nach Alter und Geschlecht gematchten Probandenpaaren standen nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 12 Ataxie-Patienten mit einer

7. Ergebnisse

genetischen Variante im PRKCG Gen und 14 gesunde Kontrollen (GK) zur statistischen Auswertung zur Verfügung. Obwohl die gesunden Kontrollen aufgrund von Ein- und Ausschlussfaktoren der visuellen Substudie nicht dem ursprünglichen 1:1 Matching entsprachen, waren die Gruppen für Geschlecht und Alter nicht signifikant unterschiedlich.

Zudem werden zwei Ataxiepatienten in der vorliegenden Arbeit beschrieben, die zwar eine Variante im PRKCG Gen aufwiesen, allerdings wegen eines Glaukoms bzw. einer Variante unklarer Signifikanz nicht in die statistische Auswertung miteingegangen sind. Von den insgesamt 14 Patienten wurden 13 genetisch getestet, bei einem Patienten lag eine positive Familienanamnese und eine klinisch apparente ataktische Störung vor. Der Bruder dieses Patienten war positiv auf eine Deletion in Exon 3 des PRKCG Gens getestet, sodass dieser Patient mit in die Studie eingeschlossen wurde. Bei 9 der statistisch ausgewerteten 12 Ataxie-Patienten nahm ein weiteres Familienmitglied an der Studie teil (4 Familien), bei drei der Patienten war kein weiterer Verwandter eingeschlossen worden. Eine Übersicht über demographische Daten gibt Tabelle 2. Von den 12 statistisch ausgewerteten Patienten hatten 6 Patienten eine sicher pathogene Variante im PRKCG Gen, bei den anderen 6 untersuchten Patienten lag eine wahrscheinlich pathogene Variante vor. Die Varianten der statistisch ausgewerteten Patienten lagen in den Exonen 1 bis 4, d.h. die genetische Variante lag in der regulatorischen Domäne der PKC γ . Alle als sicher pathogen eingestuft Varianten betrafen ein Cystein in einem der Zinkfinger motive der regulatorischen Domäne. Abbildung 7 gibt eine Übersicht über die Lage der Varianten innerhalb des PRKCG Gens und der Proteinstruktur der PKC γ . Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien lag bei keinem der 12 statistisch ausgewerteten Patienten eine permanente ophthalmologische Erkrankung vor. Patient 3 gab an, dass er eine Infektion auf dem linken Auge gehabt habe, die folgenlos abgeheilt sei, ein Patient gab Schmerzen in den Augen, ein anderer monokuläre Doppelbilder auf dem rechten Auge an. Zur Erklärung sei ergänzt, dass an späterer Stelle in der NOS alle Patienten explizit nach Doppelbildern befragt wurden, allerdings nur zwei Patienten Doppelbilder bei der Frage nach ophthalmologischen Vorerkrankungen berichteten, von denen eine wegen eines Glaukoms aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

7. Ergebnisse

Tabelle 2: Demographische Angaben

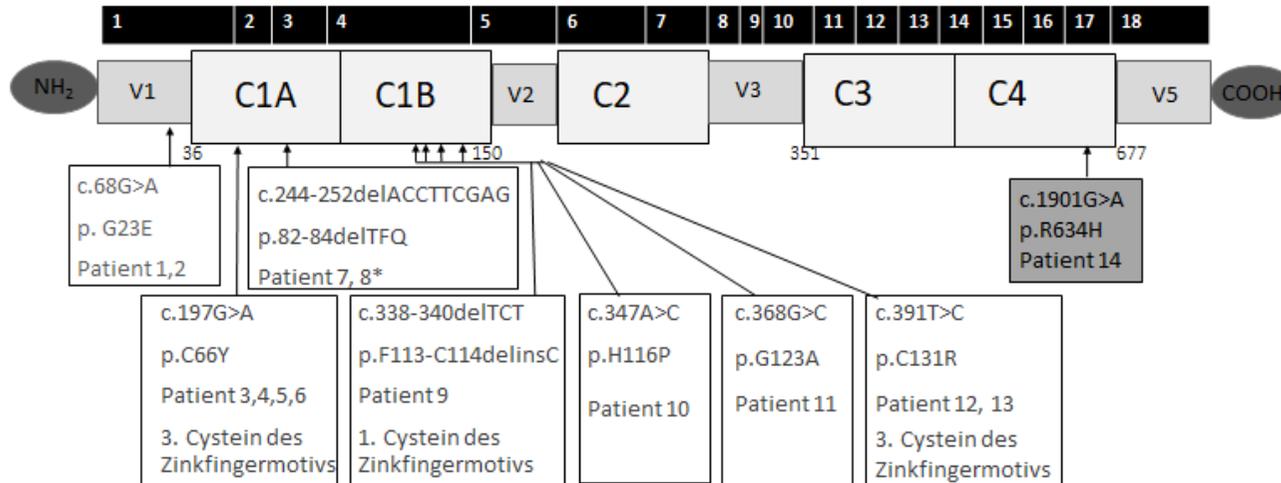
	SCA 14	GK	p
Anzahl an Probanden	12	14	
Geschlecht			
Anzahl männlich	6	8	0,716 (Chi ²)
Anzahl weiblich	6	6	
Alter in Jahren			
Mittelwert ± SD	51,75 ± 13,6	50,7 ± 11,1	0,820 (MWU)
Wertebereich	29 – 70	30 – 65	
Refraktion			
Mittelwert ± SD	0,0 ± 1,3	-0,4 ± 1,9	0,292 (MWU)
Wertebereich	-3,0 – 2,5	-5,0 – 2,5	
Zylinder			
Mittelwert ± SD	-0,1 ± 0,9	-0,2 ± 0,7	0,760 (MWU)
Wertebereich	-2,25 – 2,5	-3,0 – 1,25	

Für die Geschlechter ist die jeweilige Anzahl pro Gruppe angegeben, für Alter, Refraktion und Zylinder ist der Mittelwert ± SD (Englisch standard deviation = Standardabweichung) angegeben. Abkürzungen: GK: Gesunde Kontrollen, MWU: Mann-Whitney-U-test

Tabelle wurde adaptiert nach [212]

7. Ergebnisse

Abbildung 7: Übersicht über genetische Varianten



Übersicht über die genetischen Varianten innerhalb des PRKCG Gens. In der ersten Zeile sind die Exone des PRKCG Gens notiert. Darunter folgt die Proteinstruktur der PKC γ . In der Abbildung sind alle Ataxie-Patienten aufgeführt, deren genetische Variante als pathogen, wahrscheinlich pathogen oder als Variante unklarer Signifikanz (Patient 14, grau unterlegt) eingeschätzt wurde. *Patient 7 und 8 waren Brüder mit apparenter Ataxie. Allerdings wurde nur Patient 7 genetisch getestet.

Tabelle 3: Einzelübersicht mit Angabe der genetischen Varianten, der Wahrscheinlichkeit der Pathogenität, Ataxieschwere, der Krankheitsdauer in Jahren und ophthalmologischer Kernbefunde

Patient	Alter	Familie	Genetische Variante	Pathogenität	Auge	SLO-/OCT-Befund	ophthalmologische Anamnese	SARA Score	Krankheitsdauer	statistisch ausgewertet
P1	51	1	G23E	vermutlich	OD			10,5	22	Ja
					OS					
P2	40	1	G23E	vermutlich	OD	Kalzifizierende Exsudate		7,5	15	Ja
					OS					
P3	31	2	C66Y	Gesichert	OD	Tortuositas		9,5	18	Ja
					OS	Tortuositas	Z.n. Infektion			

7. Ergebnisse

P4	60	2	C66Y	Gesichert	OD		Augenschmerzen	20,5	12	Ja
					OS		Augenschmerzen			
P5	63	2	C66Y	Gesichert	OD			9,5	13	Ja
					OS					
P6	51	k.w.FM.	C66Y	Gesichert	OD	Drusen		13,5	5	Ja
					OS					
P7	68	3	82-84delTFQ	vermutlich	OD			14,5	32	Ja
					OS					
P8	60	3	82-84delTFQ	vermutlich	OD			11	17	Ja
					OS					
P9	62	k.w.FM.	F113-C114delinsC	vermutlich	OD		Glaukom/Diplopie	9,5	9	Nein (Glaukom)
					OS		Glaukom/Diplopie			
P10	43	k.w.FM.	H116P	vermutlich	OD			11	42	Ja
					OS					
P11	70	k.w.FM.	G123A	vermutlich	OD			11	33	Ja
					OS					
P12	55	4	C131R	Gesichert	OD		Diplopie	11,5	44	Ja
					OS					
P13	29	4	C131R	Gesichert	OD			6,5	0	Ja
					OS					
P14	50	k.w.FM.	R634H	VUS	OD	Pigmentepitheliopathie		14	5	Nein (VUS)
					OS	Pigmentepitheliopathie				

Legende zur Tabelle 3: In der Tabelle sind die 14 Patienten der Studie dargestellt mit der zugehörigen Variante, Ataxieparametern und den erhobenen anamnestischen ophthalmologischen und visuell sichtbaren OCT-/SLO-Befunden. Die Krankheitsdauer ist in Jahren angegeben. Bei der genetischen Variante ist die Veränderung auf Aminosäureebene dargestellt. Die Erkrankungsdauer ist ein retrospektiver Parameter, wann bei dem jeweiligen Patienten eine Gangstörung eingesetzt hat. Patientin 9 und Patient 14 wurden wegen eines Glaukoms bzw. einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.“

Abkürzungen: k.w. FM. – kein weiteres Familienmitglied, OD – rechtes Auge, OS – linkes Auge, SARA-Score – Score zur Beurteilung der Ataxieschwere, SLO – Scanning Laser Ophthalmoskop (Fundusübersicht), VUS – Variante unklarer Signifikanz.

Die Tabelle wurde modifiziert nach dem Supplement von [212]

7. Ergebnisse

7.2 Ataxie-Parameter in der SCA 14 Kohorte

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Verteilung von Erkrankungsschwere, die durch den SARA-Score erfasst wurde, die Erkrankungsdauer und den INAS-Score, der als Score die Belastung von Ataxie-Patienten durch extrazerebelläre Manifestationen anzeigen soll.

Tabelle 4: Ataxieparameter: Erkrankungsdauer, -schwere und Begleitsymptome in der SCA 14 Kohorte

	Mittelwert \pm SD	Wertebereich
Krankheitsdauer in Jahren	20,7 \pm 13,7	0 – 44
SARA Score (0 – 40)	11,4 \pm 3,6	6,5 – 20,5
INAS Score (0 – 16)	2,58 \pm 1,88	0 – 6

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Ataxieparameter, im SARA-Score sind zwischen 0 und 40 Punkte zu erreichen, beim INAS-Score zwischen 0 und 16 Punkten, wobei hohe Punktzahlen eine höhere Krankheitslast anzeigen. Abkürzungen: INAS = Inventory of Non-Ataxia Signs, SARA: Englisch Scale for the assessment and rating of ataxia, Skala zur Einschätzung und Bewertung der Ataxie, SD = Standard Abweichung.

Alle zwölf Patienten wiesen Okulomotorikstörungen auf und alle Patienten zeigten sakkadierte Blickfolgebewegungen, die bei sechs Patienten als hypermetrisch und bei fünf als hypometrisch eingestuft wurden. Bei einem Patienten war die Einordnung nicht eindeutig möglich. Bei keinem der Patienten wurde ein Downbeat-Nystagmus oder eine Sakkadenverlangsamung beschrieben. Neun Patienten hatten einen horizontalen Blickrichtungsnystagmus, drei dieser neun Patienten wiesen zusätzlich einen vertikalen Blickrichtungsnystagmus auf. Der vestibulo-okuläre Reflex war bei zwei Patienten eingeschränkt, während neun Patienten eine gestörte Fixationssuppression aufwiesen. Bei drei Patienten wurden zudem square wave jerks während der Fixation beobachtet. Sieben der zwölf Patienten zeigten in der Untersuchung Doppelbilder, die bei zwei Patienten als moderat und einem Patienten als schwergradig eingeschätzt wurden. Lediglich zwei Patienten gaben Oszillopsien an.

7.3 Ergebnisse der Fragebögen NEI-VFQ und NOS

Die Ergebnisse der einzelnen Skalen des NEI-VFQ ist in den Abbildungen 8A-8L angegeben, während Tabelle 5 die Ergebnisse der Skalen der NOS sowie die Ergebnisse der Summenscores zusammenfasst. Während SCA 14 Patienten ihre Gesundheits-bezogene Lebensqualität als reduziert angeben ($p = 0,001$), nehmen sie gleichzeitig die Sehkraft-bezogene Lebensqualität statistisch gesehen ähnlich war wie Probanden der gesunden Kontrollgruppe.

7. Ergebnisse

Abbildung 8: Gruppenvergleich der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität (Subskalen des NEI-VFQ)

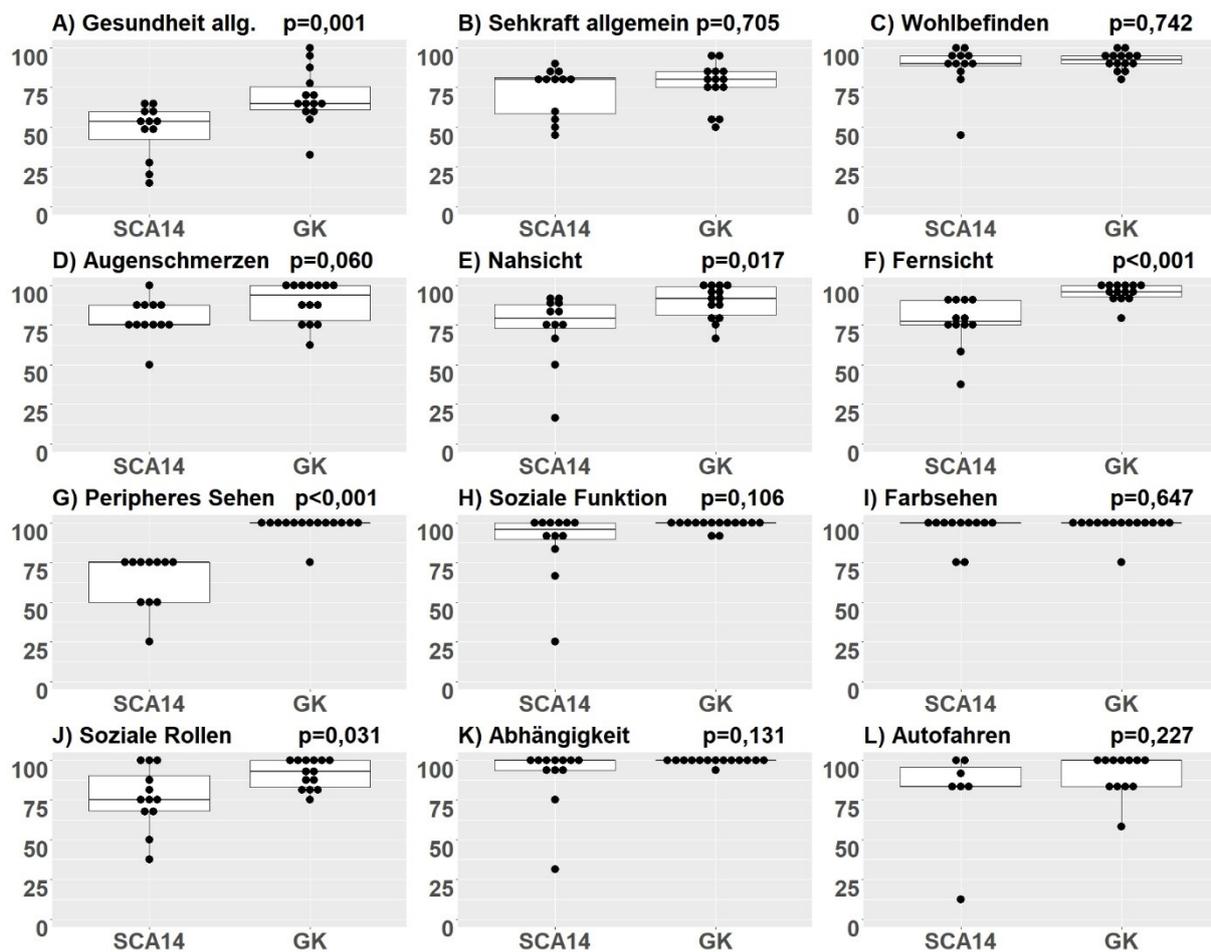


Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Skalen des NEI-VFQ. Die Punktwerte dieser 12 Skalen werden durch Mittelung der Antworten zu der entsprechenden Fragekategorie erhalten. Ein Wert von 100 ist für jede Skala der bestmögliche Wert und zeigt Beschwerdefreiheit an. Mit Ausnahme der Skala zur allgemeinen Gesundheit beziehen sich alle anderen Skalen auf die Sehkraft-assoziierte Lebensqualität. Dementsprechend meint die Überschrift „Soziale Rolle“, wie gut oder schlecht die soziale Rolle aufgrund von Sehbeschwerden noch ausgeübt werden kann. Da nur wenige der SCA 14 Patienten Autofahren ist die absolute Zahl an Punkten in Abbildung 8L entsprechend reduziert.

Beeswarm-Plots vereinen die Darstellung von Boxplots, in denen die Box von der 25. zur 75. Perzentile reicht und der mittlere Strich den Median anzeigt, mit einer Punktwolke, die die Lage der Ergebnisse jedes einzelnen Probanden anzeigt. Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen SCA 14 Kohorte und gesunden Kontrollen ist neben der jeweiligen Überschrift angegeben.

Abkürzungen: Gesundheit allg. = allgemeiner Gesundheitszustand, GK = gesunde Kontrollen.

Die Abbildung wurde modifiziert nach [212].

Trotzdem geben SCA 14 Patienten in mehreren Skalen, insbesondere durch Probleme bei der Fernsicht, beim peripheren Sehen und der Nahsicht, Einschränkungen der Lebensqualität an, sodass sich auch in den Summenscores

7. Ergebnisse

hochsignifikante Unterschiede in der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität zwischen SCA14- und GK-Kohorte ergeben.

In der NOS wurden hingegen lediglich Probleme, wenn die Augen „müde werden“ häufiger in der Ataxie-Kohorte angegeben ($p = 0,004$). Zudem zeigte sich ein leichter Trend, dass SCA 14 Patienten mehr Probleme beim Fokussieren und Verfolgen von Objekten angaben. Der Summenscore der NOS und damit auch der Summenscore aus NOS und NEI-VFQ war jedoch signifikant niedriger in der SCA 14 Kohorte. Insgesamt gaben 5 von 12 Patienten der SCA 14 Kohorte an, noch nie selbst ein Auto gefahren zu haben, während dieselbe Antwort nur einer von 14 gesunden Kontrollpatienten gab. Dementsprechend konnten nur 7 Ataxiepatienten die Frage beantworten, ob sie durch Sehprobleme beim Autofahren eingeschränkt sind.

Tabelle 5: Übersicht über die Ergebnisse der neuroophthalmologischen Ergänzung (NOS) sowie die Summenscores der NOS und des NEI-VFQ

NOS-item	SCA 14 (n = 12)	GK (n = 14)	p
Probleme, wenn Augen müde	56,3 ± 21,7	80,3 ± 14,5	0,004
Probleme bei hellem Sonnenschein	72,9 ± 34,5	87,5 ± 13,0	0,494
Probleme beim Autoparken	63,9 ± 48,6 / n=9	83,9 ± 36,2	0,369
Probleme bei der Bedienung eines PCs	83,3 ± 16,3	94,6 ± 10,6	0,095
Beide Augen sehen unterschiedlich	58,3 ± 41,7	78,6 ± 27,5	0,274
Augenlider sehen ungewöhnlich aus	87,5 ± 22,6	92,9 ± 18,2	0,667
Verschleiertes oder verschwommenes Sehfeld	81,3 ± 15,5	91,1 ± 12,4	0,145
Objekte fokussieren oder mit den Augen verfolgen	79,2 ± 27,9	98,2 ± 6,7	0,060
Binokuläre Doppelbilder	70,8 ± 36,7	96,4 ± 9,1	0,085
Ptosis	95,8 ± 9,7	92,9 ± 26,7	0,742
Summenscores:			
10-item NOS Summenscore	75,1 ± 18,9	89,6 ± 8,9	0,013
NEI-VFQ Summenscore	79,4 ± 15,1	92,6 ± 4,2	<0,001
Summenscore (NEI-VFQ+NOS)	77,3 ± 16,6	91,0 ± 5,1	0,001

Die Werte für die Gruppen sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Ausgewertet wurden 12 Patienten mit SCA 14 und 14 gesunde Kontrollen. Sind einzelne Skalen von einem Patienten nicht beantwortet worden, so ist die abweichende Gesamtzahl als „n =“ angegeben. Signifikante p-Werte wurden fett gedruckt. Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurde immer der Mann-Whitney U-test verwendet. Abkürzungen: GK: gesunde Kontrollen.

Die Abbildung wurde modifiziert nach [212]

7. Ergebnisse

7.4 Ergebnisse der Sehschärfe-Testung und der Kontrastsensibilität

Patienten mit SCA 14 zeigten in der Visustestung binokulär signifikant schlechtere Visusergebnisse als gesunde Kontrollen ($p = 0,036$), ohne dass der monokuläre Visus im Gruppenvergleich signifikant reduziert war ($p = 0,137$). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Sehtests.

Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse der Sehtests

	SCA 14	GK	P
Sehschärfe (Visus) monokulär			
logMAR score \pm SD	0,04 \pm 0,14	-0,02 \pm 0,10	0,137 (GEE)
Wertebereich	-0,20 – 0,30	-0,20 – 0,16	
Sehschärfe (Visus) binokulär			
logMAR score binokulär \pm SD	-0,03 \pm 0,12	-0,13 \pm 0,82	0,036 (MWU)
Wertebereich	-0,18 – 0,22	-0,20 – 0,00	
Kontrastempfindlichkeit			
F.A.C.T. AULCSF binokulär \pm SD	1,92 \pm 0,15	2,11 \pm 0,06	<0,001 (MWU)
Wertebereich	1,63 – 2,17	1,99 – 2,21	

Die Ergebnisse sind in beiden Gruppen als Mittelwert \pm SD (Standardabweichung) angegeben. Darunter ist der jeweilige Wertebereich angegeben. logMAR-Werte, die kleiner sind als 0,1 gelten als normal, Werte zwischen 0,1 und 0,5 zeigen eine leichte Einschränkung an. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt. Abkürzungen: AULCSF: Englisch für area under the log contrast sensitivity function (Fläche unter der Kurve der Kontrastempfindlichkeitsfunktion), F.A.C.T. – Der F.A.C.T. ist der in der aktuellen Studie angewandte Sehtest zur Prüfung der Kontrastempfindlichkeit, GEE: Englisch generalized estimation equation models, (generalisierte Schätzgleichungen), GK: Gesunde Kontrollen, logMAR: Englisch logarithm of the minimal angle of resolution, Logarithmus der Winkel-Sehschärfe, MWU: Mann-Whitney-U-test.

Tabelle wurde modifiziert nach [212]

Bei der Betrachtung der Individualergebnisse nach den Kriterien des International Council of Ophthalmology [154] weisen nur drei Patienten einen milden binokulären Visusverlust auf, der als ein Visuswert definiert wird, der mindestens bei 0,3 (logMAR Wert ca. 0,5) liegt, aber weniger als 0,8 (logMAR-Wert ca. 0,1) beträgt, während in der Kontrollgruppe alle Patienten einen normwertigen binokulären Visus von mindesten 1,0 (logMAR-Wert 0) aufweisen. Keiner der Probanden hatte einen binokulären Visus unterhalb von 0,3.

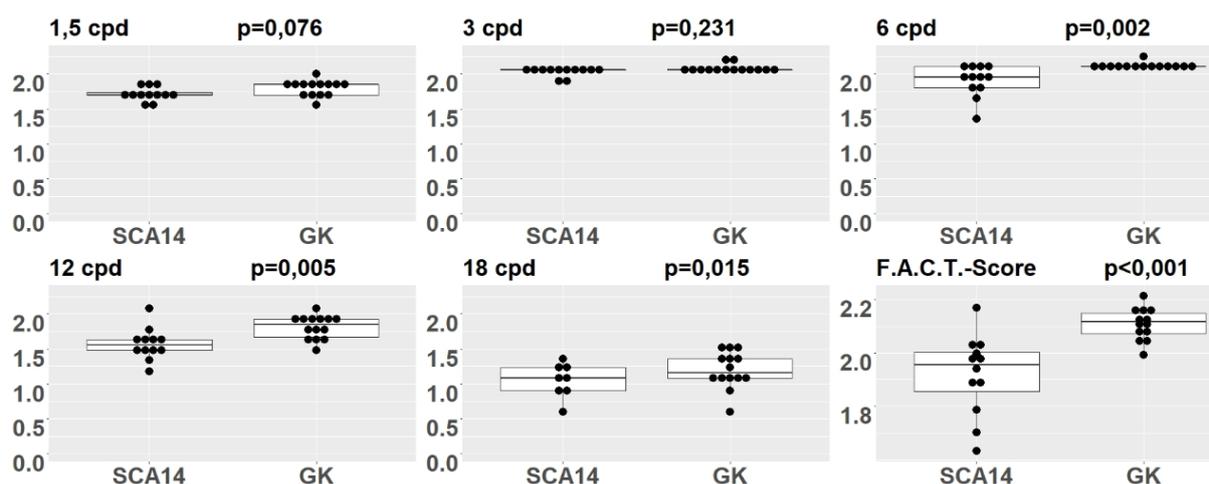
Bei 10 von 24 Augen in der SCA 14 Kohorte wurde ein milder Visusverlust bei monokulärer Testung festgestellt, während dies in der Kontrollgruppe nur 5 von 28 Augen betraf. Insgesamt hatten 7 Patienten der SCA 14 Gruppe und 4 gesunde Kontrollen auf mindestens einem Auge einen leichten Visusverlust. Auch die monokulären Visuswerte lagen in keinem Auge oberhalb eines logMAR-Wertes von

7. Ergebnisse

0,5, d.h. es lag kein moderater oder schwerer Visusverlust in der monokulären oder binokulären Testung vor.

Das Endergebnis der Testung der Kontrastempfindlichkeit wird durch Bestimmung der Fläche unter der Kontrastempfindlichkeitskurve (AULCSF) erhalten und lag in der SCA 14 Gruppe hoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0.001$). Bei der Betrachtung der Kontrastempfindlichkeit nach Ortsfrequenz schnitten SCA 14 Patienten bei mittleren und hohen Ortsfrequenzen schlechter ab als gesunde Kontrollen wie in Abbildung 9 gezeigt wird.

Abbildung 9: Gruppenvergleich der Kontrastempfindlichkeit in Abhängigkeit von der Ortsfrequenz



Beeswarm Plots der logarithmierten Kontrastempfindlichkeitsergebnisse je nach zugehöriger Ortsfrequenz, die in cycles per degree (cpd) über dem jeweiligen Diagramm angegeben ist. Unten rechts ist das Gesamtergebnis des F.A.C.T.-Test angegeben, der durch die Fläche unter der logarithmierten Kontrastempfindlichkeitskurve erhalten wird. Patienten mit SCA 14 haben eine signifikant schlechter Kontrastempfindlichkeit bei hohen Ortsfrequenzen und im Gesamtscore. Bei 18 cpd haben vier SCA 14 Patienten keine Orientierung richtig erkannt. Da ein Logarithmus von 0 nicht berechenbar ist, erscheinen diese SCA 14 Patienten in der Abbildung nicht. Zur Berechnung der p-Werte mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden diesen vier Patienten der niedrigste Rang zugeordnet. Weitere Abkürzungen: GK – gesunde Kontrolle.

Während Menschen mit ungestörter Kontrastempfindlichkeit in der Regel im F.A.C.T.-Score mit der gewählten Auswertemethode (Bestimmung der AULCSF) Werte oberhalb der 2,0 erreichen [159], liegen nur drei von zwölf Patienten in diesem Bereich. Hingegen liegen 13 von 14 Patienten der Kontrollgruppe oberhalb der 2,0.

7.5 Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung

Insgesamt wurden 20 Gesichtsfelder der SCA14-Gruppe und 23 Gesichtsfelder der GK statistisch ausgewertet. Zwei Patienten (vier Gesichtsfelder), je einer aus der

7. Ergebnisse

Ataxie und einer aus der GK-Gruppe, wurden ausgeschlossen, da sie nicht am HFA untersucht wurden. Drei Gesichtsfelder in der Gruppe der gesunden Kontrollen wurden zudem aus organisatorischen Gründen gar nicht durchgeführt. Aufgrund einer Rate falsch positiver Antworten über 30 % wurden zwei Gesichtsfelder von zwei unterschiedlichen Ataxiepatienten ausgeschlossen. Durch den Ausschluss dieser Gesichtsfelder lag auch die Rate der falsch-negativen Antworten in beiden Gruppen weit unterhalb der empfohlenen 30 %-Marke. Die Rate an Fixationsverlusten in beiden Gruppen blieb allerdings hoch. Da jedoch der Fixationsverlust im Gegensatz zu falsch-positiven Werten zu weniger Verfälschungen des Gesamtniveaus (also der MD) führt und die hohe Rate an Fixationsverlusten in SCA 14 Gruppe in erster Linie Ausdruck der Grunderkrankung ist, wurden diese Gesichtsfelder in beiden Gruppen nicht ausgeschlossen. Trotz des oben genannten Ausschlusses falsch-positiver Antworten von mehr als 30 % blieben die Rate an Fixationsverlusten und die Rate an falsch-negativen Antworten in der Ataxiekohorte signifikant schlechter, für falsch-positive Antworten zeigte sich eine klare Tendenz ($p = 0,051$). In den globalen Outcome-Parametern, der mittleren Abweichung und dem Inhomogenitätsindex, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Perimetrie-Ergebnisse.

Tabelle 7: Übersicht über die Ergebnisse der Perimetrie

Gesichtsfeldparameter	SCA 14 n (Augen) = 20	GK n (Augen) = 23	p
Fixationsverluste (%)	41,6 ± 34,9	16,9 ± 26,4	0,011 (GEE)
Wertebereich (%)	0 – 100	0 – 100	
Falsch-positive Antworten (%) ± SD	4,3 ± 6,9	1,09 ± 1,68	0,051 (GEE)
Wertebereich (%)	0 – 21	0 – 7	
Falsch-negative Antworten (%) ± SD	3,6 ± 2,7	1,48 ± 2,06	0,002 (GEE)
Wertebereich (%)	0 – 8	0 – 6	
MD (dB) ± SD	-1,03 ± 1,65	-0,81 ± 1,21	0,991 (GEE)
Wertebereich	-4,07 – 3,21	-2,89 – 1,05	
PSD (dB) ± SD	0,50 ± 1,15	1,82 ± 0,38	0,087 (GEE)
Wertebereich	0,00 – 5,00	1,36 – 2,86	

Legende zu Tabelle 7: Übersicht über die Gesichtsfeldparameter: zu erkennen ist, dass trotz Ausschluss von Perimetriebefunden mit zu vielen falsch positiven Befunden in der Ataxie-Kohorte eine hohe Anzahl an Fixationsverlusten von durchschnittlich 42 % bleibt. Alle Reliabilitätskriterien sind in der SCA 14 Kohorte signifikant schlechter. In den globalen Outcome-Parametern MD und PSD zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied.

7. Ergebnisse

7.6 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie und der Fundusübersicht (SLO)

Alle OCT-Bilder der untersuchten Probanden genügten den OSCAR-IB Qualitätskriterien. Die Ergebnisse der Schichtdickenbestimmungen des peripapillären Ring-Scans und des Makula-Scans sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Übersicht über die OCT-Ergebnisse

Parameter	SCA 14 (n=12)		GK (n = 14)		p GEE
	MW ± SD	Min – Max	MW ± SD	Min – Max	
Peripapillärer Ring Scan					
Mittlere pRNFL (µm)	101,8 ± 8,1	86 – 114	100,0 ± 6,3	89 – 114	0,507
Superiore pRNFL (µm)	121,25 ± 15,4	92 – 151	117,1 ± 11,9	97 – 146	0,369
Temporale pRNFL (µm)	69,1 ± 13,3	52 – 112	72,0 ± 10,5	54 – 98	0,455
Inferiore pRNFL (µm)	138,25 ± 16,0	115 – 178	130,1 ± 9,8	113 – 150	0,082
Nasale pRNFL (µm)	78,8 ± 12,0	54 – 104	80,8 ± 11,3	61 – 103	0,606
RNFL-PMB (µm)	53,3 ± 9,3	41 – 82	55,5 ± 7,0	44 – 69	0,403
N/T-Ratio	1,19 ± 0,33	0,62 – 1,77	1,15 ± 0,24	0,62 – 1,72	0,635
Makula-Volumen-Scan					
TMV (mm ³)	8,81 ± 0,31	8,00 – 9,38	8,75 ± 0,18	8,40 – 9,11	0,594
mRNFL (µm)	34,8 ± 2,8	30,1 – 39,3	36,7 ± 3,1	30,1 – 41,7	0,085
GCIPL (µm)	72,3 ± 6,2	61,9 – 84,5	70,0 ± 3,6	63,0 – 74,6	0,263
INL (µm)	34,3 ± 2,8	30,1 – 42,4	33,3 ± 2,3	29,7 – 38,6	0,313
ORL (µm)	170,1 ± 5,8	158,1 – 177,9	169,6 ± 6,9	156,3 – 183,2	0,834

Die Werte sind für beide Gruppen als Mittelwert (MW) ± Standard Abweichung (SD) angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Gruppenvergleichen, die mit generalisierten Schätzgleichungen, GEEs, errechnet wurden. Zur Bezeichnung der Schichten wurden die gebräuchlicheren englischen Abkürzungen genutzt. Weitere Abkürzungen: GCIPL: Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht, INL – innere Körnerschicht, mRNFL – makuläre retinale Nervenfaserschicht, N/T ratio – Quotient aus nasaler und temporaler RNFL-Schichtdicke, ORL: äußere Schichten von der äußeren plexiformen Schicht bis zur Bruch'schen Membran, PMB: papillo-makuläres Bündel, pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, TMV: Gesamtvolumen der Makula im Makula Scan.

Die Tabelle wurde übersetzt und leicht modifiziert nach [212].

In der Schichtdickenanalyse wurde die mittlere Schichtdicke der pRNFL im peripapillären Ring Scan sowie in allen Quadranten, im papillo-makulären Bündel und die Schichtdicken der RNFL, GCIPL, inneren Körnerschicht und der äußeren Netzhautschichten im Makula-Scan untersucht. Keine der untersuchten Schichten zeigte einen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. Bei den meisten Schichten des Makula-Scans (alle mit Ausnahme der mRNFL) war die mittlere Schichtdicke der SCA 14 Gruppe sogar größer als die der Kontrollgruppe.

7. Ergebnisse

Die OCT-Bilder sowie die Fundusübersichten des SLO zeigten bei drei der zwölf Ataxiepatienten Befunde ohne pathologische Bedeutung: Ein 31-jähriger Patient wies in beiden Augen eine Tortuositas, d.h. eine ausgeprägte Schlängelung der Gefäße auf ohne dass ein Bluthochdruck anamnestisch bekannt war (Abb. 10). Jeweils ein Auge zweier SCA 14 Patienten wies vereinzelte Drusen bzw. wenige epiretinale Kalzinosen auf (Abb. 11). Zudem fand sich bei dem einzigen Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz eine Epitheliopathie unklarer Ätiologie, die in Kapitel 7.8 mit dem klinischen Kontext dargestellt wird.

Abbildung 10: SLO-Auffälligkeiten – ausgeprägte Tortuositas

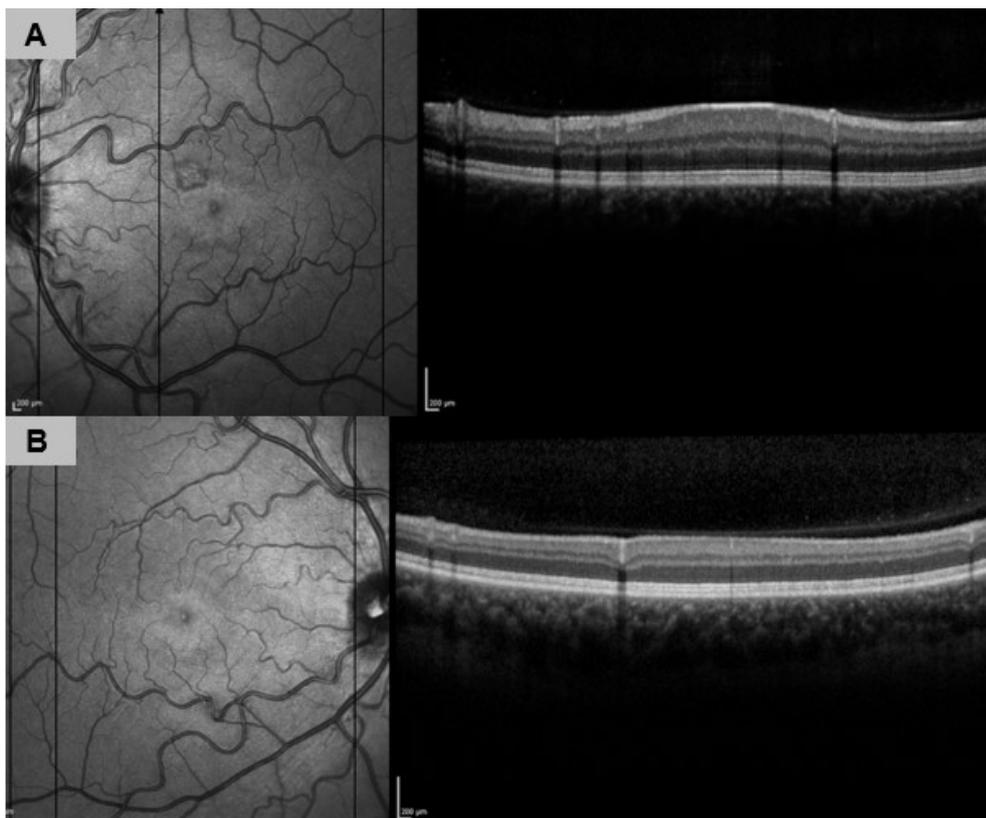


Abbildung 10 zeigt auf den Fundusübersichten eines 31-jährigen Ataxiepatienten mit gesicherter Pathogenität der PRKCG-Variante. In der jeweils linken Bildhälfte eine ausgeprägte Tortuositas (Schlängelung der Gefäße). Das junge Alter des Patienten und das Fehlen eines Bluthochdrucks sprechen gegen eine erworbene Ätiologie der Tortuositas, die bei verschiedenen hereditären Erkrankungen auftreten kann. Die jeweils korrelierende Schichtdarstellung in der OCT auf der rechten Bildhälfte ist hingegen unauffällig. (10A = linkes Auge, 10B = rechtes Auge).

Abbildung 10B wurde aus [212] übernommen. Aufnahmen mit SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland, Spectralis Eye Explorer 1.8.6.0, Viewing module 5.8.3.0)

7. Ergebnisse

Abbildung 11: SLO-Auffälligkeiten – kalzifizierende Exsudate und Drusen

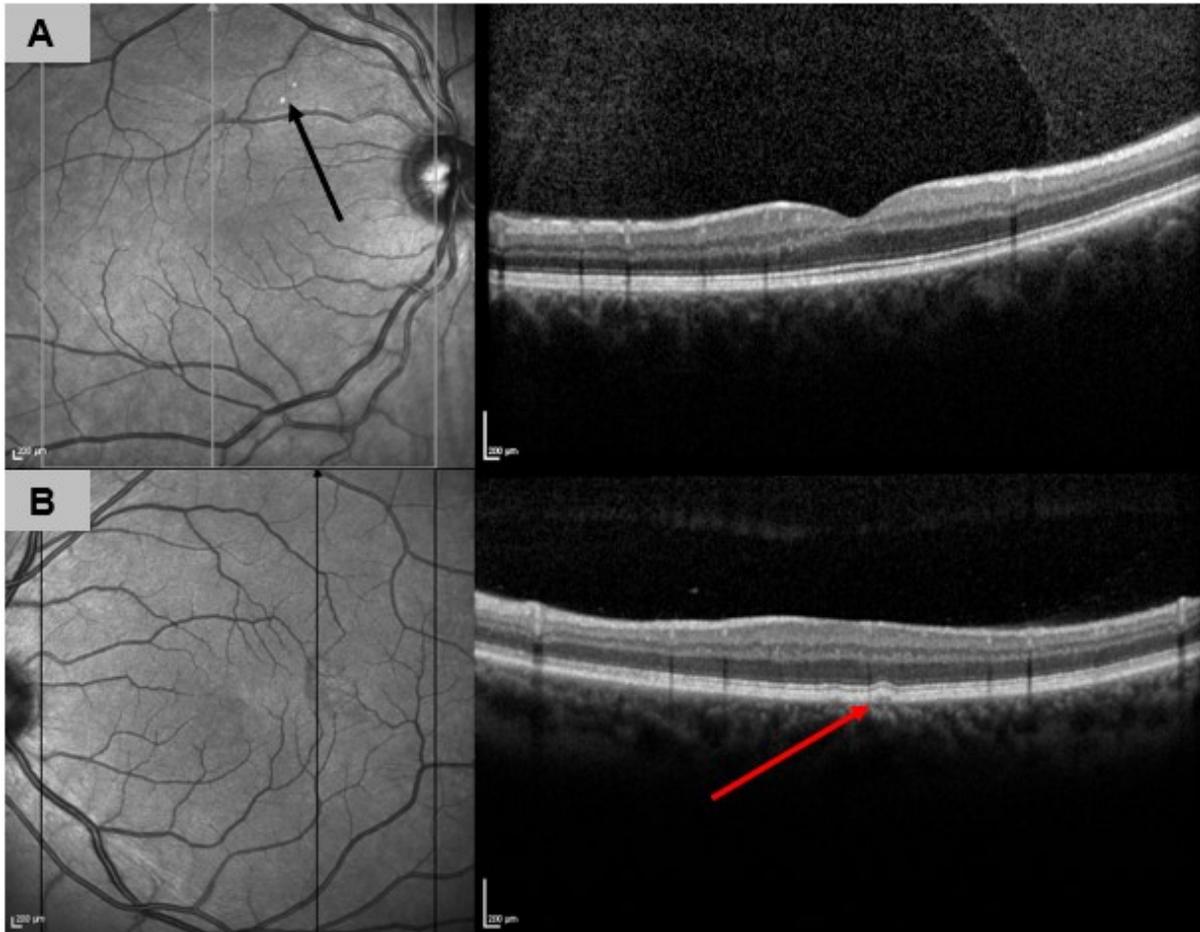


Abbildung 11A zeigt vereinzelte kalzifizierte Exsudate in der Fundusübersicht des rechten Auges eines Patienten mit einer Variante mit vermutlicher Pathogenität während die korrelierende Darstellung der Schichten unauffällig ist.

In der Abbildung 11B ist im OCT-Bild rechts eine Druse im linken Auge eines Patienten dargestellt. Der Patient wies wenige solcher Drusen auf.

Beide Befunde sind häufig in der Normalbevölkerung anzutreffen.

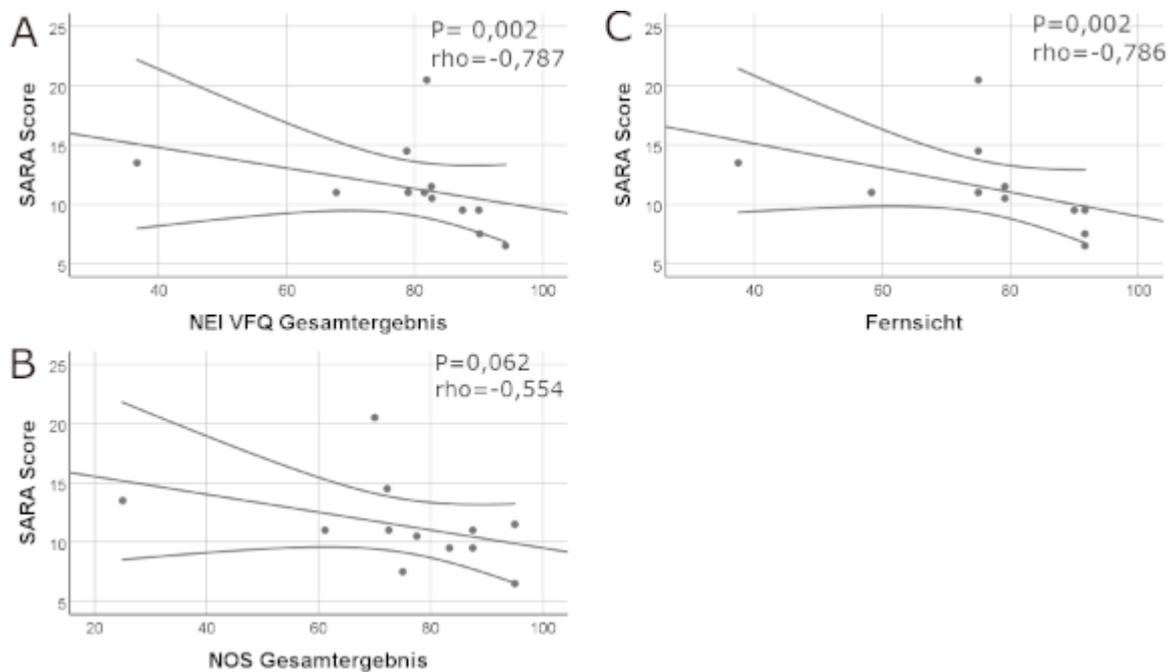
Aufnahmen mit SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland, Spectralis Eye Explorer 1.8.6.0. Viewing module 5.8.3.0)

7. Ergebnisse

7.7 Korrelationsanalyse

In einem ersten Schritt untersuchten wir mit einem Spearman Rho Test, ob bei SCA 14 Patienten die Sehkraft-bezogene Lebensqualität mit den Ataxie Scores (SARA-Score, INAS-Score und Krankheitsdauer) korreliert ist (Abbildung 12).

Abbildung 12: Korrelationen zwischen Ataxieschwere und Lebensqualitätsergebnissen in der SCA 14 Kohorte



12A: Der NEI-VFQ-Gesamtscore ist signifikant mit der Erkrankungsschwere (gemessen durch den SARA-Score) korreliert. Der negative rho-Wert zeigt an, dass je besser die Sehkraft-assoziierte Lebensqualität des Patienten war, desto geringer war die Ataxie ausgeprägt. 12B: Die NOS zeigte hingegen keine signifikante Korrelation zur Ataxieschwere. 12C: Die Fernsicht war die Skala innerhalb des NEI-VFQ, die am besten zur Ataxieschwere korrelierte.

Abkürzungen: NEI-VFQ – Lebensqualitätsfragebogen, NOS -neuroophthalmologische Ergänzung, rho – Koeffizient des Spearman Rho Test, SARA Score – Score zur Bewertung der Ataxieschwere.

Abbildung nach [212] modifiziert.

Hierbei zeigte sich, dass INAS-Score und Krankheitsdauer nicht mit den Ergebnissen des NEI-VFQ und der NOS korreliert waren. Im Gegensatz dazu fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsschwere (dem SARA Score) und dem Gesamtergebnis des NEI-VFQ ($p = 0,002$, $\rho = -0,787$). Je schwerer die Ataxie ausgeprägt war, desto schlechter bewertete der Patient seine Sehkraft-assoziierte Lebensqualität. Zwar zeigte sich auch zwischen dem Summenscore der NOS und

7. Ergebnisse

der Erkrankungsschwere ein Trend, jedoch erreichte dieser nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,062$, $\rho = -0,554$).

Daraufhin untersuchten wir, ob die Ataxieschwere mit spezifischen Skalen des NEI-VFQ korreliert war. Die drei Skalen Sehen allgemein ($p = 0,025$, $\rho = -0,641$), Fernsicht ($p = 0,002$, $\rho = -0,786$) und Nahsicht ($p = 0,009$, $\rho = -0,715$) wiesen höhere Einschränkungen auf bei Patienten mit einem höheren Ataxieschweregrad.

Im nächsten Schritt wurde betrachtet, inwieweit die Ataxie als mögliche Ursache der schlechten Sehtest-Ergebnisse in der SCA 14 Kohorte verantwortlich ist. Hierzu wurde eine Korrelationsanalyse zwischen Schweregrad der Ataxie mit den Ergebnissen der Visus- und Kontrastempfindlichkeitstestung, die jedoch nicht miteinander korrelierten. Es wurde keine Assoziation zwischen einem bestimmten okulomotorischen Defizit und der erniedrigten Kontrastempfindlichkeit gefunden. Die einzige Okulomotorikstörung, die bei allen Patienten mit sehr niedriger Kontrastempfindlichkeit vorlag, war eine sakkadierte Blickfolge. Ebenso wenig fand sich eine einzelne Okulomotorikstörung, die bei allen Patienten mit niedriger Sehkraft-bezogener Lebensqualität oder einer hohen Rate an Fixationsverlusten in der Gesichtsfeldtestung zu finden war. Im Speziellen korrelierte auch eine höhergradige Doppelsichtigkeit (gemessen in der NOS) nicht mit einer hohen Rate an Fixationsverlusten oder schlechten Ergebnissen in den Sehtests.

Weder die Ergebnisse der Visustestung noch die Ergebnisse der Kontrastempfindlichkeit korrelierten innerhalb der SCA 14 Kohorte mit der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität.

Unter der Fragestellung, ob mit zunehmender Ataxieschwere eine Atrophie der Netzhaut(schichten) zu beobachten ist, führten wir eine explorative Analyse durch, bei der wir die Ergebnisse der Schichtdickenanalyse der OCT mit der Erkrankungsdauer und -schwere korrelierten. Tatsächlich zeigte sich eine geringe Abnahme des Makulavolumens (TMV, $p = 0,043$, $B = -0,045$) und der ORL ($p = 0,043$, $B = -0,715$) ohne dass jedoch eine Atrophie der RNFL mit zunehmender Erkrankungsschwere gesehen wurde. Bei Betrachtung der entsprechenden Schaubilder (Abbildung 13) zeigte sich, dass diese Korrelation maßgeblich auf niedrigen Werten in der Schichtdickenanalyse einer (älteren) Patientin mit hoher Ataxieschwere beruhte. Demgegenüber zeigte sich mit zunehmender

7. Ergebnisse

Erkrankungsschwere eine zunehmende Schichtdicke der RNFL, insbesondere im oberen Quadranten.

Abbildung 13: Explorative Analyse zwischen Ataxie- und OCT-Parametern

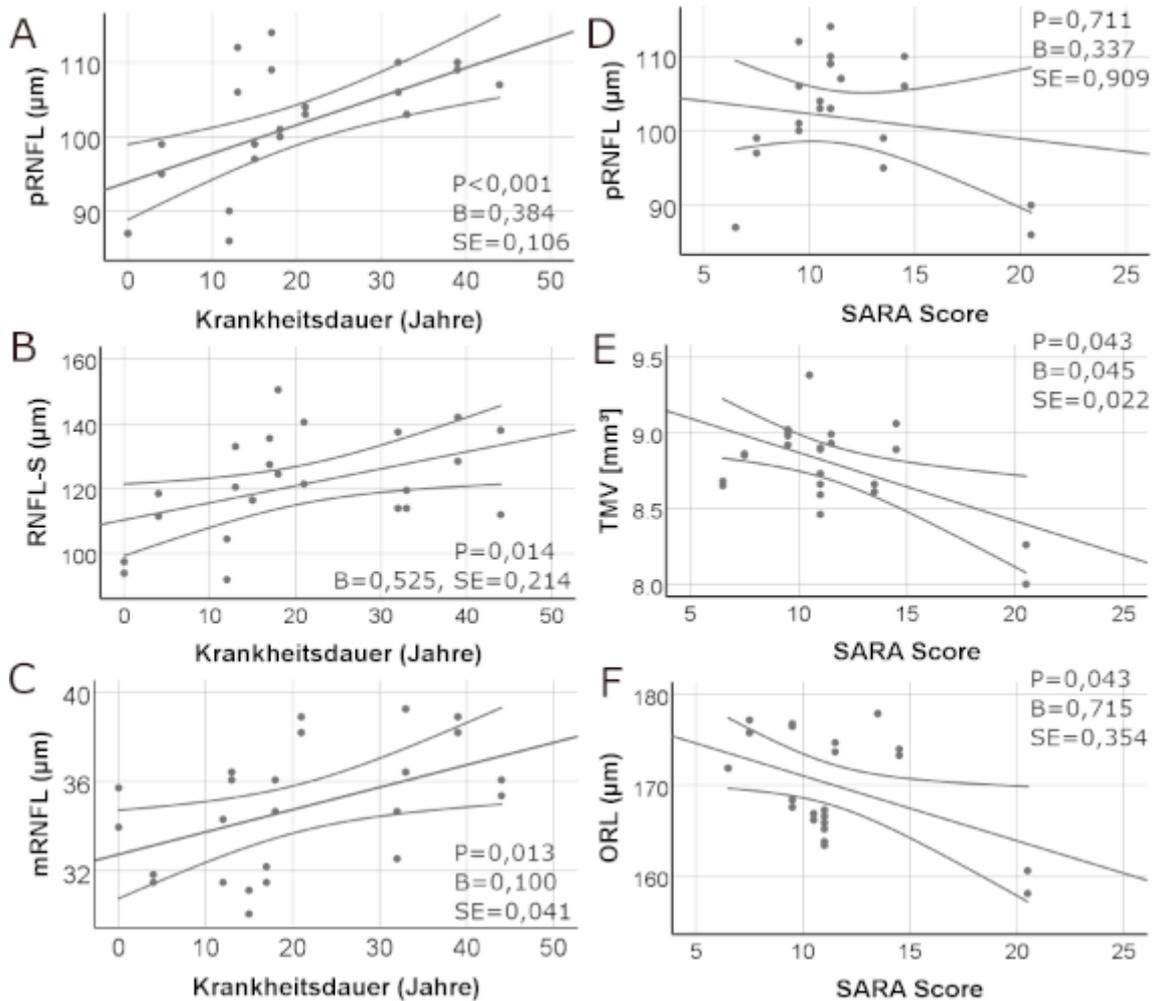


Abbildung 13 zeigt Streudiagramme, zur Visualisierung des Zusammenhanges zwischen den Schichtdicken einzelner Schichten und Ataxieparametern. Die Korrelationsanalyse wurde mit Hilfe von generalisierten Schätzgleichungen (GEE) durchgeführt. Nur das Gesamtvolumen des Makula Scans (TMV) und die äußeren Netzhautschicht- (ORL) -dicken zeigten eine Korrelation zur Ataxieschwere (dem SARA-Score), diese Signifikanz beruhte allerdings auf den Ergebnissen einer älteren und schwerer betroffenen Ataxiepatientin mit niedriger Schichtdicke. Überraschenderweise nahm die Schichtdicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) sowohl in der Messung im Makula-Scan als auch in der peripapillären Messung, insbesondere im superioren Quadranten zu. Ein ähnlicher Effekt auf die RNFL war bei der Ataxieschwere nicht zu beobachten. Weitere Abkürzungen: B = (nicht-standartisierter) Korrelationskoeffizient, SE = Standardfehler. Abbildung 13 E und 13 F wurden leicht modifiziert aus Quelle [212] übernommen.

7.8 Beschreibung der Patienten, die von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Patient 9 war eine 56 Jahre alte Frau ohne weitere Familienangehörige in der Studienkohorte. Ihre genetische Variante war eine Deletion/Insertion in einem Zinkfingermotiv im Exon 4. Sie musste aufgrund eines bekannten Glaukoms in beiden Augen aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Die Patientin klagte zudem über monokuläre Doppelbilder. In den Fragebögen gab sie eine reduzierte Sehkraft-bezogene Lebensqualität an (NEI-VFQ 78,7, NOS 63,9), während sie sowohl monokulär als auch binokulär gemessen einen normwertigen Visus und eine uneingeschränkte Kontrastempfindlichkeit aufwies. Der binokuläre Visus (Visus 1,6, logMAR -0,2) und die Kontrastempfindlichkeit (AULCSF im F.A.C.T. 2,12) lagen zudem deutlich oberhalb des Gruppenschnitts der SCA 14 Kohorte. Im peripapillären Ringscan lag die temporale RNFL in beiden Augen unterhalb der Normschwelle. In der Fundusübersicht zeigte sich eine glaukomatös veränderte Papille.

Patient 14 war ein 50 Jahre alter Mann ohne weitere Verwandte in der Studie. Er war der einzige Teilnehmer dessen genetische Variante in der katalytischen Domäne der PKC γ (R634H) lag. Diese Variante war als eine Variante unklarer Signifikanz eingestuft worden. Er gab keine ophthalmologischen Vorerkrankungen oder Beschwerden an. Die Summenscores des Patienten im NEI-VFQ (74,7 Punkte) und der NOS (77,5 Punkte) zeigten eine reduzierte Sehkraft-bezogene Lebensqualität an. Die Ergebnisse der Visustestung lagen innerhalb des Normbereichs, die Kontrastempfindlichkeit war leicht herabgesetzt (AULCSF 1,99). In der Fundusübersicht fanden sich in beiden Augen größere, schlecht abgrenzbare hyperreflektive Areale, zu denen sich in korrelierenden OCT Abschnitten eine Störung der Laminierung nachweisen ließ (Abbildung 14). Diese wurde durch einen erfahrenen Neuroophthalmologen einer Pigmentepitheliopathie unklarer Ätiologie zugeordnet.

7. Ergebnisse

Abbildung 14: Epitheliopathie unklarer Ätiologie bei Patient 14

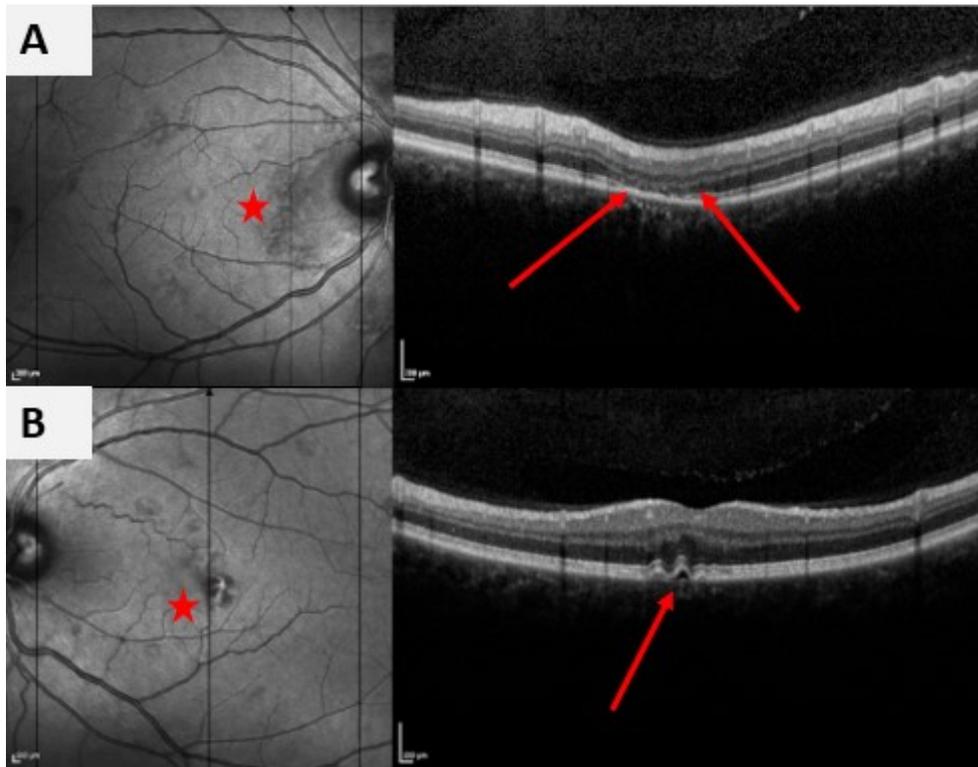


Abbildung 14 A zeigt das rechte, 14 B das linke Auge von dem einzigen Patienten mit einer genetischen Variante in der katalytischen Domäne. In den linksseitigen Fundusbildern sieht man jeweils rechts neben einem roten Stern großflächige hyperreflektive Foci. In den rechtsseitigen Bildern sind in den korrespondierenden Regionen im OCT Störungen der normalen Schichtung zu erkennen. Insbesondere in der OCT-Darstellung 14B geht diese Störung vom Pigmentepithel aus, sodass die Diagnose einer Pigmentepitheliopathie unklarer Ätiologie gestellt wurde.

Abbildung 14B wurde aus [212] übernommen. Aufnahmen mit SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland, Spectralis Eye Explorer 1.8.6.0, Viewing module 5.8.3.0)

8. Diskussion

8.1 Kernaussagen der aktuellen Studie, Einordnung in die bisherige Studiendatenlage und Hypothesengenerierung

Die vorliegenden Ergebnisse stellen nach unserem Wissen die erste und einzige systematische Untersuchung von Patienten mit einer spinozerebellären Ataxie Typ 14 auf eine Affektion des visuellen Systems dar. Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind kurz zusammengefasst:

1) Die Sehkraft-bezogene Lebensqualität, gemessen durch den NEI-VFQ und die NOS, war bei Patienten mit einer Variante im PRKCG Gen signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung. Besonders betroffen waren das periphere Sehen, die Nah- und die Fernsicht. Patienten, bei denen die Ataxie stärker ausgeprägt war, wiesen zudem auch höhere Einbußen in der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität sowie in den Skalen Fern- und Nahsicht auf.

2) Sowohl in der binokulären Visustestung als auch bei der Testung der Kontrastempfindlichkeit zeigten SCA 14 Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Der Gruppenunterschied war bei der Testung Kontrastempfindlichkeit ausgeprägter als bei der klassischen Visustestung mit hohem Kontrast. Die Kontrastempfindlichkeit unterschied sich insbesondere bei hoher Ortsfrequenz zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der monokulären Visustestung kein signifikanter Gruppenunterschied.

3.) Bei Betrachtung der Patienten mit den schlechtesten Ergebnissen in der Kontrastempfindlichkeit und der binokulären Visustestung konnte keine der Okulomotorikstörungen diese Seheinschränkung hinreichend erklären.

4) Die Aussage der Gesichtsfelduntersuchung ist in der vorliegenden Untersuchung durch niedrige Reliabilitätsindices stark eingeschränkt. Insbesondere Fixationsverluste kamen häufig in der SCA 14 Kohorte vor und lagen oberhalb der Qualitätsempfehlungen zur Auswertung von Gesichtsfeldern [230,233]. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen zeigten die globalen Indices der Gesichtsfelduntersuchung MD und PSD keinen signifikanten Gruppenunterschied.

5) In der OCT-Untersuchung fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Schichtdickenanalyse des Makula- und des Ring-Scans. Zudem zeigten sich am Augenhintergrund und in den B-Scans des OCTs keine sichtbaren höhergradigen Pathologien, die einen Visusverlust und eine verminderte Kontrastempfindlichkeit erklären könnten. Eine explorative Untersuchung fand widersprüchliche Ergebnisse bei der Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und -schwere mit den Schichtdicken. Eine signifikante, aber schwache Assoziation zwischen einer Abnahme des TMV und der ORL-Schichtdicke mit steigender Erkrankungsschwere beruhte auf den niedrigen Schichtdicken einer älteren Ataxiepatientin, die als einzige einen moderat erhöhten SARA-Score (20,5 Punkte auf einer Skala von 0 – 40) aufwies. Da die SCA 14 Kohorte sogar formal höhere Werte in der Schichtdickenanalyse vieler Schichten, insbesondere in der pRNFL, der GCIPL und auch im TMV, aufwies, können die erhobenen Daten zumindest die Hypothese einer retinalen Atrophie oder einer Atrophie einzelner retinaler Schichten bei der SCA 14, wie sie bei anderen SCAs beschrieben wurden [203], nicht stützen.

Zunächst fällt in der Betrachtung der Ergebnisse der Visustestung die Diskrepanz auf, dass ein signifikanter Gruppenunterschied bei der binokulären Visustestung bei hohem Kontrast, nicht aber bei der monokulären Testung gefunden wurde. Nach den Kriterien des International Council of Ophthalmology [154] lag bei der binokulären Testung nur bei drei von zwölf Patienten ein milder Visusverlust vor und der durchschnittliche Visuswert lag auch in der SCA 14 Kohorte oberhalb von 1,0 (logMAR-Wert von -0,03, Visus 1,07). Alle SCA 14 Patienten mit reduziertem binokulären Visus in der Visustestung zeigten auch einen reduzierten Visuswert in mindestens einem Auge in der monokulären Testung und der prozentuale Anteil an Augen mit einem milden Visusverlust in der monokulären Testung war in der SCA 14-Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe (41,7 % vs. 17,9 %). Unter Berücksichtigung der kleinen Kohorte und der multiplen Testung ist diese Diskrepanz zwischen monokulärer und binokulärer Visustestung somit ein Befund von fraglicher Validität. An dieser Stelle soll kurz darauf eingegangen werden, dass sich auch die statistische Analyse der monokulären und binokulären Visustestung in der aktuellen Untersuchung unterschieden hat, konkret wurde zur Analyse des binokulären Visus auf einen nicht parametrischen Rangsummentest, dem Mann-Whitney-U-Test, zurückgegriffen, während für die Auswertung der monokulären Untersuchung generalisierte Schätzgleichungen als semiparametrisches Testverfahren gewählt

8. Diskussion

wurden, um die Information zweier intraindividuelle Testergebnisse zu berücksichtigen. Durch die Möglichkeit, korrelierte Beobachtungen auszuwerten erhöhen generalisierte Schätzgleichungen die Power der statistischen Evaluation und gelten daher als sensitiver als ein Rangsummen-Test in der Detektion eines Gruppenunterschiedes. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Wahl des statistischen Testverfahrens zur Diskrepanz zwischen monokulärer und binokulärer Visustestung beigetragen hat.

Dass die SCA 14 Kohorte in der binokulären Testung trotz eines durchschnittlichen logMAR Wert von -0,03 signifikant schlechter abschneidet als die Kontrollgruppe ließe auch an einen Selektionsbias in der gesunden Kontrollgruppe hin zu einer überdurchschnittlichen visuellen Leistungsfähigkeit denken. Im Auswahlverfahren wurde zumindest darauf geachtet, dass die gesunden Kontrollen nach denselben Ein- und Ausschlusskriterien wie die Ataxiepatienten aus dem unmittelbaren Umfeld der Patienten ausgewählt wurden. Dieses Auswahlverfahren und die geringe Anzahl an Personen, die die Teilnahme als gesunde Kontrolle ablehnten oder aufgrund von Vorerkrankungen ausgeschlossen werden mussten, machen einen Selektionsbias eher unwahrscheinlich.

Daneben könnte eine leichte, aber nicht signifikante Altersdifferenz zu Ungunsten der SCA 14 Kohorte (Patienten der SCA 14 Kohorte waren im Durchschnitt ein Jahr älter) zu schlechteren Ergebnissen in der Sehkraft und auch zu einer reduzierten Sehkraft-bezogenen Lebensqualität beigetragen haben. Eine zusätzliche Fehlerquelle in der aktuellen Untersuchung könnte die Bestimmung der Sehkraft unter habitueller Korrektur sein, obwohl dies in beiden Gruppen gleichermaßen gehandhabt wurde. Unter Berücksichtigung all dieser Einschränkungen wären die geringen Unterschiede in der binokulären Sehschärfetestung bei hohem Kontrast nicht als sehr valide einzuordnen. Dem gegenüber steht jedoch ein deutlicher, hoch signifikanter Gruppenunterschied in der binokulär getesteten Kontrastempfindlichkeit (AULCSF: $1,92 \pm 0,15$ bei SCA 14 Patienten und $2,11 \pm 0,06$ in der GK-Gruppe, $p < 0,001$). Während gesunde Kontrollen in früheren Studien AULCSF-Werte oberhalb von 2,0 aufweisen [159,249], liegt die Kontrastempfindlichkeit in der SCA 14 Kohorte nur bei drei von 12 Patienten oberhalb eines Wertes von 2,0. Der Durchschnittswert von 1,92 liegt in einer Größenordnung wie sie in einer größeren Kohorte bei Patienten mit stabiler schubförmig-remittierender multipler Sklerose beschrieben

wurde, von denen etwa die Hälfte bereits an einer Optikusneuritis erkrankt waren [159]. Wie der Abbildung 9 zu entnehmen ist, gibt es auch bei Betrachtung der Individualergebnisse des AULCSF nur wenig Überschneidung zwischen der Kontrastempfindlichkeit der SCA 14- und GK-Gruppe. Wie schon zwischen der monokulären und binokulären HCVA-Testung beschrieben, bestand auch zwischen den Ergebnissen der Kontrastempfindlichkeit und der binokulären Visusbestimmung ein hohes Maß an Überschneidung. In Zusammenschau aller Befunde ist bei der überzeugenden Reduktion der Kontrastempfindlichkeit in der SCA 14 Kohorte und den ähnlich gelagerten Befunden bei der binokulären Visustestung eine pathologisch relevante Visusminderung anzunehmen. Während die Einschränkungen der Kontrastempfindlichkeit bei vielen okulären Erkrankungen gleichmäßig über die Kontrastempfindlichkeitskurve verteilt ist [216] oder beispielsweise beim Glaukom insbesondere bei 6 cpd mit dem morphologisch sichtbaren Defizit korreliert [250], ist in der SCA 14 Kohorte v.a. die Kontrastempfindlichkeit bei hohen Ortsfrequenzen (6,12 und 18 cpd) eingeschränkt. Im Gegensatz zur GK-Gruppe, die ihr Maximum der Kontrastempfindlichkeit physiologisch bei 6 cpd erreicht, liegt dieses in der SCA 14 Kohorte bei 3 cpd. Diese Veränderungen unterscheiden sich damit von den meisten okulären Erkrankungen und zeigen eine Analogie zu Befunden bei der MS, bei der sowohl die Affektion der hohen Ortsfrequenzen als auch der Shift der maximalen Kontrastempfindlichkeit zu 3 cpd vorbeschrieben ist [251]. Zwar liefern die Ergebnisse bei 6,12 und 18 cpd signifikante Gruppenunterschiede, jedoch zeigt die Bestimmung der AULCSF wesentlich weniger Überlappung zwischen den individuellen Ergebnissen von Patienten und gesunden Kontrollen.

Von einem klinischen Standpunkt aus betrachtet, sind die Visuseinschränkungen der SCA 14 Kohorte die wahrscheinlichste Ursache der reduzierten Sehkraft-bezogenen Lebensqualität, wobei in der vorliegenden kleinen Kohorte der Zusammenhang nicht durch die Korrelationsanalyse untermauert werden konnte.

Im Folgenden sollen daher drei mögliche Hypothesen diskutiert werden, wie die reduzierte (binokuläre) HCVA- und gestörte Kontrastempfindlichkeit bei SCA 14 Patienten zu erklären sein könnte: 1. Begleiterkrankungen, insbesondere kognitive und emotionale Störungen könnten für die reduzierten Werte in der Sehkraft-Testung verantwortlich sein. 2. Affektionen der Sehbahn mit ultrastrukturellen Veränderungen im Bereich der Netzhaut, die der Darstellung mit Hilfe der OCT entgehen oder eine

Affektion in den Abschnitten der Sehbahn, die hinter der Netzhaut liegen, könnten die Sehkraft der Patienten einschränken. 3. Die zerebelläre Manifestation der Grunderkrankung könnte zu einer gestörten visuellen (binokulären) Wahrnehmung führen.

Emotionale Störungen und kognitive Defizite sind beide potentielle Confounder, die die Ergebnisse der Visus- und Kontrastempfindlichkeitstestung negativ beeinflussen könnten. Es wird zudem vermutet, dass Sehtests wie die Kontrastempfindlichkeitstestung mit dem F.A.C.T. höhere kognitive Zentren beanspruchen und das Testergebnis von der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit abhängig ist [252]. Dementsprechend konnte bei Patienten mit MS gezeigt werden, dass das Ausmaß der kognitiven Einschränkung mit den Ergebnissen des F.A.C.T. korreliert [252]. Sowohl kognitive Defizite wie auch depressive Beschwerden wurden im Hauptarm der Studie festgestellt und alle Patienten mit AULCSF-Werten $<1,9$ wiesen zu einem gewissen Grad depressive Beschwerden oder kognitive Störungen auf, die allerdings nicht zum Gegenstand der vorliegenden Untersuchung gehören und bei Schmitz-Hübsch et al. beschrieben sind [49]. Auch die Probleme von SCA 14 Patienten bei der Gesichtsfeldprüfung in der aktuellen Studie, die zu einer hohen Rate falsch-negativer, falsch-positiver Ergebnisse und Fixationsverlusten führten, können als Ausdruck der reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verstanden werden und auch eine reduzierte Sehkraft-bezogene Lebensqualität wäre durch eine depressive Symptomatik sowie kognitive Defizite erklärbar. Diese Hypothese erklärt allerdings nicht, warum nur die binokuläre HCVA-Testung, nicht aber die monokuläre, zu signifikanten Gruppenunterschieden führte.

Andererseits sind visuelle Defizite am häufigsten durch Affektionen der Sehbahn erklärt, für die allerdings weder in der OCT noch in der Perimetrie ein signifikanter Gruppenunterschied detektiert werden konnte. Auch ließen sich bei SCA 14 Patienten weder in der Fundusübersicht noch in der Schichtdarstellung Pathologien darstellen, die bei ausreichend vielen Patienten vorhanden wären, um die Defizite in der Visus- und Kontrastempfindlichkeitstestung erklären zu können.

Überraschenderweise waren beispielsweise die Schichtdicken in der pRNFL, der GCIPL, der INL und das Gesamtvolumen des Makula-Scans im Durchschnitt sogar höher als in der Kontrollgruppe. Obwohl eine nicht-signifikante Differenz in einer Untersuchung mit einer kleinen Probandenzahl wie der aktuellen nicht

überinterpretiert werden darf, ist es dennoch bemerkenswert, dass eine scheinbare Verdickung der INL und der Ganglienzellschicht auch bei PKC γ -Knockout-Mäusen beobachtet wurde. Diese Verdickung war durch Vakuolen zwischen den Zellen verursacht, während die Zellen der betroffenen Schichten in ihrer Anzahl reduziert sind [68]. Zudem atrophierten die äußeren Retinaschichten bei diesen Mäusen unter oxidativem Stress. Diese Vakuolen könnten von der Größe zu klein sein, um sie in der OCT zu sehen und einen Unterschied in den Schichtdicken maskieren. Jedoch sind PKC γ -Knockout-Mäuse kein geeignetes Modell für eine SCA 14, da für diese autosomal-dominante Erkrankung eher ein toxischer „gain of function“ als ein Funktionsverlust der PKC γ vermutet wird. Leider wurden in den bisherigen histopathologischen Untersuchungen bei SCA 14 Patienten keine Befunde von der Netzhaut oder des visuellen Kortex berichtet [56,253].

Während auch bei anderen spinocerebellären Ataxien visuelle Störungen detektiert werden konnten [141] weichen die Ergebnisse der OCT-Untersuchung bei SCA 14 Patienten damit von OCT-Befunden bei anderen SCAs ab: Stricker et al. fanden eine temporal betonte Atrophie der RNFL als pathophysiologisches Korrelat bei SCA 1 Patienten (33), während Pula et al. eine Reduktion der pRNFL-Schichtdicke bei SCA 2 und SCA 3 und ein verringertes TMV bei SCA 1, SCA 3 und SCA 6 beobachteten [203] und Alvarez et al. fanden ebenfalls eine Verdünnung der Schichtdicke der pRNFL bei SCA 3. Zudem korrelierten die Atrophien der RNFL bei Pula und Alvarez mit der Erkrankungsschwere [175,203], was einen Zusammenhang mit der Grunderkrankung suggeriert. Einschränkend war für alle diese Studien eine kleine Patientenzahl und keine dieser Studien – weder Alvarez et al. noch Pula et al. – berichten Visusergebnisse ihrer Kohorten oder Schichtdickenanalysen der Makula. Zusammengefasst haben diese Studien an den häufigsten SCAs eine Atrophie der Retina dargestellt, wobei der lokalisatorische Schwerpunkt der Atrophien zwischen den Studien teils differierte.

Dass der binokulär reduzierte Visus in der SCA 14 Kohorte trotzdem auf (ultrastrukturelle) retinale Veränderungen zurückzuführen sein könnte, die der OCT-Darstellung entgehen, ließe sich neben den bei PKC γ -Knockout-Mäusen gesehenen Vakuolen auch damit begründen, dass die PKC γ nur in sehr wenigen Zellen der menschlichen Retina exprimiert wird [60]. Selbst ein kompletter Verlust dieser Zellen müsste in einer OCT-Darstellung nicht sichtbar werden oder in einer kleinen Kohorte

wie in der aktuellen Untersuchung nicht zu signifikanten Gruppenunterschieden führen. Diese Theorie wird weiter untermauert, wenn man die pathophysiologischen Veränderungen betrachtet, die die PKC γ am Kleinhirn verursacht: Im Zerebellum ist die PKC γ für die Elimination überzähliger Synapsen verantwortlich und Varianten im PRKCG Gen führen zu einem Überschuss an Synapsen bei fehlgeformtem Dendritenbaum und einem lokalisierten Purkinjezellverlust [55]. Ähnliche pathologische Veränderungen in der Retina, d.h. dysfunktionale Synapsen und eine lokalisierte Atrophie müssen in der OCT-Diagnostik nicht sichtbar werden. Zudem wird ein Mismatch zwischen Hirnatrophie (die bereits in asymptomatischen Patienten vorliegen kann) und klinischem Verlauf (der progredient ist, ohne dass die Hirnatrophie messbar voranschreitet) auch in den cMRT-Daten des Hauptarms der aktuellen Studie beschrieben [49]. Ein ähnliches Mismatch zwischen funktionellem Ausfall bei erhaltener Struktur wäre auch in der Retina möglich.

Da die PKC γ – zumindest bei Primaten – auch außerhalb der Retina in der Sehbahn nachgewiesen wurde [86], besteht auch die Möglichkeit, dass extraretinale Veränderungen der Sehbahn zu den gemessenen Visuseinschränkungen geführt haben. Interessanter Weise findet sich die PKC γ sowohl innerhalb der Retina als auch in den dahinterliegenden Abschnitten in Zellen des magnozellulären Systems [60,86]. Da das magnozelluläre System für die Wahrnehmung von Bewegungssehen und Kontrast verantwortlich ist (während das parvozelluläre System v.a. die Wahrnehmung von Farbe vermittelt) könnte diese Hypothese auch erklären, warum SCA 14 Patienten im Fragebogen zur Lebensqualität die Skalen Fernsicht, Nahsicht und peripheres Sehen betroffen waren, während diese keine Einschränkungen beim Farbsehen angaben. Dennoch ist die Hypothese von ultrastrukturellen Defiziten in der Retina oder Defiziten in anderen Strukturen der Sehbahn sehr spekulativ und kann mit den Daten der aktuellen Studie nicht hinreichend belegt werden. Auch bleibt bei dieser Hypothese unklar, warum in der monokulären Visustestung kein Gruppenunterschied vorhanden ist.

Schließlich könnte auch die zerebelläre Manifestation der Grunderkrankung zu einer gestörten visuellen Wahrnehmung führen. Zunächst sei kurz darauf eingegangen, ob Ataxien und Okulomotorikstörungen generell zu einer Reduktion der Kontrastempfindlichkeit und des Visus führen. Selbstverständlich weisen multiple neurodegenerative Erkrankungen wie der Morbus Parkinson, die Friedreich Ataxie

oder spinozerebelläre Ataxien Einschränkungen der Sehfunktion auf [141,163,254]. Allerdings wird in den meisten dieser Erkrankungen auch eine Affektion der Sehbahn als ursächlich beschrieben. Rabiah et al. untersuchten den Visus in einer gemischten Ataxiekohorte und fanden nur in 16% der Patienten eine Visusreduktion [92], was zeigt, dass eine Ataxie nicht automatisch zu Seheinschränkungen führt.

Trotzdem können Ataxien auch unabhängig von Affektionen der Sehbahn zu Visuseinschränkungen führen. Zum einen können hierfür Störungen der Okulomotorik verantwortlich sein, zum anderen könnte eine von der Okulomotorik unabhängige Wahrnehmungsstörung vorliegen. Störungen der Okulomotorik könnten als Erklärung für die schlechten Reliabilitätsparameter und insbesondere die hohe Rate an Fixationsverlusten in der Gesichtsfeldtestung verantwortlich sein.

Zudem lagen Störungen der Okulomotorik bei jedem Patienten vor, zumindest in Form einer sakkadierten Blickfolgebewegung. Auf der anderen Seite hatte keiner der Patienten eine offensichtliche Fehlstellung der Augen in Ruhe und während beispielsweise ein gestörter VOR den Visus während einer Bewegung (des Patienten oder des zu betrachtenden Objektes) einschränken kann [95], wurden die HCVA und die Kontrastempfindlichkeit in der aktuellen Untersuchung in einer statischen Situation getestet. Zudem wurde nur bei zwei SCA 14 Patienten der aktuellen Kohorte ein VOR-Defizit gefunden und eine gestörte Fixationssuppression war nicht mit einer schlechteren Kontrastempfindlichkeit in der SCA 14 Gruppe verbunden. Die zwei SCA 14 Patienten, bei denen Oszillopsien beschrieben wurden, lagen mit ihren Ergebnissen bei der Kontrastempfindlichkeitstestung (2,034 bzw. 1,985) unter den besten der SCA 14 Kohorte und wiesen keinen Visusverlust in der HCVA auf. Ebenso konnten Doppelbilder, die bei drei Patienten als moderat oder schwer in der Okulomotoriktestung eingeschätzt wurden, die schlechteren Sehtestergebnisse nicht erklären. Eine sakkadierte Blickfolge, die bei allen Patienten vorlag, reicht hingegen zur Erklärung einer Visusminderung nicht aus.

Zusammenfassend konnten wir keine erklärende Okulomotorikstörung finden, die eine reduzierte binokuläre Sehkraft bei Patienten mit SCA 14 erklären könnte. Nichtsdestotrotz könnte die Summe der Okulomotorikstörungen und Fehlstellungen der Augen (wofür z.B. intermittierende Doppelbilder und Oszillopsien indizieren) die Sehkraft-bezogene Lebensqualität in SCA 14 Patienten beeinträchtigen. Des

Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Einteilung der Okulomotorikstörungen in einer klinischen Untersuchung erhoben wurde. Subtilere Befunde hätten ggf. durch den Einsatz einer Videookulographie gefunden werden können, es ist allerdings sehr fraglich, ob derart subtile Befunde die ausgeprägten Defizite in der Kontrastempfindlichkeit oder in der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität hinreichend erklären könnten.

Dass die ataktische Grunderkrankung selbst – ohne zusätzliche Affektion der Sehbahn – die Sehkraft-bezogene Lebensqualität einschränken kann, wird von Ergebnissen von Kedar et al. unterstützt, die eine eingeschränkte Sehkraft-bezogene Lebensqualität in einer Kohorte von 19 Ataxiepatienten, die an SCA 1, SCA 3 oder SCA 6 erkrankt sind, beschreiben [141]. Auch Kedar et al. fanden eine eingeschränkte binokuläre Kontrastempfindlichkeit in der beschriebenen Kohorte [141]. Eine weitere Analogie zur vorliegenden Untersuchung ist, dass die Skalen Nahsicht, Fernsicht und peripheres Sehen innerhalb des NEI-VFQ reduziert waren [141]. Aus dem Auftreten dieser Veränderungen bei verschiedenen SCAs schlussfolgerten Kedar et al., dass die reduzierte Sehkraft-bezogene Lebensqualität in erster Linie durch Augenbewegungsstörungen und Fehlstellungen der Augen verursacht sei [141]. Im Gegensatz zu unserer Studie waren bei Kedar et al. allerdings weder die binokuläre noch die monokuläre HCVA eingeschränkt [141]. Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied zur aktuellen Studie ist, dass Kedar et al. keine Kontrollgruppe rekrutierten [141].

Da die Okulomotorikstörungen den reduzierten Visus nicht überzeugend erklären können, ist eine interessante alternative Hypothese, dass bei Patienten mit SCA 14 auch eine visuelle Wahrnehmungsstörung vorliegen könnte. Die These, dass das Zerebellum neben seiner Aufgabe für die Kontrolle von Bewegungen auch eine Funktion in der Wahrnehmung sensorischer Reize besitzt, ist Teil des CCAS-Konzeptes [114]. Interessanterweise ist der Kleinhirnwurm an der Erkennung binokulärer Disparitäten maßgeblich beteiligt [98,99]. Betrachtet man die bisher in der Literatur beschriebenen zerebellären Manifestationen der SCA 14, befällt diese insbesondere den für die visuelle Wahrnehmung wichtigen oberen Kleinhirnwurm präferentiell [24,253]. Bei neurokognitiven Experimenten mit illusionären Bildern wurde festgestellt, dass Patienten mit SCA 6 und SCA 8 in der monokulären Betrachtung Winkel ähnlich gut beurteilen können wie gesunde Kontrollen, jedoch

bei der binokulären Betrachtung die Bildillusion nicht überwinden können und daher binokulär schlechter abschneiden beim Erkennen der Winkel und Neigungen als gesunde Kontrollen [255]. Gruppenunterschiede, die isoliert beim binokulären Sehen auftreten, wären nach diesem Modell bei SCA 14 Patienten nicht unwahrscheinlich und erklären die gefundenen Ergebnisse der HCVA-Testung. Dass der Unterschied zwischen den Gruppen nur in der Kontrastempfindlichkeit sehr deutlich wird, könnte mit dadurch begründet sein, dass das Erkennen von Buchstaben im Rahmen der HCVA-Testung durch kognitiv-intellektuelle Fähigkeiten beeinflusst wird und in begrenztem Maße Defizite der Visustestung verschleiert werden können [152]. Dementsprechend könnte die Testung der Kontrastempfindlichkeit, die das Erkennen der Orientierung eines Sinusgitters voraussetzt, die Defizite der Patienten in der Erkennung von Winkeln und räumlicher Orientierung besser demarkieren. Ferner passt zu den Ergebnissen der aktuellen Studie, dass die Störung im Erkennen binokulärer Disparitäten unabhängig von Störungen der Okulomotorik auftritt [255]. Da im Alltag binokulär gesehen wird, werden diese Defizite auch alltagsrelevant und können auch eine reduzierte Sehkraft-bezogene Lebensqualität erklären, die bei Fernsicht und peripherem Sehen wahrgenommen wird, sich aber nicht auf das Farbsehen auswirkt.

Zusammengefasst schlussfolgern wir, dass multiple Einflussfaktoren für eine reduzierte Sehkraft und Kontrastempfindlichkeit bei Patienten mit SCA 14 vorliegen können, die anhand der vorliegenden Studie nicht zuverlässig ausgeschlossen oder bewiesen werden können. Begleiterkrankungen, insbesondere kognitive Defizite mit einer reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, ultrastrukturelle Veränderungen an der Retina und der dahinterliegenden Sehbahn, Störungen der Okulomotorik und Fehlstellungen der Augen sowie eine gestörte visuelle Wahrnehmung durch eine zerebelläre Manifestation der SCA 14 sind die wahrscheinlichsten Ursachen, die alleine oder im Zusammenspiel den reduzierten binokulären Visus und die noch stärker eingeschränkte binokuläre Kontrastempfindlichkeit erklären können.

Von einem klinischen Gesichtspunkt aus ist die eingeschränkte Sehkraft-bezogene Lebensqualität in erster Linie durch die diskutierte Einschränkung der Sehleistung hervorgerufen, und die Auslösefaktoren sind dementsprechend für Sehkraft- und Lebensqualitätseinschränkung identisch. Grenzen dieser Aussage und mögliche Limitationen in der Beurteilung der Fragebögen werden unter 8.3.4.1 ausführlicher

diskutiert. Die im NEI-VFQ gefundenen Gruppenunterschiede sind zudem klinisch relevant. Die Submacular Surgery Trials Research Group fand in einer NEI-VFQ basierten Untersuchung der VRQoL von 828 Patienten, dass ein Unterschied von 4 Punkten im Summenscore bzw. 5 Punkten in den einzelnen Skalen klinisch relevant ist [137]. Diese Werte wurden intraindividuell bei Verlaufsuntersuchungen ermittelt. Betrachtet man nun die Differenzen zwischen den Gruppen in der aktuell vorliegenden Studie, so liegen diese in den signifikant unterschiedlichen Skalen sehr viel weiter auseinander: 11,4 Punkte bei der allgemeinen Gesundheit, 18,9 Punkte bei der Fernsicht, 34,6 Punkte bei peripherem Sehen und 13,2 Punkte im Summenscore. Dies unterstreicht, dass Patienten mit einer SCA 14 neben den klinisch detektierten Einschränkungen im binokulären Sehen eine klinisch relevante Beeinträchtigung in der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität aufweisen. Dies entspricht der Beobachtung früherer Studien, dass sich bereits geringe funktionelle Einschränkungen des Sehens in einer Affektion der VRQoL niederschlagen [256].

8.2 Auffälligkeiten in der retinalen Bildgebung mit OCT und SLO

8.2.1 Auffälligkeiten in der retinalen Bildgebung mit OCT und SLO in der statistisch ausgewerteten SCA 14 Kohorte

Neben den beschriebenen Befunden in der statistischen Auswertung fanden sich bei drei Patienten der statistisch ausgewerteten Ataxie-Patienten Auffälligkeiten in der retinalen Bildgebung mittels OCT und SLO. Patientin 2 zeigte vereinzelte, klar umschriebene, runde, hyperreflektive Foci im rechten Auge, die durch einen erfahrenen Neuroophthalmologen kalzifizierenden Exsudaten zugeordnet wurden. In erster Linie sind solche Exsudate im Rahmen der nicht-proliferierenden diabetischen Retinopathie zu finden und werden, wenn sie so klar abgrenzbar sind wie in dem vorliegenden Fall aufgrund ihres Erscheinungsbildes als „harte Exsudate“ bezeichnet [257]. Harte Exsudate gehören zu den häufigsten Befunden in der Fundusuntersuchung [258]. Durch einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke entstehen Extravasate aus Lipiden, Entzündungszellen und proteinreichem Material, die als hyperreflektive Foci zu erkennen sind [257]. Diese Ablagerungen sind der Hauptgrund für einen Visusverlust im Rahmen einer diabetischen Retinopathie [258]. Bei der Patientin 2 war kein Diabetes bekannt und es lag kein weiterer Anhalt auf

eine diabetische Retinopathie vor, weshalb in der aktuellen Untersuchung bewusst der Begriff „harte Exsudate“ vermieden wird, da dieser Begriff eine Festlegung auf eine diabetische Retinopathie implizieren würde, die in der Gesamtzusammenschau aller erhobenen Befunde bei Patientin 2 nicht gerechtfertigt wäre. Unter Berücksichtigung aller Buchstaben, die die Patientin in der monokulären Visustestung erkannte, lag der Visus der Patientin auf dem rechten Auge bei gerundet 1,4 (entspricht $-0,16$ logMAR), die binokuläre HCVA bei gerundet 1,2 ($0,14$ logMAR) und die AULCSF bei 1,985 im oberen Bereich der SCA 14 Kohorte, sodass auch unter Berücksichtigung der Lage (weit außerhalb der Fovea centralis) und der geringen Größe und Häufigkeit, kein maßgeblicher Beitrag dieser kalzifizierenden Exsudate auf die Gruppenunterschiede in den Sehtests angenommen werden kann. Zudem sehen wir aufgrund der Einmaligkeit dieses Befundes der SCA 14 Gruppe, der in der Gesamtbevölkerung häufig ist, keinen höhergradigen Anhalt auf einen Zusammenhang mit der SCA 14.

Auffällig war eine Tortuositas bei einem 31-jährigen Patient ohne anamnestisch bekannten Bluthochdruck. Der Patient wurde trotz des Zustandes nach einer Infektion am linken Auge unklarer Genese nicht von der Untersuchung ausgeschlossen, da die Infektion klinisch folgenlos ausgeheilt war. Eine retinale Tortuositas (abnorme „Gefäßschlängelung“) ist eine unspezifische Fundusveränderung, die ohne weitere Gefäßpathologien als Normvariante und nicht als eigenständige Pathologie angesehen wird [259]. Das Spektrum an differentialdiagnostischen Möglichkeiten reicht von hereditären Erkrankungen über eine Vielzahl erworbener Erkrankungen, insbesondere einer hypertensiven Gefäßerkrankung [259]. Bei dem Patienten ist eine erklärende Ursache für die Tortuositas nicht zu erkennen (kein Bluthochdruck, kein kardiovaskuläres Risikoprofil). Obwohl noch drei weitere Patienten der aktuellen Kohorte dieselbe genetische Variante aufwiesen, lagen bei keinem dieser Patienten ähnliche retinale Veränderungen vor. Der Patient wies eine normwertige Kontrastempfindlichkeit auf, die beste in der SCA 14 Kohorte, und auch der monokuläre und binokuläre Visus waren oberhalb des Gruppendurchschnitts. Insgesamt gehen wir daher bei dem vorliegenden Fundusbefund weder von einem Zusammenhang mit der SCA 14 aus noch ist ein Effekt auf die Sehtestergebnisse anzunehmen.

Drusen sind „diffuse Ablagerungen“ unterhalb des retinalen Pigmentepithels, die häufig im Bereich der Makula zu finden sind [260]. Abhängig von der Art der Untersuchung und der Definition finden sich bei der Mehrzahl der Normalbevölkerung nach dem 60. Lebensjahr Drusen in unterschiedlichem Ausmaß innerhalb der Retina [260]. Sie werden zur Gruppe der Pigmentepitheliopathien gerechnet [261] und sind häufig mit einer AMD assoziiert, sind jedoch nicht spezifisch für diese [260] und können auch im Rahmen hereditärer Erkrankungen auftreten [261]. Drusen führen in der Regel nicht zu messbaren Veränderungen am Visus, können aber sehr wohl vom Patienten wahrgenommen werden [260]. Insbesondere eine Einschränkung beim Farbsehen und beim Autofahren in der Dunkelheit werden angegeben [262]. Patient 6 (51 Jahre) war der einzige in der aktuellen Kohorte bei dem in der OCT-Darstellung Drusen eindeutig nachgewiesen werden konnten. Dennoch waren sie nur vereinzelt und nur im linken Auge des Patienten zu sehen. Die Ergebnisse von Patient 6 in der Visustestung waren normwertig, die der Kontrastempfindlichkeit nur geringgradig reduziert. Trotzdem wies Patient 6 die mit Abstand schlechteste Sehkraft-bezogene Lebensqualität im NEI-VFQ und in der NOS auf. Der Patient fuhr nie Auto und die Frage im NEI-VFQ zum Farbsehen wurde von ihm als einzigem Probanden nicht beantwortet. Ein Zusammenhang mit den wenigen nur vereinzelt in einem Auge zu sehenden Drusen mit der reduzierten Sehkraft-bezogenen Lebensqualität ist zumindest fraglich.

8.2.2 Binokuläre Pigmentepitheliopathie unklarer Genese bei einem Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz in der katalytischen Domäne

Die deutlichste Auffälligkeit in der retinalen Bildgebung, eine ausgeprägte Pigmentepitheliopathie, war bei Patient 14, einem 50jährigen Patienten ohne ophthalmologische Vorerkrankungen, vorhanden, der aufgrund einer Variante unklarer Signifikanz in der katalytischen Domäne von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurde. Während die Ergebnisse der Visustestung von Patient 14 im Normbereich lagen (monokulär logMAR -0,06 bzw. -0,16, monokulärer Visus 1,1 bzw. 1,4; binokulär logMAR -0,18, binokulärer Visus 1,5) und die Kontrastempfindlichkeit (AULCSF 2,253) besser war als bei jedem anderen SCA 14 Patient, gab er in den Fragebögen zur Sehkraft-bezogenen Lebensqualität Einschränkungen an.

Die Pigmentepitheliopathie des Patienten lässt sich nur bedingt weiter eingrenzen. Pigmentepitheliopathien sind eine übergeordnete Erkrankungsgruppe, bei denen das retinale Pigmentepithel hauptsächlich oder im Rahmen einer anderen Grunderkrankung beteiligt ist [261]. Das Erkrankungsspektrum umfasst degenerative Erkrankungen wie die AMD, multiple hereditäre Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen (Röteln, Syphilis, Tuberkulose, u.a.) und andere systemische Erkrankungen (arterieller Hypertonus, membranproliferative Glomerulonephritis, u.a.) [261]. Veränderungen am retinalen Pigmentepithel sind nicht krankheitsspezifisch und dieselbe Erkrankung kann sich auf unterschiedliche Weise am retinalen Pigmentepithel manifestieren [261]. Diese Faktoren verhindern eine genaue ätiologische Zuordnung der unspezifischen Veränderungen am Augenhintergrund des Patienten 14. Erklärende Vorerkrankungen waren bei Patient 14 zumindest nicht bekannt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass aufgrund familiärer Gegebenheiten bei Patient 14 keine weiteren Familienmitglieder des Patienten bekannt sind, die an ähnlichen Beschwerden leiden oder auf das Vorliegen der Variante untersucht werden können. Anhand des beidseitigen, asymptomatischen Verlaufs mit erhaltenem Visus und aufgrund des fehlenden Anhalts für ein stattgehabtes Infektgeschehen können die möglichen Differentialdiagnosen bedingt eingegrenzt werden. Als Differentialdiagnose kommt insbesondere eine frühe Form einer AMD in Betracht, ohne dass eine definitive Diagnose möglich wäre.

Ein Zusammenhang mit der SCA 14 bleibt in Zusammenschau aller Befunde aufgrund der Einmaligkeit des Befundes innerhalb der Kohorte, der unklaren Pathogenität der beschriebenen Variante hoch spekulativ.

8.3 Stärken und weitere Limitationen der aktuellen Studie

8.3.1 Stärken und weitere Limitationen der aktuellen Studie

Als wichtige Einschränkung der aktuellen Studie muss die multiple Testung ohne entsprechende Korrektur hervorgehoben werden. Die vorliegende Untersuchung, die nach unserem Wissen die erste ist, die bei einer SCA 14 Kohorte systematisch eine Affektion der Sehbahn untersucht, diente der Hypothesengenerierung. Aus diesem Grund wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

Eine weitere Limitation ist die kleine Patientenzahl die der Seltenheit der SCA 14 geschuldet ist. Legt man allerdings die bisherigen Schätzungen zugrunde, dass

Varianten der PKC γ in Deutschland bei etwa 1 % aller ADCA-Familien krankheitsursächlich ist (14) und ADCAs mit einer Prävalenz von ca. $3,2/10^5$ in der Gesamtbevölkerung vorliegen [18], so ist ein beachtlicher Anteil der SCA 14 Patienten in Deutschland für die vorliegende Untersuchung rekrutiert worden. Größere Fallzahlen sind lediglich durch internationale Kooperationen realistisch oder durch Metaanalysen verschiedener Untersuchungen, wofür die aktuelle Studie durch die Veröffentlichung der anonymisierten OCT-Daten und das hohe Maß an Standardisierung der Untersuchungsmethoden, insbesondere der OCT, eine Grundlage liefert. Die kleine Fallzahl der aktuellen SCA 14 Kohorte, die mit nur einer Ausnahme durch eine geringe Erkrankungsschwere gekennzeichnet ist, ist generell anfällig dafür Assoziationen zu suggerieren, die lediglich durch Extremwerte einzelner Patienten bedingt sind.

Durch Ein- und Ausschlusskriterien der visuellen Subanalyse konnte das 1:1 Matching der Hauptstudie nicht beibehalten werden, wodurch die SCA 14 Kohorte weniger Patienten enthält, durchschnittlich etwas älter ist als die Kontrollgruppe und auch das Geschlechterverhältnis unterschiedlich ist. Dennoch gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen SCA 14 Kohorte und GK, insbesondere sind Alter und Geschlecht weiterhin in einem vergleichbaren Bereich. Generell besteht bei klinischen Studien die Gefahr durch Ausschluss von Erkrankungen – im vorliegenden Fall durch Ausschluss ophthalmologischer Vorerkrankungen – eine überdurchschnittlich gesunde GK-Gruppe zu rekrutieren. Die Ergebnisse der GK-Gruppe liegt allerdings sowohl bei den Basisparametern (Refraktion, Zylinder) als auch bezüglich der Ergebnisse in der Evaluation mit VRQoL-Fragebögen oder der Visus- und Kontrastempfindlichkeits-Testung im Bereich von Kontrollgruppen anderer Studien [159,249,263], sodass wir nicht von einem diesbezüglichen Bias ausgehen.

8.3.2 Diagnosestellung der Spinozerebellären Ataxie Typ 14, Umgang mit Varianten unklarer Signifikanz

Die SCA 14 ist eine relativ junge Erkrankungsentität, die durch eine Vielzahl verschiedener Varianten im PRKCG Gen gekennzeichnet ist, von denen jede einzelne Variante extrem selten ist. Zum Teil existieren sogar sogenannte „private Varianten“, die nur bei einem Patient oder einer Familie nachgewiesen wurden [24,112]. Während die Empfehlungen des ACMG die Pathogenität neu entdeckter Varianten u.a. anhand der Häufigkeit der Variante innerhalb der Normalbevölkerung

beurteilt, ist dies bei privaten Varianten nicht zielführend. Ein weiteres Problem ist, dass bei der SCA 14 kein allgemein akzeptierter Pathomechanismus bekannt ist [49]. Modellbasierte Analysen bieten für seltene genetische Erkrankungen mit großer Vielfalt genetischer Variante eine validierte Möglichkeit, die Pathogenität einschätzen zu können [210]. Da sich bei einer Variante die Pathogenität trotz dieses Modells nicht sicher klären ließ, wurde diese Variante nicht in die statistische Analyse eingeschlossen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Mausmodelle oder die Detektion dieser Variante bei anderen ADCA-Patienten in Zukunft zu einer Neubewertung dieser Variante führen können. Immerhin ist in unmittelbarer Nachbarschaft bereits eine pathogene Variante mit Segregation in einem großen Familienstammbaum nachgewiesen [111]. Sowohl die aktuell beschriebene Variante unklarer Signifikanz R634H (Arginin->Histidin) als auch die F643L (Phenylalanin->Leucin) Variante, die von Stevanin et al. beschrieben wurde, befinden sich in der Nähe des „turn motif“ T655, welches zur Aktivierung der PKC γ essentiell ist [35,36]. In Zusammenschau wurde sich daher dazu entschieden die Untersuchungsbefunde dieses Patienten mit einer Variante unklarer Signifikanz in der vorliegenden Monographie deskriptiv darzustellen.

Aus dem komplexen Aufbau der PKC γ mit vielen hochkonservierten Regionen und der feinabgestimmten Proteinfunktion [z.B. 34,264] ergibt sich, dass Varianten an unterschiedlichen Stellen innerhalb des PRKCG Gens unterschiedliche klinische Phänotypen zur Folge haben können. Diese These wird durch grundlagenwissenschaftliche Daten gestützt, die zeigen, dass verschiedene Varianten unterschiedliche Auswirkungen auf die Kinaseaktivität oder die Neigung zur Ausbildung von Aggregaten haben [28,43,51,264]. Insbesondere für Varianten in der katalytischen Domäne wird daher ein eigenständiger Phänotyp diskutiert [111]. Betrachtet man nun die Patienten der aktuellen Studie, die statistisch ausgewertet wurden, so ergibt sich, dass von den 12 Patienten, 9 Personen 4 Familien zugeordnet werden können und 3 Personen ohne weitere Verwandte teilnahmen. Insgesamt ergibt sich innerhalb dieser Varianten insofern ein homogenes Bild, da 6 von 12 Patienten Varianten hatten, die zu einer Substitution eines Cysteins in einem der Zinkfinger motive führten. Ein mutiertes Cystein im Zinkfingermotiv verhindert, dass ein Zinkmolekül integriert werden kann, beeinträchtigt die Bindung von DAG und führt dadurch zu Veränderungen der Konfiguration und der Kinaseaktivität [28]. Demgegenüber lagen zwei der Varianten in der Pseudosubstratregion. Für diese

Variante wird angenommen, dass sie zu einer konstitutiv aktiven PKC γ führen [33]. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft wird allerdings davon ausgegangen, dass die Varianten im PRKCG Gen über etwas unterschiedliche Wege zu einem mindestens ähnlichem pathophysiologischen Effekt führen [33].

8.3.3 Andere okuläre Erkrankungen als Confounder

Neben den bereits diskutierten Einflüssen könnten prinzipiell auch primäre Erkrankungen am Auge für die schlechteren Ergebnisse in der binokulären Visustestung verantwortlich sein. In der westlichen Welt sind Katarakt, Glaukom und die AMD die häufigsten Ursachen für eine Visusminderung bei älteren Patienten [265]. Lin et al. zeigten an Knockout-Mäusen, dass der Verlust von PKC γ zu einem erhöhten Kataraktrisiko bei oxidativem Stress führen kann [266]. Dem ist entgegenzuhalten, dass Augenerkrankungen in der aktuellen Studie systematisch erfragt und ein Katarakt von keinem Patienten der SCA 14 Kohorte angegeben wurde, während ein Patient aus der Kontrollgruppe aufgrund einer Katarakt ausgeschlossen werden musste. Zudem lieferte die Scanqualität der OCT-Bilder bei keinem der Probanden einen Anhalt auf eine höhergradige Katarakt. Das Vorliegen einer leichtgradigen Katarakt bei SCA 14 Patienten als möglicher Confounder kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, ist aber in Zusammenschau nachrangig.

Ein Zusammenhang zwischen einem Glaukom und der PKC γ ist nicht bekannt. Aufgrund eines Glaukoms musste jeweils ein Proband aus der Ataxie- und GK-Kohorte ausgeschlossen werden, bei den übrigen Patienten ergaben sich keine anamnestischen Hinweise. Die OCT hat eine hohe Sensitivität für glaukomatöse Veränderungen noch bevor das Glaukom in der Perimetrie erkennbar wird [267]. Die Schichtdickenanalysen der RNFL lieferten in der aktuellen Untersuchung keinen Anhalt für eine Glaukom suspekten (segmentale) Atrophie der RNFL, einen Verlust an Ganglienzellen im Makula-Scan oder sonstige Glaukom verdächtige Veränderungen bei SCA 14 Patienten. Zwar fand in der aktuellen Untersuchung keine augenärztliche Untersuchung inklusive einer Tonometrie statt um die diagnostische Sicherheit eines Glaukomausschlusses noch weiter zu erhöhen, trotzdem ist ein relevanter Einfluss von Glaukomen auf die gefundenen Ergebnisse bereits anhand der vorhandenen Daten als sehr unwahrscheinlich einzuschätzen.

Komplexer ist die Befundlage bezüglich einer AMD. Während bei keinem Patienten eine AMD bekannt war oder diagnostiziert werden konnte, hatten drei Patienten Veränderungen, die im Rahmen einer AMD auftreten können: 1. Kalzifizierende (in erster Linie harte) Exsudate, 2. vereinzelte makuläre Drusen 3. eine Pigmentepitheliopathie unklarer Ätiologie. Die PKC γ ist zudem Teil der VEGF (vascular endothelial growth factor)-abhängigen Signalkaskade, die die pathologische retinale Neovaskularisation bei der AMD vermittelt [42]. Drusen, als früheste Manifestationsform der AMD [265], sind jedoch nur bei einem Patient zu erkennen. Bei diesem Patient sind zudem nur „harte Drusen“ zu finden, während weiche Drusen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer schweren AMD mit Neovaskularisation anzeigen [265]. Neovaskularisationen selbst lassen sich bei keinem Patienten darstellen. Bei GK fanden sich keine Zeichen einer AMD. Trotz der nachgewiesenen Bedeutung der PKC γ in der Signalkaskade der Neovaskularisation im Rahmen der AMD, ist die Auswirkung von Varianten im PRKCG Gen auf das Risiko eine AMD zu entwickeln unklar. Ein Zusammenhang der gefundenen Befunde mit den Varianten im PRKCG Gen ist, wie bereits in Kapitel 8.2 dargelegt, spekulativ. Tewarie et al. geben in ihrer Arbeit eine Übersicht über Erkrankungen, die als mögliche Confounder bei OCT-Untersuchungen berücksichtigt werden müssen [244]. Mit Ausnahme von Drusen bei einem Patienten, die, wie dargelegt, aufgrund ihrer Lage, Größe und Anzahl nach unserem Ermessen nicht zu einer Beeinträchtigung der durchgeführten Untersuchungen führen sollten, bestand bei keinem Patienten ein höhergradiger Anhalt für eine dieser retinalen Pathologien.

8.3.4 Stärken und Schwächen der einzelnen Untersuchungsmethoden

8.3.4.1 Stärken und Schwächen der Fragebögen zur Sehkraft-bezogenen Lebensqualität, NEI-VFQ und NOS

NEI-VFQ und der NOS sind etablierte, validierte und reliable Fragebögen, die vielfach bei neurologischen Erkrankungen eingesetzt wurden [138,139,141,142]. Der Einsatz patientenzentrierter Fragebögen ist eine Stärke der aktuellen Untersuchung mit deren Hilfe die klinische Relevanz und Ausprägung von Einbußen in der Funktionsdiagnostik (Visustestung, Perimetrie) abgeschätzt werden kann [268]. Da die Lebensqualität allerdings ein subjektiver Parameter ist, muss diese Untersuchung nicht notwendiger Weise die objektiveren Parameter der Sehtests widerspiegeln. So zeigen Patienten mit idiopathischem infantilen Nystagmus Syndrom, als einem Beispiel für ein isoliertes okulomotorisches Defizit, ebenfalls eine Einschränkung der

Sehkraft-bezogenen Lebensqualität, ohne dass eine Visusminderung objektivierbar wäre [269]. Entsprechend müssen bei der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität emotionale Probleme, insbesondere depressive Beschwerden als möglicher Confounder beachtet werden, da sie zum Überschätzen der Sehkraft-bezogenen Lebensqualitätseinschränkung führen können. Umgekehrt können gerade Patienten mit neurologischen Erkrankungen bspw. aufgrund einer Anosognosie selbst offensichtlichste Defizite nicht erkennen oder fehlinterpretieren. So konnten Brandt et al. zeigen, dass am Morbus Parkinson erkrankte Patienten eine klinisch messbare deutlich gestörte Farbwahrnehmung im NEI-VFQ nicht angaben [142]. Dennoch sind die Ergebnisse von Brandt et al. aus mehreren Gründen nicht auf die Ergebnisse der aktuellen Studie zu übertragen: bei langjährig etabliertem Morbus Parkinson korreliert die kognitive Störungen mit der Farbwahrnehmung [270], sodass relevante kognitive Störungen (u.a. eine Anosognosie) zu den Ergebnissen bei Brandt et al. maßgeblich beigetragen haben können. Des Weiteren war die Parkinson-Kohorte bei Brandt et al. im Schnitt fast 20 Jahre älter als die SCA 14 Kohorte in der aktuellen Studie (SCA 14: 52 ± 14 Jahre, Parkinson-Patienten 70 ± 10 Jahre [142]). Zudem sind die Ergebnisse des NEI-VFQ und der NOS in der aktuellen Untersuchung aus mehreren Gründen als robust und krankheitsspezifisch (d.h. Ataxie-spezifisch, aber nicht SCA 14-spezifisch) zu betrachten:

1. Die gefundenen Gruppenunterschiede im NEI-VFQ sind z.T. sehr deutlich
2. Die Ergebnisse der Fragebögen sind in sich konsistent und differenziert beantwortet. So schneiden die SCA 14 Patienten nicht in allen Fragen schlechter ab, in einigen Skalen, die ähnliche Beschwerdebilder abfragen, aber sehr deutlich.
3. Zudem sind die gefundenen Ergebnisse konsistent zu Ergebnissen, die Kedar et al. bei anderen SCAs beschrieben hatten [141].

8.3.4.2 Stärken und Schwächen in der Testung der Sehfunktion

Dass psychophysische Testverfahren wie die Visustestung und die Perimetrie die Mitarbeit des Patienten erfordern [215] und daher durch emotionale und kognitive Defizite beeinträchtigt werden können und dass die Visustestung nur unter habitueller Brillenkorrektur stattfand, wurde bereits diskutiert.

Eine Stärke der aktuellen Studie ist, dass die Sehleistung multimodal, durch Visustestung und Kontrastempfindlichkeitstestung sowie monokulär und binokulär

getestet wurde. Während die Visustestung eher die klinische Routinediagnostik abbildet, stellt die Testung der Kontrastempfindlichkeit den sensitiveren Parameter dar [138,155,156], der besser zu morphologischen Veränderungen der Retina und der VRQoL korreliert [271]. Zudem ist die Kontrastempfindlichkeitstestung nicht nur sensitiver für Einschränkungen des Sehens, sondern erfasst auch die Dynamik von Seheinschränkungen besser, sodass sie auch als Verlaufsparemeter geeigneter ist als die HCVA-Testung [163]. Die Ergebnisse der aktuellen Studie geben jedoch Hinweise darauf, dass die Kontrastempfindlichkeitstestung möglicherweise unzureichend zwischen retinalen und zerebellären Einschränkungen diskriminieren kann. Dies ist bereits unter 8.1 ausführlich diskutiert und wird durch Ergebnisse von Kedar et al. unterstützt, die ebenfalls bei Patienten ohne okuläre Grunderkrankung eine Einschränkung der Kontrastempfindlichkeit beschrieben [141].

Der Nachteil der Kontrastempfindlichkeitstestung ist, dass viele verschiedene Varianten der Testung existieren (unterschiedliche Sets von Buchstaben, horizontalen oder vertikalen Sinusgittern, unterschiedlichen Ortsfrequenzen, Entfernung, Beleuchtung u.a.), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert [251]. Zudem ist die Kontrastempfindlichkeitstestung störanfälliger: Trockene Augen oder eine habituelle statt best-korrigierte Brillenkorrektur können bereits zu Einschränkungen führen [216]. Eine habituelle Brillenkorrektur beeinflusst dabei v.a. die Kontrastempfindlichkeit bei hoher Ortsfrequenz [216]. Dennoch ist der Unterschied, der in der aktuellen Untersuchung bei hohen Ortsfrequenzen gefunden wurde, sehr ausgeprägt. Immerhin vier SCA 14 Patienten haben bei einer Ortsfrequenz von 18 cpd kein einziges korrektes Ergebnis benannt, sodass wir in Zusammenschau aller Befunde von einem krankheitsbedingten Gruppenunterschied ausgehen.

Eine weitere Limitation der aktuellen Untersuchung ist, dass die Kontrastempfindlichkeit nur binokulär getestet wurde. Eine monokuläre Testung der Kontrastempfindlichkeit hätte mehr Klarheit gebracht, ob bei SCA 14 Patienten eine isolierte Beeinträchtigung des binokulären Sehens vorliegt oder ob darüber hinaus eine monokuläre Beeinträchtigung mit der sensitiveren Methode der Kontrastempfindlichkeit gefunden werden kann. Der Verzicht auf die monokuläre Testung der Kontrastempfindlichkeit war beim Design der Studie bewusst konzipiert worden, um Ermüdungseffekte bei der Visustestung zu vermeiden. Die Entscheidung

zugunsten der binokulären und gegen die monokuläre Testung der Kontrastempfindlichkeit ist damit begründet, dass erstere das alltagsrelevante Sehen besser abbildet [155,218].

HCVA und Kontrastempfindlichkeit wurden in der aktuellen Studie gemäß des wissenschaftlichen und klinischen Standards unter photopischen Bedingungen (konkret: 85 cd/m²) durchgeführt [226], was zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse beiträgt. Unter photopischen Bedingungen wird die Sehleistung in erster Linie durch die Zäpfchenfunktion bestimmt. Dementsprechend ist eine Testung der Sehleistung unter photopischen Bedingungen aber weniger geeignet isolierte Einschränkungen der Stäbchenfunktion, wie sie beispielsweise bei der Retinitis pigmentosa vorkommen, zu detektieren [272].

Da die aktuelle Studie einen explorativen Charakter hatte, wurde die Testung der Sehfunktion auf die alltagsrelevante Visus- und Kontrastempfindlichkeitstestung begrenzt. Andere Bereiche der Sehfunktion wie die Farbwahrnehmung oder das Bewegungssehen wurden nicht direkt untersucht. Während der NEI-VFQ keinen Hinweis auf Einschränkungen der Farbwahrnehmung liefert, können spätere Studien Untersuchungsmethoden bspw. zur Beurteilung des Bewegungssehens integrieren.

8.3.4.3 Stärken und Schwächen der statischen Perimetrie

In einer orientierenden Untersuchung mit einer statischen Perimetrie konnten keine Gesichtsfelddefekte innerhalb eines Gesichtsfeldes von 30° in der aktuellen Studie bei SCA 14 Patienten gefunden werden. Die Aussagekraft der Perimetrie war jedoch reduziert, da 1. aus organisatorischen Gründen unterschiedliche Perimeter mit fehlender Vergleichbarkeit eingesetzt wurden und daher zwei Probanden (einer aus jeder Gruppe) von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden mussten und 2. die Reliabilitätskriterien nicht eingehalten werden konnten. Zwar zeigten nur wenige SCA 14 Patienten eine zu hohe Rate an falsch positiven (und falsch negativen) Ergebnissen, die für die Auswertbarkeit der Perimetrie am kritischsten sind [228,234,273], jedoch war aufgrund der großen Anzahl an SCA 14 Patienten mit Fixationsverlusten eine statistische Auswertung nicht mit den empfohlenen Ausschlusskriterien für Fixationsverluste möglich [273]. Die schlechten Reliabilitätskriterien insbesondere in der SCA 14 Kohorte sind aus unserer Sicht in

erster Linie als krankheitsspezifischer Effekt zu werten, wofür u.a. der deutliche und jeweils signifikante Gruppenunterschied bei den falsch-positiven Antworten und den Fixationsverlusten spricht – bei einem Trend zur Signifikanz bei den falsch-negativen Ergebnissen ($p = 0,051$). Die Ergebnisse der aktuellen Studie sollten bei der Planung weiterer Studien zur Evaluation der Sehbahn bei anderen Ataxien berücksichtigt werden, die entweder gänzlich auf die Perimetrie verzichten oder durch vorherige Trainingssessions die Reliabilitätskriterien verbessern sollten. Eine Vergrößerung der Stimulusgröße könnte ggf. zur Optimierung evaluiert werden [274]. Trotzdem muss auch berücksichtigt werden, dass die Reliabilitätskriterien in der Kontrollgruppe zwar deutlich besser, aber immer noch auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau im Vergleich zu empfohlenen Standards lagen [228,233], sodass auch Mängel bei der Testvorbereitung und -durchführung nicht ausgeschlossen werden können. Im Gegensatz zur Visustestung fand die Perimetrie unter bestkorrigierter Nahsicht statt.

Die aktuelle Studie war zudem auf das zentrale Gesichtsfeld in einem 30° Radius beschränkt. Dies entspricht dem klinischen Standard, deckt jedoch nur ein Viertel des Gesichtsfeldes ab [275], sodass exzentrische Gesichtsfeldverluste übersehen werden können [275,276]. Dennoch besteht bei der SCA 14 kein klinischer Hinweis auf isoliert periphere Gesichtsfelddefekte, die bei nicht glaukomatösen Patienten nur 1-2 % der Gesichtsfelddefekte ausmachen [170].

Die klassische statistische Perimetrie wird mit achromatischem Licht bestimmt. Da dieses Licht nicht spezifisch für Stäbchen- oder Zapfenfunktion ist, wird das Gesichtsfeld in erster Linie durch die Zellen bestimmt, die häufiger in der Retina vorkommen, d.h. durch die Zapfen [277].

8.3.4.4 Stärken und Schwächen der OCT Untersuchung

Als Stärke der aktuellen Studie ist die Vielfalt an morphologischen Parametern zu nennen, die mit Hilfe der OCT Diagnostik abgeklärt wurden. Insbesondere die Erhebung des peripapillären Ringscans ist rasch durchführbar und damit als Untersuchung für die klinische Routine geeignet [183]. Veränderungen der RNFL sind zudem reliabel und in hohem Maße geräte-unabhängig (z.B. zwischen TD-OCT- und SD-OCT-Geräten) zu erfassen [75]. Die hohe Gefäßdichte im Scanbereich kann insbesondere bei Augen mit fortgeschrittener Atrophie der RNFL, z.B. im Rahmen einer Optikusneuropathie, zu Fehlinterpretationen bei der Schichtdickenbestimmung führen (im Sinne zu breit gemessener Schichten) [243]. Da in beiden Gruppen keine

Atrophie der RNFL zu detektieren war, dürfte dieser Effekt im Rahmen der aktuellen Untersuchung nachrangig sein.

Mit der Untersuchung einzelner Schichtdicken im Makula-Scan können verschiedene pathophysiologische Mechanismen (entzündlich, degenerativ), die Krankheitsaktivität und die Erkrankungslast abgeschätzt werden [183]. Aufgrund des distinkten Verteilungsmusters und des differenzierten funktionellen Einflusses der PKC γ auf verschiedene Netzhautschichten [79,85], war eine Schichtdickenanalyse im Rahmen der aktuellen Untersuchung angezeigt. Einschränkungen der Beurteilbarkeit der Schichtdickenanalyse können durch sogenanntes „Shadowing“ entstehen. Dabei können größere hyperreflektive Läsionen wie Exsudate, Blutungen oder retinale Gefäße die Beurteilbarkeit dahinterliegender Strukturen beeinträchtigen [278]. Da keine größeren hyperreflektiven Läsionen in der untersuchten Kohorte beobachtet wurden, ist auch der Effekt des Shadowings auf die aktuellen Ergebnisse begrenzt. Obwohl die Segmentierung der Retinaschichten semiautomatisch erfolgte und damit ein möglicher Untersucherbias besteht, konnten Studien die hohe Reliabilität dieser Methode nachweisen [279].

8.4 Schlussfolgerungen aus der aktuellen Studie für pathophysiologische und klinische Überlegungen bei Patienten mit Spinozerebellärer Ataxie Typ 14

Ein Ergebnis der aktuellen Untersuchung ist, dass SCA 14 Patienten an einer binokulären Einschränkung der Sehfunktion leiden, die zu relevanten Einschränkungen der VRQoL führt, ähnlich wie dies bereits bei anderen SCAs nachgewiesen wurde [97,141]. Zwar müssen die Ergebnisse der aktuellen Pilotstudie in weiteren Untersuchungen repliziert werden, auf der anderen Seite ist die Untersuchung der Kontrastempfindlichkeit ein schnelles und nebenwirkungsfreies Verfahren mit der ein relevantes Defizit detektiert werden kann. Insofern liefert die aktuelle Untersuchung klare Hinweise, dass eine binokuläre Untersuchung der Kontrastempfindlichkeit bei Patienten mit bekannter SCA 14 in der klinischen Routine als Screeningtest erwogen werden sollte. Dies dient zum einem dem besseren Verständnis und der Graduierung der visuellen Beschwerden der Patienten, zum anderen können physio- und ergotherapeutische Maßnahmen durch diese Ergebnisse ggf. besser auf die Bedürfnisse der Patienten abgestimmt werden. Eine

8. Diskussion

Beschränkung der Testung der Kontrastempfindlichkeit aus Zeitgründen auf lediglich eine Ortsfrequenz (z.B. 12 oder 18 cpd) wird wegen der hohen Überlappung der individuellen Ergebnisse durch die aktuelle Studie nicht unterstützt. Im Gegensatz zur Testung der Kontrastempfindlichkeit ist die Perimetrie durch die hohe Zahl an Fixationsverlusten bei gleichzeitig geringem Informationsgewinn für den routinemäßigen Einsatz bei SCA 14 Patienten ungeeignet. Zwar zeigt die OCT bei SCA 14 Patienten keine spezifischen Veränderungen, kann aber ggf. zur Abgrenzung zu anderen SCAs mit retinaler Manifestation wie der SCA 1 oder der SCA 7 dienen. Insgesamt sind die Ergebnisse der Sehbahntestung bei SCA 14 aber unspezifisch und helfen bei der Differenzierung von anderen SCAs nur bedingt weiter. Weiterführende Studien müssen klären wie der Verlauf der Beschwerden in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer und -schwere ist. Dementsprechend sollte evaluiert werden, ob die binokuläre Testung der Kontrastempfindlichkeit – analog zu Daten bei der Friedreich-Ataxie [163] – als Verlaufsparemeter genutzt werden kann.

Die Analogie der Befunde zwischen verschiedenen SCAs kann genutzt werden um grundlegend zu erforschen, inwieweit die zerebelläre Affektion bei SCAs zu Störungen des (binokulären) Sehens, insbesondere der Kontrastempfindlichkeit führen. Um größere SCA 14 Kohorten untersuchen zu können sind multizentrische, idealerweise internationale Studien notwendig, in denen im gesamten PRKCG Gen nach neuen Varianten gesucht wird und neben den bestehenden Möglichkeiten zur Einschätzung der Pathogenität auch Proteinstrukturvorhersagemodelle genutzt werden. Tiermodelle, die die Pathogenität privater Varianten verifizieren oder falsifizieren können, wären von grundlegender Bedeutung.

Während die aktuelle Studie eine klinisch relevante Einschränkung des binokulären Sehens bei SCA 14 Patienten nachgewiesen hat, bleibt die genaue Lokalisation der pathophysiologisch ursächlichen Veränderung(en) unklar. Insbesondere histopathologische Untersuchungen der Sehbahn bei SCA 14 Patienten, die sowohl die Retina als auch dahinterliegende Strukturen wie das CGL und den visuellen Kortex beinhalten, wären für das pathophysiologische Verständnis von hohem Wert. Diese könnten klären, ob bei SCA 14 ähnliche Veränderungen an der Retina zu finden sind wie bei PKC γ -Knockout-Mäusen [68] oder elektronenmikroskopische Veränderungen der Synapsen vorliegen – in Analogie zu Veränderungen am Zerebellum [55]. Obwohl die retinale Abklärung mit der OCT in der aktuellen Studie

keine Hinweise auf eine retinale Beteiligung bei der SCA 14 erbrachte, wären systematische elektrophysiologische Abklärungen mit einem ERG oder VEP von Patienten mit SCA 14, interessant. Bisherige elektrophysiologische Abklärungen der Sehbahn wurden nur an einzelnen Patienten ohne Kontrollgruppe durchgeführt und lieferten keine auffälligen Befunde [11,106,113,127]. Da die Verteilung der PKC γ eine Bedeutung für das magnozelluläre System suggeriert [60,86], das für die Bewegungs- und Kontrastwahrnehmung Informationen von Stäbchen erhält, wären Untersuchungsmethoden, die isoliert die Stäbchen- oder Zapfenfunktion testen können wie skotopische und photopische (Blitz-)ERG-Untersuchungen [280], interessant. Andere Untersuchungsverfahren, die präferentiell das magnozelluläre System abtesten, sind die Frequenzverdopplungsperimetrie [277], eine Testung der Kontrastempfindlichkeit bei bewegten Sinusgittern auf einem hochkontrastierten, isoluminanten, farbigem (rot-grünem) Hintergrund [281] oder eine VEP mit achromatischen, niedrig kontrastiertem Stimulus [282]. Aus den Erfahrungen der aktuellen Studie ist anzunehmen, dass ataxiebedingte Störungen der Fixation die Frequenzverdopplungsperimetrie und die Kontrastempfindlichkeitstestung mit bewegten Bildern beeinträchtigen können, sodass VEP und ERG zu bevorzugen wären. Beide Untersuchungen in Kombination könnten zudem bei der Lokalisation der Störung innerhalb der Sehbahn helfen und auch die postretinalen Anteile der Sehbahn mitbeurteilen [280]. Eine genaue Lokalisation postretinaler Schädigungen und die Untersuchung der mikrostrukturellen Integrität der postretinalen Sehbahn wird durch hochauflösende MRTs mit Diffusion-Tensor-Bildgebung möglich [283]. Eine Verlaufsuntersuchung der aktuellen Kohorte bzw. longitudinale Untersuchungen von SCA 14 Patienten können die Dynamik der Seheinschränkungen klären.

Neurokognitive Untersuchungen von SCA 14 Patienten inklusive eines Benton-Test zur Untersuchung des visuellen Gedächtnisses und Untersuchung der mono- und binokulären Tiefenwahrnehmung können klären, inwieweit Affektionen des visuellen Kortex oder des Kleinhirnwurms für die binokuläre Sehstörung verantwortlich sind.

9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Pilotstudie konnte an einer der größten bisher untersuchten Kohorten von Patienten mit einer spinocerebellären Ataxie Typ 14 eine binokuläre Visusminderung und eine noch ausgeprägtere Reduktion der binokulären Kontrastempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Sehkraft-bezogenen Lebensqualität von SCA 14 Patienten niederschlug. Ein morphologisches Korrelat fand sich in der OCT-Untersuchung nicht, eine retinale Atrophie im Rahmen der SCA 14 wie sie bei anderen SCAs gesehen wurde, ist anhand der erhobenen Daten für die SCA 14 sehr unwahrscheinlich. Zudem waren die Fundusübersicht mit der SLO-Kamera und die Schichtdarstellung bei SCA 14 Patienten weitestgehend unauffällig. Ein Patient mit einer Variante unklarer Signifikanz im PRKCG Gen zeigte eine beidseitige Epitheliopathie unklarer Genese.

Wir nehmen an, dass die Visusminderung und Reduktion der Kontrastempfindlichkeit multifaktoriell erklärt sind, vornehmlich durch zerebelläre Defizite in der visuellen Verarbeitung und Okulomotorikstörungen bzw. Fehlstellungen der Augen. Daneben können Begleiterkrankungen, insbesondere kognitive Defizite und ultrastrukturelle Veränderungen der Sehbahn zu den gefundenen Defiziten beigetragen haben. Weitere Studien mit ergänzenden Untersuchungstechniken (histopathologische Untersuchungen, ERG, VEP, MR-DTI), einer detaillierten Untersuchung der Okulomotorik in Korrelation mit einer Visustestung und neurokognitive Testungen in zusätzlichen Kohorten sind notwendig um die Ergebnisse unserer Studie zu bestätigen und die pathophysiologische Grundlage der Störungen des Sehens im Rahmen der SCA 14 zu klären.

10. Literaturverzeichnis

1. Chhetri SK, Gow D, Shaunak S, Varma A. Clinical assessment of the sensory ataxias; diagnostic algorithm with illustrative cases. *Pract Neurol*. August 2014;14(4):242–51.
2. Landendinger M. Häufigkeit der Spinocerebellären Ataxie Typ 14 (SCA14) in einem Kollektiv von Ataxie-Patienten: Mutationsscreening des Proteinkinase C Gamma-Gens (PRKCG) [Internet]. Gießens, Justus-Liebig-Universität, Diss., 2011; 2012 [zitiert 10. Juli 2015]. Verfügbar unter: <http://dnb.info/106395441X/34>
3. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. Mai 2004;3(5):291–304.
4. Choi K-D, Choi J-H. Episodic Ataxias: Clinical and Genetic Features. *J Mov Disord*. September 2016;9(3):129–35.
5. Harding AE. CLASSIFICATION OF THE HEREDITARY ATAXIAS AND PARAPLEGIAS. *The Lancet*. 21. Mai 1983;321(8334):1151–5.
6. Orr HT, Chung M, Banfi S, Kwiatkowski TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall AE, Duvick LA, Ranum LPW, Zoghbi HY. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*. Juli 1993;4(3):221–6.
7. Soong B-W, Morrison PJ. Spinocerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2018;155:143–74.
8. Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolás H, Corral J, Gardenyes J, de Jorge L, López E, Campos B, Lorenzo E, Tonda R, Beltran S, Negre M, Obón M, Beltran B, Fàbregas L, Alemany B, Márquez F, Ramió-Torrentà L, Gich J, Volpini V, Pastor P. Heterozygous STUB1 mutation causes familial ataxia with cognitive affective syndrome (SCA48). *Neurology*. 20. November 2018;91(21):e1988–98.
9. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(10):613–26.
10. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*. 1. Februar 2019;266(2):533–44.
11. Yamashita I, Sasaki H, Yabe I, Fukazawa T, Nogoshi S, Komeichi K, Takada A, Shiraishi K, Takiyama Y, Nishizawa M, Kaneko J, Tanaka H, Tsuji S, Tashiro K. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol*. August 2000;48(2):156–63.
12. Chen D-H, Raskind WH, Bird TD. Spinocerebellar ataxia type 14. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:555–9.

10. Literaturverzeichnis

13. Chen D-H, Cimino PJ, Ranum LPW, Zoghbi HY, Yabe I, Schut L, Margolis RL, Lipe HP, Feleke A, Matsushita M, Wolff J, Morgan C, Lau D, Fernandez M, Sasaki H, Raskind WH, Bird TD. The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14. *Neurology*. 4. Dezember 2005;64(7):1258–60.
14. Schüle R, Schöls L. Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen. *Nervenarzt*. 1. Juli 2017;88(7):720–7.
15. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V, Klein C. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. April 2016;31(4):436–57.
16. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:227–51.
17. Didonna A, Opal P. Advances in Sequencing Technologies for Understanding Hereditary Ataxias: A Review. *JAMA Neurol*. 1. Dezember 2016;73(12):1485–90.
18. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42(3):174–83.
19. Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol*. 1997;42(6):924–32.
20. Klebe S, Durr A, Rentschler A, Hahn-Barma V, Abele M, Bouslam N, Schöls L, Jedynak P, Forlani S, Denis E, Dussert C, Agid Y, Bauer P, Globas C, Wüllner U, Brice A, Riess O, Stevanin G. New mutations in protein kinase Cγ associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Ann Neurol*. 1. November 2005;58(5):720–9.
21. Verbeek DS, Warrenburg BPC van de, Hennekam F a. M, Dooijes D, Ippel PF, Verschuuren-Bemelmans CC, Kremer HPH, Sinke RJ. Gly118Asp is a SCA14 founder mutation in the Dutch ataxia population. *Hum Genet*. 20. April 2005;117(1):88–91.
22. Hiramoto K, Kawakami H, Inoue K, Seki T, Maruyama H, Morino H, Matsumoto M, Kurisu K, Sakai N. Identification of a new family of spinocerebellar ataxia type 14 in the Japanese spinocerebellar ataxia population by the screening of PRKCG exon 4. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. September 2006;21(9):1355–60.
23. Koht J. Hereditary ataxias, epidemiological and genetic studies in a Norwegian population. 2012 [zitiert 10. Juli 2015]; Verfügbar unter: <https://www.duo.uio.no/handle/10852/28034>
24. Chelban V, Wiethoff S, Fabian-Jessing BK, Haridy NA, Khan A, Efthymiou S, Becker EBE, O'Connor E, Hershenson J, Newland K, Hojland AT, Gregersen PA, Lindquist SG, Petersen MB, Nielsen JE, Nielsen M, Wood NW, Giunti P,

10. Literaturverzeichnis

- Houlden H. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 30. März 2018;
25. Ananthanarayanan B, Stahelin RV, Digman MA, Cho W. Activation mechanisms of conventional protein kinase C isoforms are determined by the ligand affinity and conformational flexibility of their C1 domains. *J Biol Chem.* 21. November 2003;278(47):46886–94.
 26. Tanaka C, Saito N. Localization of subspecies of protein kinase C in the mammalian central nervous system. *Neurochem Int.* Dezember 1992;21(4):499–512.
 27. Quest AFG, Bardes ESG, Bell RM. A phorbol ester binding domain of protein kinase C gamma. Deletion analysis of the Cys2 domain defines a minimal 43-amino acid peptide. *J Biol Chem.* 1994;269(4):2961–70.
 28. Takahashi H, Adachi N, Shirafuji T, Danno S, Ueyama T, Vendruscolo M, Shuvaev AN, Sugimoto T, Seki T, Hamada D, Irie K, Hirai H, Sakai N, Saito N. Identification and characterization of PKC γ , a kinase associated with SCA14, as an amyloidogenic protein. *Hum Mol Genet.* 15. Januar 2015;24(2):525–39.
 29. Adachi N, Kobayashi T, Takahashi H, Kawasaki T, Shirai Y, Ueyama T, Matsuda T, Seki T, Sakai N, Saito N. Enzymological analysis of mutant protein kinase C γ causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca²⁺ homeostasis. *J Biol Chem.* 11. Juli 2008;283(28):19854–63.
 30. Sailer A, Scholz SW, Gibbs JR, Tucci A, Johnson JO, Wood NW, Plagnol V, Hummerich H, Ding J, Hernandez D, Hardy J, Federoff HJ, Traynor BJ, Singleton AB, Houlden H. Exome sequencing in an SCA14 family demonstrates its utility in diagnosing heterogeneous diseases. *Neurology.* 10. Juli 2012;79(2):127–31.
 31. Shimobayashi E, Kapfhammer JP. Increased biological activity of protein Kinase C gamma is not required in Spinocerebellar ataxia 14. *Mol Brain [Internet].* 24. Juli 2017;10. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525338/>
 32. Newton AC. Protein Kinase C: Perfectly Balanced. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* April 2018;53(2):208–30.
 33. Verbeek DS, Goedhart J, Bruinsma L, Sinke RJ, Reits EA. PKC γ mutations in spinocerebellar ataxia type 14 affect C1 domain accessibility and kinase activity leading to aberrant MAPK signaling. *J Cell Sci.* 15. Juli 2008;121(14):2339–49.
 34. Oancea E, Meyer T. Protein kinase C as a molecular machine for decoding calcium and diacylglycerol signals. *Cell.* 30. Oktober 1998;95(3):307–18.
 35. Jezierska J, Goedhart J, Kampinga HH, Reits EA, Verbeek DS. SCA14 mutation V138E leads to partly unfolded PKC γ associated with an exposed C-terminus, altered kinetics, phosphorylation and enhanced insolubilization. *J Neurochem.* März 2014;128(5):741–51.

10. Literaturverzeichnis

36. Newton AC. Protein kinase C: poised to signal. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1. März 2010;298(3):E395–402.
37. Sakai N, Sasaki K, Ikegaki N, Shirai Y, Ono Y, Saito N. Direct Visualization of the Translocation of the γ -Subspecies of Protein Kinase C in Living Cells Using Fusion Proteins with Green Fluorescent Protein. *J Cell Biol.* 15. Dezember 1997;139(6):1465–76.
38. Saito N, Shirai Y. Protein kinase C gamma (PKC gamma): function of neuron specific isotype. *J Biochem (Tokyo).* November 2002;132(5):683–7.
39. Shimobayashi E, Kapfhammer JP. Calcium Signaling, PKC Gamma, IP3R1 and CAR8 Link Spinocerebellar Ataxias and Purkinje Cell Dendritic Development. *Curr Neuropharmacol.* Februar 2018;16(2):151–9.
40. Rosenberg M, Ravid S. Protein kinase C gamma regulates myosin IIB phosphorylation, cellular localization, and filament assembly. *Mol Biol Cell.* März 2006;17(3):1364–74.
41. Doran G, Davies KE, Talbot K. Activation of mutant protein kinase C gamma leads to aberrant sequestration and impairment of its cellular function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1. August 2008;372(3):447–53.
42. Zhang Q, Wang D, Kundumani-Sridharan V, Gadiparthi L, Johnson DA, Tigyi GJ, Rao GN. PLD1-dependent PKC γ activation downstream to Src is essential for the development of pathologic retinal neovascularization. *Blood.* 26. August 2010;116(8):1377–85.
43. Kano M, Hashimoto K, Chen C, Abeliovich A, Aiba A, Kurihara H, Watanabe M, Inoue Y, Tonegawa S. Impaired synapse elimination during cerebellar development in PKC gamma mutant mice. *Cell.* 29. Dezember 1995;83(7):1223–31.
44. Abeliovich A, Chen C, Goda Y, Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC gamma-mutant mice. *Cell.* 31. Dezember 1993;75(7):1253–62.
45. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma. *Science.* 10. Oktober 1997;278(5336):279–83.
46. Zhang F, Fang Z, Wang JB. Hint1 knockout results in a compromised activation of protein kinase C gamma in the brain. *Brain Res.* 5. Oktober 2015;1622(Supplement C):196–203.
47. Bright R, Mochly-Rosen D. The Role of Protein Kinase C in Cerebral Ischemic and Reperfusion Injury. *Stroke.* Dezember 2005;36(12):2781–90.
48. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American

- College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Mai 2015;17(5):405–24.
49. Schmitz-Hübsch T, Lux S, Brandt AU, Bauer P, Schlapakow E, Greschus S, Scheel M, Gärtner H, Kirlangic ME, Gras V, Timmann D, Synofzik M, Giorgetti A, Carloni P, Jon Shah N, Schöls L, Kopp U, Bußenius L, Oberwahrenbrock T, Zimmermann HG, Pfueller C, Kadas EM, Rönnefarth M, Grosch A-S, Endres M, Paul F, Doss S, Minnerop M. Spinocerebellar ataxia type 14: refining clinico-genetic diagnosis in a rare adult-onset disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. Februar 2021; im Erscheinen.
50. Shirafuji T, Shimazaki H, Miyagi T, Ueyama T, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a nonsense mutation in the PRKCG gene. *Mol Cell Neurosci*. 31. Mai 2019;98:46–53.
51. Seki T, Adachi N, Ono Y, Mochizuki H, Hiramoto K, Amano T, Matsubayashi H, Matsumoto M, Kawakami H, Saito N, Sakai N. Mutant protein kinase C gamma found in spinocerebellar ataxia type 14 is susceptible to aggregation and causes cell death. *J Biol Chem*. 12. August 2005;280(32):29096–106.
52. Seki T, Takahashi H, Adachi N, Abe N, Shimahara T, Saito N, Sakai N. Aggregate formation of mutant protein kinase C gamma found in spinocerebellar ataxia type 14 impairs ubiquitin-proteasome system and induces endoplasmic reticulum stress: Mutant γ PKC impairs UPS and induces ER stress. *Eur J Neurosci*. 14. November 2007;26(11):3126–40.
53. Sakai N, Saito N, Seki T. Molecular pathophysiology of neurodegenerative disease caused by γ PKC mutations. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. September 2011;12 Suppl 1:95–8.
54. Verbeek DS, Knight MA, Harmison GG, Fischbeck KH, Howell BW. Protein kinase C gamma mutations in spinocerebellar ataxia 14 increase kinase activity and alter membrane targeting. *Brain*. 1. Februar 2005;128(2):436–42.
55. Ji J, Hassler ML, Shimobayashi E, Paka N, Streit R, Kapfhammer JP. Increased protein kinase C gamma activity induces Purkinje cell pathology in a mouse model of spinocerebellar ataxia 14. *Neurobiol Dis*. 1. Oktober 2014;70:1–11.
56. Wong MMK, Hoekstra SD, Vowles J, Watson LM, Fuller G, Németh AH, Cowley SA, Ansorge O, Talbot K, Becker EBE. Neurodegeneration in SCA14 is associated with increased PKC γ kinase activity, mislocalization and aggregation. *Acta Neuropathol Commun*. 24. September 2018;6(1):99.
57. Yamamoto K, Seki T, Yamamoto H, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Deregulation of the actin cytoskeleton and macropinocytosis in response to phorbol ester by the mutant protein kinase C gamma that causes spinocerebellar ataxia type 14. *Front Physiol [Internet]*. 1. April 2014 [zitiert 11. Juli 2015];5. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978357/>

10. Literaturverzeichnis

58. Huang FL, Yoshida Y, Nakabayashi H, Huang KP. Differential distribution of protein kinase C isozymes in the various regions of brain. *J Biol Chem.* 15. November 1987;262(32):15714–20.
59. Nishizuka Y. The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation | *Nature* [Internet]. [zitiert 24. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/334661a0>
60. Kolb H, Zhang L, Dekorver L. Differential staining of neurons in the human retina with antibodies to protein kinase C isozymes. *Vis Neurosci.* April 1993;10(2):341–51.
61. Wetsel Iliam C, Khan WA, Merchenthaler I, Rivera H, Halpern AE, Phung HM, Negro-Vilar A, Hannun YA. Tissue and cellular distribution of the extended family of protein kinase C isoenzymes. *J Cell Biol.* 1. April 1992;117(1):121–33.
62. Lin D, Takemoto DJ. Oxidative activation of protein kinase C γ through the C1 domain. Effects on gap junctions. *J Biol Chem.* 8. April 2005;280(14):13682–93.
63. Huang FL, Yoshida Y, Nakabayashi H, Young WS, Huang KP. Immunocytochemical localization of protein kinase C isozymes in rat brain. *J Neurosci.* 1. Dezember 1988;8(12):4734–44.
64. Dowling CM, Hayes SL, Phelan JJ, Cathcart MC, Finn SP, Mehigan B, McCormick P, Coffey JC, O'sullivan J, Kiely PA. Expression of protein kinase C γ promotes cell migration in colon cancer. *Oncotarget.* 22. September 2017;8(42):72096–107.
65. Yang J, Song X, Chen Y, Lu X, Fu Y, Luo Y. PLC γ 1-PKC γ signaling-mediated Hsp90 α plasma membrane translocation facilitates tumor metastasis. *Traffic Cph Den.* August 2014;15(8):861–78.
66. Evans JD, Cornford PA, Dodson A, Neoptolemos JP, Foster CS. Expression Patterns of Protein Kinase C Isoenzymes Are Characteristically Modulated in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Am J Clin Pathol.* 1. März 2003;119(3):392–402.
67. Lin D, Shanks D, Prakash O, Takemoto DJ. Protein kinase C γ mutations in the C1B domain cause caspase-3-linked apoptosis in lens epithelial cells through gap junctions. *Exp Eye Res.* Juli 2007;85(1):113–22.
68. Yevseyenkov VV, Das S, Lin D, Willard L, Davidson H, Sitaramayya A, Giblin FJ, Dang L, Takemoto DJ. Loss of protein kinase C γ in knockout mice and increased retinal sensitivity to hyperbaric oxygen. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. April 2009;127(4):500–6.
69. Singh NK, Hansen DE, Kundumani-Sridharan V, Rao GN. Both Kdr and Flt1 play a vital role in hypoxia-induced Src-PLD1-PKC γ -cPLA2 activation and retinal neovascularization. *Blood.* 7. März 2013;121(10):1911–23.
70. Golan S, Entin-Meer M, Semo Y, Maysel-Auslender S, Mezd-Koursh D, Keren G, Loewenstein A, Barak A. Gene profiling of human VEGF signaling pathways

- in human endothelial and retinal pigment epithelial cells after anti VEGF treatment. *BMC Res Notes*. 8. September 2014;7:617.
71. Hashimoto T, Ase K, Sawamura S, Kikkawa U, Saito N, Tanaka C, Nishizuka Y. Postnatal development of a brain-specific subspecies of protein kinase C in rat. *J Neurosci*. 1. Mai 1988;8(5):1678–83.
72. Chen C, Kano M, Abeliovich A, Chen L, Bao S, Kim JJ, Hashimoto K, Thompson RF, Tonegawa S. Impaired motor coordination correlates with persistent multiple climbing fiber innervation in PKC gamma mutant mice. *Cell*. 29. Dezember 1995;83(7):1233–42.
73. Lu T, Pan Y, Kao S-Y, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*. 24. Juni 2004;429(6994):883–91.
74. Drenckhahn D, Rager G. Kapitel 13.1 Visuelles System. In: Benninghoff - Drenckhahn Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 16. Aufl. Elsevier (Urban&Fischer); S. 650–705.
75. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, Martinez-Lapiscina EH, Green AJ, Kardon R, Outteryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P, Balk LJ, ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797–812.
76. Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*. Januar 2015;138(1):11–27.
77. Bock M, Paul F, Dörr J. [Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography]. *Nervenarzt*. April 2013;84(4):483–92.
78. Martínez-Lapiscina EH, Sanchez-Dalmau B, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Tercero-Urbe AI, Torres-Torres R, Villoslada P. The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. November 2014;20(13):1678–85.
79. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study. *J Comp Neurol*. 8. April 1992;318(2):147–87.
80. Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N. Chapter 1 Cellular organization of the vertebrate retina. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2001 [zitiert 28. August 2019]. S. 3–26. (Concepts and Challenges in Retinal Biology (Progress in Brain Research); Bd. 131). Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612301310051>
81. Kolb H. Roles of Amacrine Cells. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, Herausgeber. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11539/>

10. Literaturverzeichnis

82. Neuroanatomy, Nucleus Lateral Geniculate - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [zitiert 23. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541137/?report=printable>
83. Heermann S. [Neuroanatomy of the Visual Pathway]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* November 2017;234(11):1327–33.
84. Huff T, Tadi P. Neuroanatomy, Visual Cortex [Internet]. StatPearls Publishing; 2019 [zitiert 23. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482504/>
85. Pinzon-Guzman C, Zhang SS-M, Barnstable CJ. Specific Protein Kinase C Isoforms Are Required for Rod Photoreceptor Differentiation. *J Neurosci.* 14. Dezember 2011;31(50):18606–17.
86. Fukuda K, Saito N, Yamamoto M, Tanaka C. Immunocytochemical localization of the α -, β I-, β II- and γ -subspecies of protein kinase C in the monkey visual pathway. *Brain Res.* 26. September 1994;658(1–2):155–62.
87. Wang L, Lam JS-Y, Zhao H, Wang J, Chan S-O. Localization of protein kinase C isoforms in the optic pathway of mouse embryos and their role in axon routing at the optic chiasm. *Brain Res.* 5. August 2014;1575:22–32.
88. Fu T, Wang J, Ding Y, Zhang Y, Han S, Li J. Modulation of cPKC γ on Synapsin-Ia/b-Specific Phosphorylation Sites in the Developing Visual Cortex of Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 3. Juni 2019;60(7):2676–84.
89. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SNF, Gerwig M, Habas C, Hagura N, Ivry RB, Mariën P, Molinari M, Naito E, Nowak DA, Ben Taib NO, Pelisson D, Tesche CD, Tilikete C, Timmann D. Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement. *Cerebellum Lond Engl.* Juni 2012;11(2):457–87.
90. Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez LC. 4 Eye Movement Abnormalities in Spinocerebellar Ataxias. In 2012.
91. Versino M, Hurko O, Zee DS. Disorders of binocular control of eye movements in patients with cerebellar dysfunction. *Brain J Neurol.* Dezember 1996;119 (Pt 6):1933–50.
92. Rabiah PK, Bateman JB, Demer JL, Perlman S. Ophthalmologic findings in patients with ataxia. *Am J Ophthalmol.* Januar 1997;123(1):108–17.
93. Tilikete C, Vighetto A. Oscillopsia: causes and management. *Curr Opin Neurol.* Februar 2011;24(1):38–43.
94. Leigh RJ, Averbuch-Heller L, Tomsak RL, Remler BF, Yaniglos SS, Dell’Osso LF. Treatment of abnormal eye movements that impair vision: strategies based on current concepts of physiology and pharmacology. *Ann Neurol.* August 1994;36(2):129–41.

10. Literaturverzeichnis

95. Kaeser P-F, Borruat F-X. Altered vision during motion: an unusual symptom of cerebellar dysfunction, quantifiable by a simple clinical test. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1. November 2010;88(7):791–6.
96. Diener HC, Hore J, Ivry R, Dichgans J. Cerebellar Dysfunction of Movement and Perception. *Can J Neurol Sci*. Mai 1993;20(S3):S62–9.
97. Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Pickett K, Konczak J. Depth perception in cerebellar and basal ganglia disease. *Exp Brain Res*. Oktober 2006;175(1):165–76.
98. Donaldson IML, Hawthorne ME. Coding of visual information by units in the cat cerebellar vermis. *Exp Brain Res [Internet]*. Januar 1979 [zitiert 8. März 2020];34(1). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/BF00238339>
99. Gulyás B, Roland PE. Binocular disparity discrimination in human cerebral cortex: functional anatomy by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci*. 15. Februar 1994;91(4):1239–43.
100. Brkanac Z, Bylenok L, Fernandez M, et al. A new dominant spinocerebellar ataxia linked to chromosome 19q13.4-qter. *Arch Neurol*. 1. August 2002;59(8):1291–5.
101. van Gaalen J, Vermeer S, van Veluw M, van de Warrenburg BPC, Dooijes D. A de novo SCA14 mutation in an isolated case of late-onset cerebellar ataxia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. November 2013;28(13):1902–3.
102. Koht J, Stevanin G, Durr A, Mundwiller E, Brice A, Tallaksen CME. SCA14 in Norway, two families with autosomal dominant cerebellar ataxia and a novel mutation in the PRKCG gene. *Acta Neurol Scand*. Februar 2012;125(2):116–22.
103. Nolte D, Landendinger M, Schmitt E, Müller U. Spinocerebellar ataxia 14: Novel mutation in exon 2 of PRKCG in a German family. *Mov Disord*. 2007;22(2):265–7.
104. Ueda T, Seki T, Katanazaka K, Sekiguchi K, Kobayashi K, Kanda F, Toda T. A novel mutation in the C2 domain of protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14. *J Neurol*. Juni 2013;260(6):1664–6.
105. Vlak MHM, Sinke RJ, Rabelink GM, Kremer BPH, van de Warrenburg BPC. Novel PRKCG/SCA14 mutation in a Dutch spinocerebellar ataxia family: Expanding the phenotype. *Mov Disord*. 1. Juli 2006;21(7):1025–8.
106. Ganos C, Zittel S, Minnerop M, Schunke O, Heinbokel C, Gerloff C, Zühlke C, Bauer P, Klockgether T, Münchau A, Bäumer T. Clinical and Neurophysiological Profile of Four German Families with Spinocerebellar Ataxia Type 14. *The Cerebellum*. :1–8.
107. Wedding IM, Koht J, Dietrichs E, Landrø NI, Tallaksen CM. Cognition is only minimally impaired in Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14): a neuropsychological study of ten Norwegian subjects compared to intrafamilial controls and population norm. *BMC Neurol*. 29. November 2013;13:186.

10. Literaturverzeichnis

108. Alonso I, Costa C, Gomes A, Ferro A, Seixas AI, Silva S, Cruz VT, Coutinho P, Sequeiros J, Silveira I. A novel H101Q mutation causes PKC γ loss in spinocerebellar ataxia type 14. *J Hum Genet.* Oktober 2005;50(10):523–9.
109. Fahey MC. Spinocerebellar ataxia type 14: study of a family with an exon 5 mutation in the PRKCG gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. Dezember 2005;76(12):1720–2.
110. Warrenburg BPC van de, Verbeek DS, Piersma SJ, Hennekam F a. M, Pearson PL, Knoers NV a. M, Kremer HPH, Sinke RJ. Identification of a novel SCA14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology.* 23. Dezember 2003;61(12):1760–5.
111. Stevanin G, Hahn V, Lohmann E, Bouslam N, Gouttard M, Soumphonphakdy C, Welter M-L, Ollagnon-Roman E, Lemainque A, Ruberg M, Brice A, Durr A. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma and extension of the phenotype associated with spinocerebellar ataxia type 14. *Arch Neurol.* August 2004;61(8):1242–8.
112. Chen D-H, Bird TD, Raskind WH. Spinocerebellar Ataxia Type 14 [Internet]. University of Washington, Seattle; 2013 [zitiert 29. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1399/>
113. Miura S, Nakagawara H, Kaida H, Sugita M, Noda K, Motomura K, Ohyagi Y, Ayabe M, Aizawa H, Ishibashi M, Taniwaki T. Expansion of the phenotypic spectrum of SCA14 caused by the Gly128Asp mutation in PRKCG. *Clin Neurol Neurosurg.* Februar 2009;111(2):211–5.
114. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol.* April 1998;121 (Pt 4):561–79.
115. Schmahmann JD. Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1. August 2004;16(3):367–78.
116. Jacobi DH, Minnerop M, Klockgether T. Genetik der spinocerebellären Ataxien. *Nervenarzt.* 1. Februar 2013;84(2):137–42.
117. Ilg W, Branscheidt M, Butala A, Celnik P, de Paola L, Horak FB, Schöls L, Teive H a. G, Vogel AP, Zee DS, Timmann D. Consensus Paper: Neurophysiological Assessments of Ataxias in Daily Practice. *Cerebellum Lond Engl.* Oktober 2018;17(5):628–53.
118. Nakazono A, Adachi N, Takahashi H, Seki T, Hamada D, Ueyama T, Sakai N, Saito N. Pharmacological induction of heat shock proteins ameliorates toxicity of mutant PKC γ in spinocerebellar ataxia type 14. *J Biol Chem.* 9. August 2018;jbc.RA118.002913.
119. Seki T, Abe-Seki N, Kikawada T, Takahashi H, Yamamoto K, Adachi N, Tanaka S, Hide I, Saito N, Sakai N. Effect of trehalose on the properties of mutant {gamma}PKC, which causes spinocerebellar ataxia type 14, in neuronal cell lines and cultured Purkinje cells. *J Biol Chem.* 22. Oktober 2010;285(43):33252–64.

10. Literaturverzeichnis

120. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet*. Januar 2007;71(1):12–24.
121. Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum Lond Engl*. 2008;7(2):101–5.
122. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, Filla A, Mariotti C, Rakowicz M, Charles P, Ribai P, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg BPC, Dürr A, Timmann D, Boesch S, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdienicka E, Kang J-S, Döhlinger S, Kremer B, Stephenson DA, Melegh B, Pandolfo M, di Donato S, du Montcel ST, Klockgether T. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*. 23. September 2008;71(13):982–9.
123. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. Januar 2010;9(1):94–104.
124. Javalkar V, Kelley RE, Gonzalez-Toledo E, McGee J, Minagar A. Acute ataxias: differential diagnosis and treatment approach. *Neurol Clin*. November 2014;32(4):881–91.
125. van de Warrenburg BPC, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder J-M, Dürr A, Giunti P, Klockgether T, Mariotti C, Pandolfo M, Riess O. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol*. April 2014;21(4):552–62.
126. Miller RC, Tewari A, Miller JA, Garbern J, Van Stavern GP. Neuro-Ophthalmologic Features of Spinocerebellar Ataxia Type 7: *J Neuroophthalmol*. September 2009;29(3):180–6.
127. Chen D-H, Brkanac Z, Christophe Verlinde LMJ, Tan X-J, Bylenok L, Nochlin D, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Fernandez M, Cimino PJ, Thomas Bird D, Raskind WH. Missense Mutations in the Regulatory Domain of PKC γ : A New Mechanism for Dominant Nonepisodic Cerebellar Ataxia. *Am J Hum Genet*. April 2003;72(4):839–49.
128. Barsottini OGP, Albuquerque MVC de, Braga-Neto P, Pedroso JL. Adult onset sporadic ataxias: a diagnostic challenge. *Arq Neuropsiquiatr*. März 2014;72(3):232–40.
129. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin N Am*. Juni 2003;16(2):155–70, v.
130. Mangione CM, Berry S, Spritzer K, Janz NK, Klein R, Owsley C, Lee PP. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. Februar 1998;116(2):227–33.
131. Franke GH. Handbuch zum National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). [German psychometric and technical manual of the NEI-VFQ] [Internet]. [zitiert 29. Oktober 2016]. Verfügbar unter: http://www.academia.edu/20871247/Handbuch_zum_National_Eye_Institute_V

- isual_Function_Questionnaire_NEI-
VFQ_._German_psychometric_and_technical_manual_of_the_NEI-VFQ_
132. Mangione CM. Version 2000 The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) [Internet]. Version 2000 The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25). 2000 [zitiert 20. August 2019]. Verfügbar unter: https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/nei-pdfs/manual_cm2000.pdf
 133. Franke GH, Esser J, Voigtländer A, Mähner N. NEI-VFQ - National Eye Institute Visual Function Questionnaire - deutsche Adaptation. Fragebogen zur Sehkraft [Internet]. 2009 [zitiert 20. August 2019]; Verfügbar unter: <https://www.psycharchives.org/handle/20.500.12034/353>
 134. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the national eye institute visual function questionnaire (nei-vfq). *Arch Ophthalmol*. 1. November 1998;116(11):1496–504.
 135. Responsiveness of the national eye institute visual function questionnaire to changes in visual acuity: Findings in patients with subfoveal choroidal neovascularization—sst report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1. April 2003;121(4):531–9.
 136. Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HPN. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. Mai 2008;17(4):559–74.
 137. Miskala PH, Jefferys JL, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Gilson MM, Mann AL, Toth CA, Hawkins BS. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol*. August 2007;14(4):205–15.
 138. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Nano-Schiavi ML, Cutter GR, Maguire MG, Balcer LJ. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Juli 2009;80(7):767–72.
 139. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. Januar 2017;11:45–50.
 140. Bruce BB, Digre KB, McDermott MP, Schron EB, Wall M, NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Quality of life at 6 months in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Neurology*. 1. November 2016;87(18):1871–7.
 141. Kedar S, Ghate D, Murray EL, Corbett JJ, Subramony SH. Vision related quality of life in spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci*. 15. November 2015;358(1–2):404–8.

10. Literaturverzeichnis

142. Brandt AU, Zimmermann HG, Oberwahrenbrock T, Isensee J, Müller T, Paul F. Self-perception and determinants of color vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2018;125(2):145–52.
143. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL, Long DT. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. *Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci.* April 2000;41(5):1017–21.
144. Ma S-L, Shea J, Galetta S, Jacobs D, Markowitz C, Maguire M, Balcer LJ. Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Self-reported+visual+dysfunction+in+multiple+sclerosis%3A+New+data+from+the+VFQ-25+and+development+of+an+MS-specific+vision+questionnaire>
145. Raphael BA, Galetta KM, Jacobs DA, Markowitz CE, Liu GT, Nano-Schiavi ML, Galetta SL, Maguire MG, Mangione CM, Globe DR, Balcer LJ. Validation and Test Characteristics of a 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement to the NEI-VFQ-25. *Am J Ophthalmol.* Dezember 2006;142(6):1026-1035.e2.
146. Petrillo J, Balcer L, Galetta S, Chai Y, Xu L, Cadavid D. Initial Impairment and Recovery of Vision-Related Functioning in Participants With Acute Optic Neuritis From the RENEW Trial of Opicinumab. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* Juni 2019;39(2):153–60.
147. Hanson LL, Ahmed Z, Katz BJ, Warner JEA, Crum AV, Zhang Y, Zhang Y, Baggaley S, Pippitt K, Cortez MM, Digre KB. Patients With Migraine Have Substantial Reductions in Measures of Visual Quality of Life. *Headache.* Juli 2018;58(7):1007–13.
148. Wagenbreth C, Sabel BA, Tönnies S, Gall C. Das neuroophthalmologische Supplement des NEI-VFQ: Teststatistische Überprüfung und Validierung an einer Stichprobe prä- und postchiasmatisch geschädigter Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2011;228:971–8.
149. Afsharian P, Nolan-Kenney R, Lynch AE, Balcer LJ, Lynch DR. Correlation of Visual Quality of Life With Clinical and Visual Status in Friedreich Ataxia. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 17. Januar 2020;
150. Azevedo PB, Rocha AG, Keim LMN, Lavinsky D, Furtado GV, de Mattos EP, Vargas FR, Leotti VB, Saraiva-Pereira M-L, Jardim LB, on behalf of Rede Neurogenetica. Ophthalmological and Neurologic Manifestations in Pre-clinical and Clinical Phases of Spinocerebellar Ataxia Type 7. *The Cerebellum.* 1. Juni 2019;18(3):388–96.
151. Colenbrander A. The Historical Evolution of Visual Acuity Measurement. *Vis Impair Res.* 1. Januar 2008;10(2–3):57–66.
152. Rubin GS. Chapter 11 - Visual Acuity and Contrast Sensitivity. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, Wiedemann P, Schachat AP, Herausgeber. *Retina (Fifth Edition)* [Internet]. London: W.B.

- Saunders; 2013 [zitiert 18. August 2019]. S. 300–6. Verfügbar unter:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455707379000114>
153. Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New Visual Acuity Charts for Clinical Research. *Am J Ophthalmol*. 1. Juli 1982;94(1):91–6.
154. The International Council of Ophthalmology. Resolution adopted by the International Council of Ophthalmology Sydney, Australia, April 20, 2002 [Internet]. [zitiert 3. Februar 2020]. Verfügbar unter:
<http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>
155. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, Pfohl DC, Mills M, Bowen J, Ford C, Heidenreich FR, Jacobs DA, Markowitz CE, Stuart WH, Ying G-S, Galetta SL, Maguire MG, Cutter GR. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Neurology*. 25. November 2003;61(10):1367–73.
156. Lynch DR, Farmer JM, Rochestie D, Balcer LJ. Contrast letter acuity as a measure of visual dysfunction in patients with Friedreich ataxia. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. Dezember 2002;22(4):270–4.
157. Moseley MJ, Hill AR. Contrast sensitivity testing in clinical practice. *Br J Ophthalmol*. Oktober 1994;78(10):795–7.
158. Richman J, Spaeth GL, Wirostko B. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests. *J Cataract Refract Surg*. 1. Juli 2013;39(7):1100–6.
159. Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, Dörr J, Pfueller CF, Weinges-Evers N, Gaede G, Zimmermann H, Bellmann-Strobl J, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 1. Januar 2012;96(1):62–7.
160. Koefoed VF, Baste V, Roumes C, Høvdning G. Contrast sensitivity measured by two different test methods in healthy, young adults with normal visual acuity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1. März 2015;93(2):154–61.
161. Frost S, Martins RN, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;22(1):1–16.
162. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of corticobasal degeneration. *Clin Exp Optom*. 23. August 2016;99(6):498–506.
163. Hamedani AG, Hauser LA, Perlman S, Mathews K, Wilmot GR, Zesiewicz T, Subramony SH, Ashizawa T, Delatycki MB, Brocht A, Lynch DR. Longitudinal analysis of contrast acuity in Friedreich ataxia. *Neurol Genet [Internet]*. 23. Juli 2018;4(4). Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066362/>
164. Thurtell MJ, Fraser JA, Bala E, Tomsak RL, Biousse V, Leigh RJ, Newman NJ. Two patients with spinocerebellar ataxia type 7 presenting with profound binocular visual loss yet minimal ophthalmoscopic findings. *J Neuro-*

- Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. September 2009;29(3):187–91.
165. Lebranchu P, Le Meur G, Magot A, David A, Verny C, Weber M, Milea D. Maculopathy and spinocerebellar ataxia type 1: a new association? J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. September 2013;33(3):225–31.
166. Vaclavik V, Borruat F-X, Ambresin A, Munier FL. Novel maculopathy in patients with spinocerebellar ataxia type 1 autofluorescence findings and functional characteristics. JAMA Ophthalmol. April 2013;131(4):536–8.
167. Saito Y, Matsumura K, Shimizu S, Ichikawa Y, Ochiai K, Goto J, Tsuji S, Shimizu T. Pigmentary macular dystrophy in spinocerebellar ataxia type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry. November 2006;77(11):1293.
168. Arend KO, Plange N. [Diagnostic approaches for early detection of glaucoma progression]. Klin Monatsbl Augenheilkd. März 2006;223(3):194–216.
169. Valente C, D’Alessandro E, Iester M. Classification and Statistical Trend Analysis in Detecting Glaucomatous Visual Field Progression. J Ophthalmol [Internet]. 28. Mai 2019 [zitiert 21. Februar 2020];2019. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558616/>
170. Kedar S, Ghate D, Corbett JJ. Visual fields in neuro-ophthalmology. Indian J Ophthalmol. 3. Januar 2011;59(2):103.
171. Shayegannejad V, Shahzamani S, Dehghani A, Dast Borhan Z, Rahimi M, Mirmohammadsadeghi A. A double-blind, placebo-controlled trial of adding erythropoietin to intravenous methylprednisolone for the treatment of unilateral acute optic neuritis of unknown or demyelinating origin. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. Mai 2015;253(5):797–801.
172. Son G, Lee S, Kim YJ, Lee JY, Kim J-G, Yoon YH. Correlation between Visual Function and Structural Characteristics of the Macula in Advanced Retinitis Pigmentosa. Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd. 2019;242(1):22–30.
173. Rufa A, Dotti MT, Galli L, Orrico A, Sicurelli F, Federico A. Spinocerebellar Ataxia Type 2 (Sca2) Associated with Retinal Pigmentary Degeneration. Eur Neurol. 2002;47(2):128–9.
174. Dağ E, Örnek N, Örnek K, Erbahçeci-Timur IE. Optical coherence tomography and visual field findings in patients with Friedreich ataxia. J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc. Juni 2014;34(2):118–21.
175. Alvarez G, Rey A, Sanchez-Dalmau FB, Muñoz E, Ríos J, Adán A. Optical coherence tomography findings in spinocerebellar ataxia-3. Eye. Dezember 2013;27(12):1376–81.
176. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kauffhold F, Zimmermann H, Keser N, Young KL, Harmel J, Hartung H-P, Martin R, Paul F, Aktas O, Brandt

- AU. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:530305.
177. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science.* 22. November 1991;254(5035):1178–81.
178. Murthy RK, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam KV. Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomed J.* April 2016;39(2):107–20.
179. Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye.* November 2009;23(11):2071–8.
180. Oertel FC, Zimmermann HG, Brandt AU, Paul F. Novel uses of retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(1):31–43.
181. Tan BB, Natividad M, Chua K-C, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma.* Mai 2012;21(4):266–73.
182. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, Naik M, Kaliner E, Cohen MJ, Prabakaran S, Kogan M, Thomas R. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye Lond Engl.* Januar 2009;23(1):171–5.
183. Papadopoulou A, Oertel FC, Zimmermann H, Zeitz O, Brandt AU, Paul F. Optische Kohärenztomografie bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* November 2018;235(11):1242–58.
184. Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, Brandt AU. Optic Neuritis Is Associated with Inner Nuclear Layer Thickening and Microcystic Macular Edema Independently of Multiple Sclerosis. *PLOS ONE.* 6. August 2013;8(8):e71145.
185. Oertel FC, Zimmermann H, Brandt AU, Paul F. Optische Kohärenztomographie bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen. *Nervenarzt.* 1. Dezember 2017;88(12):1411–20.
186. Zimmermann HG, Brandt AU, Paul F. Optische Kohärenztomografie in der Neurologie – Methodik und Anwendung in Forschung und Klinik. *Klin Neurophysiol.* Dezember 2017;48(4):211–25.
187. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, Aktas O, Geis C, Ringelstein M, Ringelstein EB, Hartung H-P, Paul F, Kleffner I, Dörr J. Patterns of Retinal Damage Facilitate Differential Diagnosis between Susac Syndrome and MS. *PLOS ONE.* 11. Juni 2012;7(6):e38741.
188. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, Bilger F, Borisow N, Jarius S, Wildemann B, Ruprecht K, Brandt AU, Paul F. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal

- Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. PLOS ONE. 21. Juni 2013;8(6):e66151.
189. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, Tenenbaum S, Banwell B, Greenberg B, Levy M, Fujihara K, Chan K, Kim H, Asgari N, Sato D, Saiz A, Wuerfel J, Zimmermann H, Green A, Villoslada P, Paul F. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* Mai 2015;21(6):678–88.
190. Motamedi S, Oertel FC, Yadav SK, Kadas EM, Weise M, Havla J, Ringelstein M, Aktas O, Albrecht P, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J, Zimmermann HG, Paul F, Brandt AU. Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7(5).
191. Oertel FC, Kuchling J, Zimmermann H, Chien C, Schmidt F, Knier B, Bellmann-Strobl J, Korn T, Scheel M, Klistorner A, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* Mai 2017;4(3):e334.
192. Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, Ruprecht K, Hahn K, Brandt AU, Dörr J. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol.* 20. Februar 2014;14:31.
193. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson L, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* April 2017;23(5):734–47.
194. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, Eckstein C, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Balcer LJ, Pham DL, Crainiceanu CM, Frohman EM, Reich DS, Calabresi PA. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* Januar 2013;70(1):34–43.
195. Abalo-Lojo JM, Limeres CC, Gómez MA, Baleato-González S, Cadarso-Suárez C, Capeáns-Tomé C, Gonzalez F. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* März 2014;34(1):23–8.
196. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, Grauslund J, Mehlsen JJ, Olesen C, Neve ASB, Paul F, Brandt AU, Asgari N. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurol Scand.* Dezember 2018;138(6):566–73.
197. Brandt AU, Specovius S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann HG, Paul F, Costello F. Frequent retinal ganglion cell damage after acute optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 1. Mai 2018;22:141–7.

10. Literaturverzeichnis

198. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, Behrens J, Pfuhl C, Aly L, Kaminski M, Hoshi M-M, Specovius S, Giess RM, Scheel M, Mühlau M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Hemmer B, Korn T, Paul F, Brandt AU. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.* 01 2018;75(9):1071–9.
199. Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR, Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Romanian J Ophthalmol.* März 2018;62(1):3–14.
200. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, Dornauer M, Kühn AA, Müller T, Calabresi PA, Paul F. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1. August 2014;29(9):1163–70.
201. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Maragakis NJ, Tumani H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 1. August 2013;20(8):1170–6.
202. Ahn JK, Seo J-M, Chung H, Yu HG. Anatomical and functional characteristics in atrophic maculopathy associated with spinocerebellar ataxia type 7. *Am J Ophthalmol.* Mai 2005;139(5):923–5.
203. Pula JH, Towle VL, Staszak VM, Cao D, Bernard JT, Gomez CM. Retinal Nerve Fibre Layer and Macular Thinning in Spinocerebellar Ataxia and Cerebellar Multisystem Atrophy. *Neuro-Ophthalmol* Aeolus Press. Juni 2011;35(3):108–14.
204. Nishiguchi KM, Aoki M, Nakazawa T, Abe T. Macular degeneration as a common cause of visual loss in spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) patients. *Ophthalmic Genet.* Februar 2019;40(1):49–53.
205. Stricker S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H, Schroeter J, Endres M, Brandt AU, Paul F. Temporal Retinal Nerve Fiber Loss in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 1. *PLOS ONE.* 29. Juli 2011;6(7):e23024.
206. Al-Maghtheh M, Vithana EN, Inglehearn CF, Moore T, Bird AC, Bhattacharya SS. Segregation of a PRKCG mutation in two RP11 families. *Am J Hum Genet.* Mai 1998;62(5):1248–52.
207. Dryja TP, McEvoy J, McGee TL, Berson EL. No mutations in the coding region of the PRKCG gene in three families with retinitis pigmentosa linked to the RP11 locus on chromosome 19q. *Am J Hum Genet.* September 1999;65(3):926–8.
208. Utz VM, Beight CD, Marino MJ, Hagstrom SA, Traboulsi EI. Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa Secondary to Pre-mRNA Splicing-Factor Gene PRPF31 (RP11): Review of Disease Mechanism and Report of a Family with a Novel 3-Base Pair Insertion. *Ophthalmic Genet.* 1. Dezember 2013;34(4):183–8.

10. Literaturverzeichnis

209. Wieczorek S, Arning L, Gizewski ER, Alheite I, Timmann D. Benign SCA14 phenotype in a German patient associated with a missense mutation in exon 3 of the PRKCG gene. *Mov Disord.* 31. Oktober 2007;22(14):2135–6.
210. Biasini M, Bienert S, Waterhouse A, Arnold K, Studer G, Schmidt T, Kiefer F, Gallo Cassarino T, Bertoni M, Bordoli L, Schwede T. SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information. *Nucleic Acids Res.* Juli 2014;42(Web Server issue):W252-258.
211. SWISS-MODEL [Internet]. [zitiert 23. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://swissmodel.expasy.org/>
212. Ihl T, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Endres M, Klockgether T, Schroeter J, Brandt AU, Paul F, Minnerop M, Doss S, Schmitz-Hübsch T, Zimmermann HG. Investigation of Visual System Involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14. *Cerebellum Lond Engl.* August 2020;19(4):469–82.
213. Schmitz-Hübsch T, Montcel ST du, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang J-S, Kremer B, Mariotti C, Meleggh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, Warrenburg BP van de, Dürr A, Klockgether T. Scale for the assessment and rating of ataxia Development of a new clinical scale. *Neurology.* 13. Juni 2006;66(11):1717–20.
214. Jacobi H, Rakowicz M, Rola R, Fancellu R, Mariotti C, Charles P, Dürr A, Küper M, Timmann D, Linnemann C, Schöls L, Kaut O, Schaub C, Filla A, Baliko L, Meleggh B, Kang J-S, Giunti P, van de Warrenburg BPC, Fimmers R, Klockgether T. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum Lond Engl.* Juni 2013;12(3):418–28.
215. Heinrich SP, Hoffmann MB. Sehschärfe, Kontrastempfindlichkeit, Farbsehen: Gedanken zu psychophysischen Untersuchungen in der Neuroophthalmologie. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* November 2018;235(11):1212–7.
216. Pelli DG, Bex P. Measuring contrast sensitivity. *Vision Res.* September 2013;90:10–4.
217. Stereo Optical Co., Inc. Reference and Instruction Manual. :24.
218. Azen SP, Varma R, Preston-Martin S, Ying-Lai M, Globe D, Hahn S. Binocular Visual Acuity Summation and Inhibition in an Ocular Epidemiological Study: The Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Juni 2002;43(6):1742–8.
219. Hazel CA, Elliott DB. The dependency of logMAR visual acuity measurements on chart design and scoring rule. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* Dezember 2002;79(12):788–92.
220. Essilor Instruments USA. Functional Acuity Contrast Test Instructions for Use [Internet]. Essilor Instruments USA. [zitiert 23. Februar 2020]. Verfügbar unter: https://essilor-r0zblihv3lxldzfp7k.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/12/56181-FACTappendix_FULL-03.2018.pdf

10. Literaturverzeichnis

221. Ginsburg AP. A new contrast sensitivity vision test chart. *Am J Optom Physiol Opt.* Juni 1984;61(6):403–7.
222. Vision NRC (US) C on. CONTRAST SENSITIVITY FUNCTION [Internet]. National Academies Press (US); 1985 [zitiert 23. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219042/>
223. Mayer S, Wirbelauer C, Pham DT. Funktionelle Ergebnisse nach Intraokularlinsenimplantation mit oder ohne Blaulichtfilter: ein intraindividuellem Vergleich bei 14 Kataraktpatienten. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* 2006;223(2):142–6.
224. Bach M, Hoffmann MB, Jägle H, Heinrich SP, Schiefer U, Wesemann W. Kontrastsehen – Definitionen, Umrechnungen und Äquivalenztabelle. *Ophthalmol.* 1. April 2017;114(4):341–7.
225. Mayer MA, Hornegger J, Mardin CY, Tornow RP. Retinal Nerve Fiber Layer Segmentation on FD-OCT Scans of Normal Subjects and Glaucoma Patients. *Biomed Opt Express.* 8. November 2010;1(5):1358–83.
226. Rubin GS. Visual Acuity and Contrast Sensitivity | Clinical Gate [Internet]. [zitiert 18. August 2019]. Verfügbar unter: <https://clinicalgate.com/visual-acuity-and-contrast-sensitivity/>
227. Ungewiss J, Schiefer U. [Perimetry in Neuro-ophthalmological Function Diagnostics: Indication - Methods - Topodiagnostic Aspects]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* November 2018;235(11):1218–28.
228. Artes PH. Humphrey Gesichtsfeldfibel. Field Anal Fibel Gesichtsfeldfibel [Internet]. [zitiert 16. August 2019]; Verfügbar unter: https://www.academia.edu/2492512/Humphrey_Gesichtsfeldfibel
229. Turalba AV, Grosskreutz C. A review of current technology used in evaluating visual function in glaucoma. *Semin Ophthalmol.* November 2010;25(5–6):309–16.
230. Gebrauchsanweisung / Manual für den Humphrey Field Analyzer (HFA) Ili von Carl Zeiss Meditec [Internet]. Scribd. [zitiert 29. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://de.scribd.com/document/112851286/Gebrauchsanweisung-Manual-fur-den-Humphrey-Field-Analyzer-HFA-Ili-von-Carl-Zeiss-Meditec>
231. Kaczorowski K, Mulak M, Szumny D, Baranowska M, Jakubaszko-Jabłońska J, Misiuk-Hojło M. Comparison of Visual Field Measurement with Heidelberg Edge Perimeter and Humphrey Visual Field Analyzer in Patients with Ocular Hypertension. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* Oktober 2016;25(5):937–44.
232. Thomas R, George R. Interpreting automated perimetry. *Indian J Ophthalmol.* Juni 2001;49(2):125–40.
233. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Bandermann SE, Fan J, Levine RA, Kass MA, Gordon MO, Ocular Hypertension Treatment Study Group. Visual field

- quality control in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *J Glaucoma*. Dezember 2007;16(8):665–9.
234. Chaglasian M. Sharpen Your Visual Field Interpretation Skills [Internet]. [zitiert 24. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.reviewofoptometry.com/article/sharpen-your-visual-field-interpretation-skills>
235. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy. *Neoplasia* N Y N. Januar 2000;2(1–2):9–25.
236. Flittiger C. Technische Diagnostik in der Augenheilkunde. 1. Aufl. Bern: Hogrefe AG; 2012. 248 S.
237. Wieser W. Optische Kohärenztomographie mit Millionen Tiefenschnitten pro Sekunde und hoher Bildqualität. [München]: Ludwig-Maximilian-Universität München; 2015.
238. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. April 2011;52(5):2425–36.
239. Klein T, Huber R. High-speed OCT light sources and systems [Invited]. *Biomed Opt Express*. 1. Februar 2017;8(2):828–59.
240. SPECTRALIS SPIRIT - Confocal Fundus Image | Heidelberg Engineering [Internet]. [zitiert 7. August 2019]. Verfügbar unter: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/gb/en/products/spectralis-spirit/spectralis-spirit/trutrack-active-eye-tracking/>
241. Schmitz-Valckenberg S, Fitzke FW, Holz FG. Fundus Autofluorescence Imaging with the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope [Internet]. [zitiert 8. August 2019]. Verfügbar unter: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/529/31-36.pdf>
242. Sharp PF, Manivannan A, Xu H, Forrester JV. The scanning laser ophthalmoscope—a review of its role in bioscience and medicine. *Phys Med Biol*. März 2004;49(7):1085–96.
243. Oertel FC, Zimmermann H, Mikolajczak J, Weinhold M, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Pache F, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Contribution of blood vessels to retinal nerve fiber layer thickness in NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. Mai 2017;4(3):e338.
244. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A. The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. *PLOS ONE*. 19. April 2012;7(4):e34823.
245. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, Schuman JS, Villoslada P, Calabresi P, Balcer L, Petzold A, Green AJ, Paul F, Brandt AU, Albrecht P, IMSVISUAL consortium. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*. 14. Juni 2016;86(24):2303–9.

246. Mann-Whitney U Test - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [zitiert 4. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/topics/mathematics/mann-whitney-u-test>
247. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. März 1986;42(1):121–30.
248. Vens MA. Optimierung der Vorhersage durch verallgemeinerte Schätzgleichungen: Wahl der Arbeitskorrelationsstruktur, neue Deletionsdiagnostiken und die Verbindung zu fraktionellen Polynomen [Internet]. [Lübeck]: Universität zu Lübeck; 2013 [zitiert 30. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss1436.pdf>
249. Zocher MT, Rozema JJ, Oertel N, Dawczynski J, Wiedemann P, Rauscher FG, EVICR.net. Biometry and visual function of a healthy cohort in Leipzig, Germany. *BMC Ophthalmol*. 7. Juni 2016;16:79.
250. Fatehi N, Nowroozizadeh S, Henry S, Coleman AL, Caprioli J, Nouri-Mahdavi K. Association of Structural and Functional Measures with Contrast Sensitivity in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. Juni 2017;178:129–39.
251. Nunes AF, Monteiro PML, Vaz Pato M. Influence of multiple sclerosis, age and degree of disability, in the position of the contrast sensitivity curve peak. *Indian J Ophthalmol*. Februar 2014;62(2):180–5.
252. Wieder L, Gäde G, Pech LM, Zimmermann H, Wernecke K-D, Dörr J-M, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU. Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurol*. 8. November 2013;13:167.
253. Brkanac Z, Bylenok L, Fernandez M, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Nochlin D, Raskind WH, Bird TD. A New Dominant Spinocerebellar Ataxia Linked to Chromosome 19q13.4-qter. *Arch Neurol*. 1. August 2002;59(8):1291–5.
254. Armstrong RA. Chapter Thirty-Two - Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. In: Chaudhuri KR, Titova N, Herausgeber. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 2017. S. 921–46. (Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face; Bd. 134). Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300375>
255. Maschke M, Oehlert G, Xie T-D, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, Ptacek LJ, Gomez CM. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1–8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord*. 1. November 2005;20(11):1405–12.
256. Finger RP, Fenwick E, Owsley C, Holz FG, Lamoureux EL. Visual functioning and quality of life under low luminance: evaluation of the German Low Luminance Questionnaire. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 17. Oktober 2011;52(11):8241–9.
257. Niu S, Yu C, Chen Q, Yuan S, Lin J, Fan W, Liu Q. Multimodality analysis of Hyper-reflective Foci and Hard Exudates in Patients with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep*. 08 2017;7(1):1568.

10. Literaturverzeichnis

258. Naqvi SAG, Zafar MF, Haq I ul. Referral system for hard exudates in eye fundus. *Comput Biol Med.* September 2015;64:217–35.
259. Santos-Bueso E, Muñoz-Hernández AM, Díaz-Valle D, Gegúndez-Fernández JA, Benítez del Castillo JM. From physiological vascular tortuosity to the tortuositas vasorum retinae. *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed.* 1. Januar 2016;91(1):50–2.
260. Dietzel M, Pauleikhof D, Holz FG, Bird AC. Frühe AMD. In: *Altersabhängige Makuladegeneration*, 3 Auflage. 3. Aufl. Springer; S. 106–13.
261. Holz FG. 19 Pigmentepitheliopathie. In: *Augenärztliche Differenzialdiagnose* [Internet]. 2., überarbeitete Auflage. Thieme Verlag; 2008 [zitiert 25. August 2019]. S. 221–3. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-4696.pdf#>
262. Engelke H, Shajari M, Riedel J, Mohr N, Priglinger SG, Mackert MJ. OCT angiography in optic disc drusen: comparison with structural and functional parameters. *Br J Ophthalmol.* 19. November 2019;
263. Jelin E, Wisløff T, Moe MC, Heiberg T. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in a Norwegian population of patients with neovascular age-related macular degeneration compared to a control population. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 14. August 2019 [zitiert 25. März 2020];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692950/>
264. Verbeek DS, Knight MA, Harmison GG, Fischbeck KH, Howell BW. Protein kinase C gamma mutations in spinocerebellar ataxia 14 increase kinase activity and alter membrane targeting. *Brain J Neurol.* Februar 2005;128(Pt 2):436–42.
265. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Romanian J Ophthalmol.* Juni 2015;59(2):74–7.
266. Lin D, Barnett M, Lobell S, Madgwick D, Shanks D, Willard L, Zampighi GA, Takemoto DJ. PKCγ knockout mouse lenses are more susceptible to oxidative stress damage. *J Exp Biol.* 1. November 2006;209(21):4371–8.
267. Mardin C. [Optical Coherence Tomography in Glaucomas: Tips and Tricks]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 3. Februar 2020;
268. Pondorfer SG, Terheyden JH, Heinemann M, Wintergerst MWM, Holz FG, Finger RP. Association of Vision-related Quality of Life with Visual Function in Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep.* 25. Oktober 2019;9(1):15326.
269. Das A, Quartilho A, Xing W, Bunce C, Rubin G, MacKenzie K, Adams G, Dahlmann-Noor A, Theodorou M. Visual functioning in adults with Idiopathic Infantile Nystagmus Syndrome (IINS). *Strabismus.* 2018;26(4):203–9.
270. Bertrand J-A, Bedetti C, Postuma RB, Monchi O, Génier Marchand D, Jubault T, Gagnon J-F. Color discrimination deficits in Parkinson's disease are related to cognitive impairment and white-matter alterations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Dezember 2012;27(14):1781–8.

10. Literaturverzeichnis

271. Amanullah S, Okudolo J, Rahmatnejad K, Lin S-C, Wizov SS, Manzi Muhire RS, Hark LA, Zheng CX, Zhan T, Spaeth GL. The relationship between contrast sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Dezember 2017;255(12):2415–22.
272. Bittner AK, Ferraz MC. Reliability of Mesopic Measures of Visual Acuity and Contrast Sensitivity and Their Correlation with Rod and Cone Function in Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmic Res*. 2020;63(2):133–40.
273. Keltner JL, Johnson CA. Screening for visual field abnormalities with automated perimetry. *Surv Ophthalmol*. Dezember 1983;28(3):175–83.
274. Wall M, Brito CF, Woodward KR, Doyle CK, Kardon RH, Johnson CA. Total deviation probability plots for stimulus size v perimetry: a comparison with size III stimuli. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. April 2008;126(4):473–9.
275. Wall M, Subramani A, Chong LX, Galindo R, Turpin A, Kardon RH, Thurtell MJ, Bailey JA, Marin-Franch I. Threshold Static Automated Perimetry of the Full Visual Field in Idiopathic Intracranial Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 01 2019;60(6):1898–905.
276. Caprioli J, Spaeth GL. Static threshold examination of the peripheral nasal visual field in glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. August 1985;103(8):1150–4.
277. Landers J, Sharma A, Goldberg I, Graham S. Topography of the frequency doubling perimetry visual field compared with that of short wavelength and achromatic automated perimetry visual fields. *Br J Ophthalmol*. Januar 2006;90(1):70–4.
278. Puzyeyeva O, Lam WC, Flanagan JG, Brent MH, Devenyi RG, Mandelcorn MS, Wong T, Hudson C. High-Resolution Optical Coherence Tomography Retinal Imaging: A Case Series Illustrating Potential and Limitations. *J Ophthalmol [Internet]*. 2011 [zitiert 29. März 2020];2011. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182576/>
279. Oberwahrenbrock T, Traber GL, Lukas S, Gabilondo I, Nolan R, Songster C, Balk L, Petzold A, Paul F, Villoslada P, Brandt AU, Green AJ, Schippling S. Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. Mai 2018;5(3):e449.
280. Meigen T. [Electrophysiology in ophthalmology]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. Juni 2015;112(6):533–44; quiz 545–6.
281. Wen W, Zhang P, Liu T, Zhang T, Gao J, Sun X, He S. A Novel Motion-on-Color Paradigm for Isolating Magnocellular Pathway Function in Preperimetric Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2015;56(8):4439–46.
282. Horn FK, Bergua A, Jünemann A, Korth M. Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma*. Dezember 2000;9(6):428–37.

10. Literaturverzeichnis

283. Kuchling J, Brandt AU, Paul F, Scheel M. Diffusion tensor imaging for multilevel assessment of the visual pathway: possibilities for personalized outcome prediction in autoimmune disorders of the central nervous system. *EPMA J.* September 2017;8(3):279–94.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Ihl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation einer Affektion des visuellen Systems bei der Spinocerebellären Ataxie Typ 14“ bzw. Englisch „Evaluation of visual system involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14“ 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 (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. 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

12. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Ich hatte Anteil an der folgenden Publikation: Ihl T, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Endres M, Klockgether T, Schroeter J, Brandt AU, Paul F, Minnerop M, Doss S, Schmitz-Hübsch T, Zimmermann HG. Investigation of Visual System Involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14. Cerebellum Lond Engl. August 2020;19(4):469–82. Ich war im Rahmen der Promotion an der o.g. Publikation im Einzelnen maßgeblich beteiligt an der Erhebung von OCT-Bildern und der Visustests an der Kontrastbox beteiligt. Unter Supervision durch Frau Dr. H. Zimmermann erfolgte die verblindete semiquantitative Auswertung der Retinaschichten. OCT-Bilder und Perimetrie-Befunde wurden von mir gescreent und auffällige Befunde einem Neuroophthalmologen, Herrn Schröter, zur Beurteilung vorgelegt. Die statistische Auswertung der Studie wurde nach entsprechender Einarbeitung und Fortbildungen für medizinische Statistik und zum Programm SPSS unter Supervision durch Fr. Dr. H. Zimmermann von mir durchgeführt. Die Abbildungen und der erste Entwurf des Manuskriptes wurden von mir erstellt und in Kooperation mit den Betreuern Dr. H. Zimmermann, Prof. Dr. T. Schmitz-Hübsch, Prof. Dr. F. Paul und den weiteren Koautoren überarbeitet.

Frau Dr. H. Zimmermann war der korrespondierende Autor nach Einreichen des Manuskripts. Eine erste Version zur Beantwortung der Fragen der Reviewer wurde von mir erstellt und danach zunächst in enger Rücksprache mit Frau Dr. Zimmermann und Frau Prof. Dr. Schmitz-Hübsch bearbeitet und in einem letzten Schritt mit allen weiteren Koautoren finalisiert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Prof. Dr. F. Paul

Unterschrift des Doktoranden

T. Ihl

13. Lebenslauf

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

13. Lebenslauf

14. Publikationsliste

1. Ihl T, Kadas EM, Oberwahrenbrock T, Endres M, Klockgether T, Schroeter J, Brandt AU, Paul F, Minnerop M, Doss S, Schmitz-Hübsch T, Zimmermann HG. Investigation of Visual System Involvement in Spinocerebellar Ataxia Type 14. *Cerebellum Lond Engl*. August 2020;19(4):469–82.
2. Ahmadi M, Laumeier I, Ihl T, Steinicke M, Ferse C, Endres M, Grau A, Hastrup S, Poppert H, Palm F, Schoene M, Seifert CL, Kandil FI, Weber JE, Weitzel-Mudersbach P von, Wimmer MLJ, Algra A, Amarenco P, Greving JP, Busse O, Köhler F, Marx P, Audebert HJ. A support programme for secondary prevention in patients with transient ischaemic attack and minor stroke (INSPIRE-TMS): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 1. Januar 2020;19(1):49–60.
3. Ihl T, Audebert HJ, Nolte CH. Erklärt eine persistierende Arteria trigemina primitiva ein kardioembolisches Muster ischämischer Läsionen im zerebralen MRT? *Aktuelle Neurol*. September 2016;43(7):435–8.
4. Lepenies J, Eardley KS, Kienitz T, Hewison M, Ihl T, Stewart PM, Cockwell P, Quinkler M. Renal TLR4 mRNA expression correlates with inflammatory marker MCP-1 and profibrotic molecule TGF- β_1 in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(2):c97–104.

15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zu meiner Promotion unterstützt haben:

Mein erster und besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, Professor Dr. Friedemann Paul, der mir das interessante Thema dieser Arbeit überlassen hatte und in dessen Arbeitskreis ich meine Promotion anfertigen durfte. Er stand mir bei Fragen jederzeit unkompliziert helfend zur Seite und hat als motivierend-treibende Kraft maßgeblich zur Vollendung der Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin, Dr. Hanna Zimmermann, bedanken, dass sie mich während der gesamten Arbeit mit viel Geduld und Fachwissen unterstützt und in die Techniken der OCT-Untersuchung und -Auswertung, der HRT-Untersuchung, der Kontrastbox-Untersuchung eingewiesen und mich im Arbeiten mit SPSS bzw. R supervidiert hat sowie für ihre zahlreichen Hinweise und Ratschläge im Rahmen der Auswertung und beim Schreiben und Überarbeiten des Manuskripts und zur graphischen Aufwertung desselben.

Bei Frau Prof. Tanja Schmitz-Hübsch möchte ich mich für die akribische und detailgenaue Unterstützung bei der Auswertung und beim Schreiben des Manuskripts bedanken.

Dr. Alexander Brandt gilt mein Dank, da er mir zusammen mit meinem Doktorvater das Thema dieser Arbeit angeboten hat und für seine statistische Beratung.

Der gesamten Arbeitsgruppe, namentlich Dr. Ella Kadas, Dr. Timm Oberwahrenbrock, Dr. Janine Mikolajczak und Cynthia Kraut danke ich für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre.

Zudem möchte ich auch den weiteren Ko-Autoren der zugehörigen Publikation Herrn Prof. Endres, Herrn Prof. Klockgether, Herrn Dr. Schroeter, Frau Dr. Minnerop und Frau Dr. Doss für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben und meiner Freundin, Franziska-Maria Hanusch für ihr Verständnis und ihre überaus hilfreiche und ausdauernde Unterstützung bei der Anfertigung dieses Manuskriptes.