
**Acetyl-DL-Leucin bei neurologischen
Erkrankungen (2012-2017)
– Effekt bei cerebellären Ataxien und
weiteren neurologischen Erkrankungen**

Andrea Sibylle Grabisch



München 2021

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
&
Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum DSGZ
Klinikum der Ludwig–Maximilians–Universität München

Direktorin
Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Acetyl-DL-Leucin bei neurologischen
Erkrankungen (2012-2017)
– Effekt bei cerebellären Ataxien und
weiteren neurologischen Erkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von
Andrea Sibylle Grabisch
aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Susanne Schneider-Pils, PhD

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Beate Averbek

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Ataxie	1
1.2 Bestehende Therapien	1
1.2.1 Physiotherapie	2
1.2.2 Medikamentöse Therapie	2
1.2.2.1 Symptomatische Therapie	2
1.2.2.2 Allgemeine Therapie	2
1.3 Acetyl-DL-Leucin	3
1.4 ALCAT-Studie	3
1.5 Individueller Heilversuch mit Acetyl-DL-Leucin	4
1.6 Ziel der Arbeit	4
2 Methoden	5
2.1 Datenerhebung	5
2.2 Angewandte Messverfahren	6
2.2.1 Ataxie Bewertungsskalen	6
2.2.1.1 Scale for the Rating and Assessment of Ataxia - SARA	6
2.2.1.2 Spinocerebellar Ataxia Functional Index - SCAFI	6
2.2.2 Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität	6
2.2.3 Bewertung der kognitiven Funktion	7
2.2.3.1 Mini-Mental-State-Examination	7
2.2.3.2 Montreal-Cognitive-Assesment	7
2.2.4 Unified-Parkinson's-Disease-Rating-Scale	7
2.3 Studienteilnehmer	8
2.4 Definition der Krankheitsschwere anhand der SARA-Skala	9
2.5 Definition der Effektstärke anhand der Veränderung des SARA-Wertes	9
2.6 Tanganil [®] -Therapie	10
2.7 Definition des Therapieansprechens (Responder vs. Non-Responder)	10

3	Ergebnisse	11
3.1	Therapieansprechen	11
3.1.1	Objektive Response	11
3.1.2	Ärztliche Einschätzung	11
3.1.3	Angabe der Patienten	11
3.1.4	Übersicht der Datenlage über die jeweiligen Ratingskalen	12
3.2	Epidemiologische Daten	16
3.2.1	Rolle des Geschlechts	16
3.2.2	Alter bei Erkrankungsbeginn	17
3.2.3	Alter bei Behandlungsbeginn	20
3.2.4	Behandlungsdauer	23
3.3	Diagnosen	27
3.4	Krankheitsschwere anhand der SARA-Skala	31
3.5	Effektstärke	34
3.6	Zweite Behandlung	37
3.6.1	Erster Behandlungsversuch	38
3.6.2	Zweiter Behandlungsversuch	38
3.6.3	Übersicht SARA-Werte	38
3.7	Nebenwirkungen, Komplikationen, Beschwerden	40
3.7.1	Nebenwirkungen	40
3.7.2	Komplikationen	40
3.7.3	Beschwerden	40
3.8	Jugendliche Patienten	40
4	Die Diskussion	43
5	Zusammenfassung	51
	Literaturverzeichnis	56
A	Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)	57
B	Übersicht der einzelnen Diagnosen der Kategorie <i>Komplexe Ataxie Syndrome</i> je Patient	61
C	Aufklärungsbogen zum sog. individuellen Heilversuch mit Tanganil® (Acetyl-DL-Leucin)	63
	Danksagung	67
	Eidesstattliche Versicherung	69
	Veröffentlichungen	71

Abbildungsverzeichnis

3.1	Übersicht über die Anzahl der Responder in den drei Gruppen jeweils definiert durch den SARA-Score, den Arztbrief und die subjektive Patientensicht; farbiger Bereich: Responder; grauer Bereich: Non-Responder	12
3.2	Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	18
3.3	Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	18
3.4	Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	19
3.5	Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	19
3.6	Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	20
3.7	Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	20
3.8	Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	21
3.9	Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	21
3.10	Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	22

3.11 Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	22
3.12 Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	23
3.13 Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)	23
3.14 Übersicht über den Verlauf des SARA-Scores bei allen Patienten (n=26) mit erhobenem SARA1-Wert, aufgetragen im Zeitverlauf	24
3.15 Übersicht über die Behandlungsdauer bis zur ersten Verlaufskontrolle bei allen Patienten (n=26) mit erhobenem SARA-Score	25
3.16 Übersicht über den Verlauf des SARA-Scores bei allen Patienten (n=10) mit erhobenem SARA1 und SARA2-Wert, aufgetragen im Zeitverlauf	26
3.17 Übersicht über die Behandlungsdauer bis zur zweiten Verlaufskontrolle bei allen Patienten (n=10) mit erhobenem SARA1 und SARA2-Wert	27
3.20 Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	31
3.21 Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	31
3.22 Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	32
3.23 Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	32
3.24 Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	33
3.25 Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform	33
3.29 Übersicht SARA-Werte: erste und zweite Behandlung des SCA 4-Patienten	39
3.30 Übersicht SARA-Werte: erste und zweite Behandlung des Patienten mit Episodischer Ataxie 2	39

Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung der Gruppen zur Effektstärke anhand der Punktänderung des SARA-Wertes	9
3.1	Übersicht der erhobenen Ratingskalen bei allen 69 Patienten	13
3.2	Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch den SARA-Score, n=22	14
3.3	Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch den Arztbrief, n=40	15
3.4	Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch die subjektive Patientensicht, n=36	16
3.5	Gruppe der Responder definiert durch den SARA-Score, aufgeteilt in Männlich - Weiblich	17
3.6	Gruppe der Responder definiert durch den Arztbrief, aufgeteilt in Männlich - Weiblich	17
3.7	Gruppe der Responder definiert durch die subjektive Patientensicht, aufgeteilt in Männlich - Weiblich	17
3.8	Diagnosen gesamt	28
3.9	Übersicht zur Veränderung des SARA-Wertes: Negativwert entspricht einer Verbesserung; Response definiert durch den SARA-Score	34
3.10	Übersicht zu Patienten mit zweitem Behandlungsversuch	37
3.11	Übersicht Responder des ersten Behandlungsversuchs bei Patienten mit zwei Behandlungen; + repräsentiert positives Ansprechen; leere Zellen repräsentieren fehlende Angaben	38
3.12	Übersicht Responder des zweiten Behandlungsversuchs bei Patienten mit zwei Behandlungen; + repräsentiert positives, - negatives Ansprechen; leere Zellen repräsentieren fehlende Angaben	38
3.13	Übersicht der mit Acetyl-DL-Leucin behandelten Kindern	40

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Ataxie

In der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie werden Ataxien definiert „als nicht fokale Krankheiten des Kleinhirns und seiner Verbindungen, deren Leitsymptom progressive oder episodische Ataxie ist.“[15]

Eine Ataxie zeichnet sich durch eine Störung des Gleichgewichts und der Koordination aus. Sie resultiert aus einer Dysfunktion der komplexen Verschaltung von Kleinhirn, Basalganglien, Großhirnrinde sowie der efferenten und afferenten Bahnen. Die Symptome können sich auf das Gehen – bezeichnet als Gangataxie –, die Arm- und Beinbewegungen – Extremitätenataxie –, sowie die Augenbewegungen – visuelle Ataxie – beziehen. Ebenfalls sind Kombinationen möglich. Weiter können auch die sensiblen Bahnen – sensible Ataxie – und die Propriozeption betroffen sein.[32]

Die Ursachen für eine Ataxie sind vielfältig. Sie kann sporadisch-degenerativ, erworben oder genetisch bedingt sein. Ursächlich für eine erworbene Ataxie können beispielsweise Tumorerkrankungen, Multiple Sklerose, Schlaganfälle, sowie Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Traumata sein. Bei den genetisch bedingten Ataxien werden Proteinfehlfaltungen, oxidativer Stress, ein gestörter DNA-Reparaturmechanismus sowie Störungen des Mitochondriums diskutiert.[32]

Die Prävalenz einer Ataxie liegt bei 20:100.000 [31], [22], in Deutschland sind mehr als 15.000 Menschen betroffen (www.ataxie.de).

1.2 Bestehende Therapien

Die bestehenden Therapieoptionen sind limitiert. Wenn möglich erfolgt eine kausale Therapie der Grunderkrankung. Meist sind Ataxien jedoch nur symptomatisch behandelbar.

1.2.1 Physiotherapie

Physiotherapie ist die einzige empfohlene Maßnahme, deren Wirksamkeit zur Verbesserung der Bewegungskontrolle nachgewiesen ist. Die Therapie besteht aus aktiven Übungen zum Koordinations- und Gleichgewichtstraining.

Es konnte gezeigt werden, dass intensives Training über vier Wochen bei Patienten mit einer degenerativen Ataxieform zu einer verbesserten Koordinationsfähigkeit mit anhaltendem Effekt über mindestens ein Jahr führte.[13][11][15]

Entsprechend der Leitlinie ist die Durchführung des koordinativen Eigentrainings anhand von Videospiele, auch bezeichnet als Exergames ebenfalls wirksam.[12][23][15]

Weiterer Bestandteil ist ein Eigentaining mit einem Übungsprogramm zur selbständigen täglichen Durchführung.[12][23]

1.2.2 Medikamentöse Therapie

1.2.2.1 Symptomatische Therapie

Entsprechend der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt es eine Empfehlung für die medikamentöse Therapie bestimmter Symptome.

So können Störungen der Okulomotorik in Form eines Downbeatnystagmus mit 4-Aminopyridin, 3,4-Diaminopyridin, Baclofen, Gabapentin oder Chlorzoxazon behandelt werden. Bei einer Spastik als Zeichen einer begleitenden Pyramidenbahnaffektion kann Baclofen, Tizanidin oder Tolperison eingesetzt werden, bei einer Dystonie Botulinumtoxin oder Anticholinergika. Autonome Symptome wie Dranginkontinenz kann mit Tolterodin oder Oxybutynin, orthostatische Hypotonie mit Fludrocortison oder Midodrin, eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit Clonazepam therapiert werden. Bei Auftreten eines cerebellären Tremors kann Propranolol, Carbamazepin, Topiramid und Clonazepam gegeben werden. Zu beachten ist, dass bei diesen Medikamenten die Möglichkeit einer Verschlechterung der Ataxie besteht.[15]

Weiter zu beachten ist, dass Ataxie-Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für Nebenwirkungen bei Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten aufweisen.[15]

Für keines der genannten Medikamente konnte eine Wirkung nachweislich dargelegt werden. [19]

1.2.2.2 Allgemeine Therapie

Für die Wirksamkeit einer symptomatischen Therapie der Ataxie mit 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), Acetazolamid, Amantadin, Buspiron-Chlorhydrat oder Physostigmin gibt es keine Evidenz.[19]

Riluzol wurde in zwei nacheinander durchgeführten Studien getestet. Es konnte beschrieben werden, dass die Gabe von 2 x 50 mg/Tag wirksam sein kann. Eine klinisch signifikante Verringerung der Symptome wurde nicht klar dargelegt.[20][21][15]

Eine weitere Option ist die Gabe von Acetyl-DL-Leucin.[28] Die Daten hierzu sind noch begrenzt.

1.3 Acetyl-DL-Leucin

Der Wirkstoff von Tanganil[®], Acetyl-DL-Leucin ist ein acetyliertes Derivat einer essentiellen Aminosäure.

Es ist zur Behandlung von Schwindel verschiedener Ursachen in Europa zugelassen und wird bereits seit 1957 hauptsächlich in Frankreich bei akuten Gleichgewichtsstörungen und Schwindelbeschwerden verwendet. Für die Therapie einer cerebellären Ataxie ist es von der europäischen Zulassungsbehörde nicht genehmigt.[28]

Acetyl-DL-Leucin ist allgemein gut verträglich und weist keine erheblichen Nebenwirkungen auf. Seltene Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von 0,01-0,1% können Hautveränderungen und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sein. In Einzelfällen (Häufigkeit < 0,1%) können Schwindel, Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl und Rückenschmerzen auftreten.

Der genaue molekulare Wirkmechanismus des Aminosäurederivats ist noch nicht endgültig geklärt.[34]

In vitro Studien an Meerschweinchen konnten einen Effekt an vestibulären Neuronen zeigen. Acetyl-DL-Leucin wirkt dort auf ein pathologisch hyper- und/oder depolarisiertes Membranpotential regulierend. Auf das Membranpotential von Neuronen mit Ruhepotential hat es kaum Einfluss.[34][5]

Am Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff bei einer akuten einseitigen Vestibulopathie durch eine Aktivierung des Vestibulocerebellums eine Verbesserung der Haltungskontrolle erzielt.[9][5]

In einer weiteren Studie nach einseitiger Neurotomie und Labyrinthektomie wurde in einer Subgruppe von Patienten ein verbessertes Gleichgewicht durch Acetyl-DL-Leucin beschrieben.[6]

Ob Tanganil[®] auch in vivo und an menschlichen Neuronen eine membran-stabilisierende Wirkung entfaltet und ob durch die phylogenetische und elektrophysiologische Ähnlichkeit sowie das enge Zusammenspiel von vestibulären und cerebellären Neuronen eine gleichwertige Wirkungsweise an beiden Systemen angenommen werden kann, bleibt hypothetisch.[5][28] Die Daten zum klinischen Effekt auf Symptome einer cerebellären Ataxie sind noch begrenzt, weshalb es weiterer Studien bedarf.

1.4 ALCAT-Studie

Die ALCAT-Studie ist eine multicenter, multinationale, randomisierte, doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte, crossover Phase III Studie. Ihr Ziel ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer symptomatischen Therapie mit Acetyl-DL-Leucin verglichen mit einem Placebo hinsichtlich der motorischen Funktion von Patienten mit einer cerebellären Ataxie zu untersuchen.[5]

Einschlusskriterien sind unter anderem eine klinisch bestätigte cerebelläre Ataxie – erblich bedingt, nicht-erblich oder idiopathisch mit einem SARA-Score von ≥ 3 Punkten, sowie ein Mindestalter von 18 Jahren. Ausschlusskriterien sind unter anderem eine Ataxie aufgrund

einer Erkrankung an Multipler Sklerose oder Multisystematrophie Typ C (MSA C).[5] Die Studie besteht aus zwei Behandlungsphasen. Der ersten Behandlungsphase von 42 Tagen schließt sich eine 28-tägige Auswasch-Phase an. Daraufhin beginnt eine zweite Behandlungsphase von 42 Tagen, gefolgt von einer 28-tägigen Follow-up-Phase.[5]

Die Patienten werden randomisiert in einem 1:1 Verhältnis in zwei Gruppen eingeteilt. Eine erhält in der ersten Behandlungsphase Tanganil® und in der Zweiten ein Placebo-Präparat, die andere in umgekehrter Reihenfolge.[5]

1.5 Individueller Heilversuch mit Acetyl-DL-Leucin

Bereits vor Erhebung der ALCAT-Studie wurden Patienten mit Ataxie-Symptomen mit Acetyl-DL-Leucin im Rahmen eines individuellen Heilversuchs behandelt. Nicht bei allen wurde ein SARA-Score ermittelt, jedoch eine Veränderung der Symptome subjektiv oder vom behandelnden Arzt beschrieben. Weiter wurden Patienten auch über einen längeren Zeitraum durchgehend behandelt.

Ebenfalls gab es Patienten unter 18 Jahren, die Tanganil® erhielten, sowie Patienten mit der Diagnose Multisystematrophie Typ C (MSA C), Lower-Body-Parkinson und Multipler Sklerose.

Da diese Patienten nicht berechtigt waren an der ALCAT-Studie teilzunehmen, bestand weiterer Untersuchungsbedarf zu den Effekten von Acetyl-DL-Leucin. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, die aktuelle Datenlage über Acetyl-DL-Leucin im Rahmen eines individuellen Heilversuchs zusammenzutragen, um die Wirksamkeit und die Effektstärke von Acetyl-DL-Leucin bei verschiedenen Ataxie-Formen zu untersuchen.

Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Lässt sich ein Therapieeffekt nachweisen? Wie ist das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern? Wie ausgeprägt ist der Therapieeffekt?
- Von welchen Parametern ist die Effektstärke abhängig? Lassen die Daten weitere Schlussfolgerungen bezüglich Subgruppen zu?
- Wie verhält sich der Therapieeffekt über die Zeit? Wie ist das initiale Ansprechen? Welche Langzeitdaten liegen vor?

Kapitel 2

Methoden

2.1 Datenerhebung

Es wurde eine retrospektive Analyse klinischer Daten basierend auf ärztlichen Krankheitsberichten von Patienten mit neurologischen Erkrankungen erstellt.

Hierfür wurden Arztbriefe der Jahre 2012 bis Februar 2017 aus zwei Datenbanken der neurologischen Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität zusammengetragen. Dabei wurden 432 Briefe erfasst und standardisiert ausgewertet. Mittels Textsuche wurden die Angaben durch weitere Briefe ergänzt.

Bei der Erhebung der epidemiologischen Daten wurden der Name, das Geschlecht, das aktuelle Alter, das Alter bei Erkrankung und bei Behandlungsbeginn, ebenso wie die Behandlungsdauer berücksichtigt.

Die Diagnosen wurden in 13 Kategorien zusammengefasst (s. Tabelle 3.8). Außerdem festgehalten wurden anamnestische Daten zur Beurteilung der Lebensqualität. Hierfür wurde der Euro-Qol-5D-3L (EQ5D3L) oder Euro-Qol-5D-5L (EQ5D5L) Fragebogen verwendet.

Die klinischen Daten zur Beurteilung der Schwere der Symptome wurden basierend auf dem Scale for the Rating and Assessment of Ataxia (SARA) sowie dem Spinocerebellar Ataxia Functional Index (SCAFI) ermittelt.

Es wurde erfasst, ob eine Ganganalyse, eine Videookulographie sowie eine Posturographie vorliegt. Weiter wurden die Ergebnisse der Unified-Parkinson's-Disease-Rating-Scale (UPDRS) und, zur Beurteilung einer Demenz, die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) und das Montreal-Cognitive-Assesement (MOCA) als Untersuchungsverfahren berücksichtigt.

Soweit verfügbar wurden Verlaufsdaten sowie ein zweiter unabhängiger Behandlungsversuch festgehalten.

Daten von Patienten, die an der ALCAT-Studie teilnehmen, wurden ausgeschlossen, da diese an anderer Stelle betrachtet werden.

2.2 Angewandte Messverfahren

2.2.1 Ataxie Bewertungsskalen

2.2.1.1 Scale for the Rating and Assessment of Ataxia - SARA

Die SARA-Skala – Scale for the Rating and Assessment of Ataxia – wurde 2004 entwickelt und ist ein Messverfahren für den Schweregrad einer Cerebellären Ataxie.

Er besteht aus acht Untersuchungseinheiten, die jeweils ein entscheidendes Symptom einer Ataxie semiquantitativ beurteilen. Die Bewertung erfolgt in Punkten. Die maximale Punktzahl beträgt 40 und beschreibt die schwerste Ataxieform. Null Punkte entsprechen keiner Ataxie.

Begutachtet werden das Gangbild mit 0-8 Punkten, das Stehen mit 0-6 Punkten, das Sitzen mit 0-4 Punkten sowie das Sprechen mit 0-6 Punkten. Weiter wird die Koordination in vier Tests beurteilt: Finger-Folge-Versuch, schnelle alternierende Handbewegungen, Finger-Nase-Test und Hacke-Schienbein Test, jeweils mit 0-4 Punkten. Die vier Koordinationstests der Extremitäten werden beidseitig durchgeführt, wobei der arithmetische Mittelwert in den Gesamtwert einfließt (Anhang A).

Die SARA-Skala wurde in drei großen Multicenterstudien verifiziert. Er zeichnet sich durch eine hohe Validität sowie Reliabilität aus.[25][29][35]

2.2.1.2 Spinocerebellar Ataxia Functional Index - SCAFI

Der SCAFI ist ein Index zur Messung einer spinocerebellären Ataxie. Er beinhaltet den 8-Meter-Walking-Test (8mWT), den 9-Hole-Peg-Test (9HPT) sowie den PATA-Test (PATA). Alle drei werden anhand der Zeit bestimmt.

Beim 8mWT wird das Gehen ohne Hilfe untersucht. Der Gang soll dabei möglichst schnell, jedoch sicher sein.

Der 9HPT beurteilt die Extremitäten-Ataxie und wird sowohl mit der dominanten, als auch mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Dabei soll ein Patient die neun Einbohrungen eines Brettes mit kleinen Stöpseln auffüllen und anschließend wieder entfernen. Am Ende wird der Durchschnittswert der beiden Seiten gebildet.

Der PATA-Test begutachtet das Sprechen. Gezählt wird, wie oft der Patient innerhalb von 10 Sekunden das Wort „PATA“ wiederholen kann.

Jeder der drei Tests beinhaltet zwei Durchgänge.

Von allen drei Untertest wird der Z-Score gebildet. Der arithmetische Mittelwert daraus ergibt den Functional Index.[24][26]

2.2.2 Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität

Der EuroQol-5D ist ein standardisiertes Messverfahren zur Analyse der Lebensqualität. Es besteht aus zwei Abschnitten: dem EQ-5D Fragebogen und der EQ-5D visuellen Analogskala (EQ-VAS).

Der Fragebogen ist vom Patienten selbst auszufüllen und besteht aus folgenden fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerzen oder körperliche Beschwerden sowie Angst oder Depression. Der EQ-5D-3L teilt diese in drei Niveaus ein: keine Probleme, einige Probleme oder extreme Probleme. Der EQ-5D-5L ist eine Weiterentwicklung und besteht aus fünf Niveaus: keine Probleme, leichte Probleme, mäßige Probleme, schwere Probleme, extreme Probleme.

Die EQ-VAS weist einen Wertebereich von 0-100 auf. Der Patient soll anhand der Skala seinen aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Der Skalenwert 0 entspricht dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, 100 dem Besten.[18][8][33]

2.2.3 Bewertung der kognitiven Funktion

2.2.3.1 Mini-Mental-State-Examination

Der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) ist ein Screening-Verfahren zur Testung kognitiver Fähigkeiten sowie zur Feststellung und Einteilung einer Demenz. Der Ablauf erfolgt in Form eines Interviews, bei dem elf Fragen gestellt werden. Diese prüfen durch Handlungsaufgaben die örtliche und zeitliche Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, die Erinnerungsfähigkeit sowie die Sprache.

Insgesamt können maximal 30 Punkte erzielt werden. Die Einteilung erfolgt folgendermaßen: [7][2]

Keine Demenz:	30-27 Punkte
Leichte Demenz:	26-20 Punkte
Moderate/mittelschwere Demenz:	19-10 Punkte
Schwere Demenz:	weniger als 10 Punkte

2.2.3.2 Montreal-Cognitive-Assessment

Das Montreal-Cognitive-Assessment (MOCA) wurde ursprünglich entwickelt, um eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) festzustellen und wird nun häufig zum Screening einer Demenz genutzt. Begutachtet werden acht Bereiche, welche das Kurzzeitgedächtnis, räumlich-visuelle Fähigkeiten, exekutive Funktionen, die Aufmerksamkeit, Konzentration, das Arbeitsgedächtnis, die Sprache sowie die räumliche und zeitliche Orientierung umfasst. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Der empfohlene Grenzwert liegt bei 26 Punkten. Weniger als 26 erzielte Punkte geben eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) oder mögliche Demenz an. Nicht mehr als 25 erlangte Punkte sind hinweisend auf eine kognitive Störung.[3][17][10]

2.2.4 Unified-Parkinson's-Disease-Rating-Scale

Die UPDRS-Skala dient sowohl der Schweregradeinteilung, als auch der Verlaufskontrolle eines Parkinson-Syndroms. Sie gliedert sich in vier Bereiche:

1. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

2. Aktivitäten des täglichen Lebens
3. Motorische Untersuchung
4. Komplikationen der Behandlung

Jeder Bereich ist in weitere Unterpunkte geteilt, die entsprechende Funktionen prüfen. Pro Test können 0-4 Punkte erreicht werden, wobei 0 Punkte keiner Symptomatik und 4 Punkte einer schweren Symptomatik entsprechen.

Im ersten Abschnitt können maximal 16 Punkte, im zweiten Abschnitt maximal 52 Punkte, im dritten Abschnitt maximal 108 Punkte und im letzten Abschnitt maximal 23 Punkte vergeben werden.[4]

Da der UPDRS bei keinem der Patienten, die in die Auswertung eingingen, erhoben wurde, wird auf die Auswertungsdetails nicht näher eingegangen.

2.3 Studienteilnehmer

Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle gelistet.

Die Diagnosen wurden in 13 verschiedene Gruppen eingeteilt (s. Tabelle 3.8).

Es wurde das Erkrankungsalter sowie das Alter bei Behandlungsbeginn zusätzlich gruppiert. Als Gruppe wurde die jeweilige Dekade gewählt. (s. Abbildung 3.2 - 3.7 bzw. 3.8 - 3.12)

Bei der Erfassung des SARA-Scores wurden der Ausgangswert ($SARA_{PRE}$), sowie die Verlaufswerte ($SARA_{POST1-4}$) festgehalten. Es wurde die Differenz von jedem Verlaufswert zum Ausgangswert gebildet, bspw.:

$$\Delta SARA1 = SARA_{POST1} - SARA_{PRE}$$

$$\Delta SARA2 = SARA_{POST2} - SARA_{PRE}$$

Weiterhin wurde in einer eigenen Spalte aufgenommen, bei welchen Patienten ein $\Delta SARA$ -Wert gebildet werden konnte.

Zusätzlich wurden Gruppen bezüglich des Ausgangswertes des SARA-Scores gebildet. Die Skalierung erfolgte in 5-Punkte-Schritten. Anhand dieser Gruppierung wurde die Krankheitsschwere erhoben (s. Abschnitt 2.4).

Bei der Erhebung der Daten zum 8mWT wurde eine zweimalige Messung sowohl des Ausgangswertes ($8mWT_{PRE,1}$, $8mWT_{PRE,2}$), als auch der Verlaufswerte ($8mWT_{POST,IL,1}$, $8mWT_{POST,IL,2}$, $8mWT_{POST,II,1}$, $8mWT_{POST,II,2}$) vermerkt. Bei Vorliegen einer zweifachen Messung wurde der Mittelwert ($8mWT_{PRE,MEAN}$, $8mWT_{POST,IL,MEAN}$, $8mWT_{POST,II,MEAN}$) gebildet. Zur Berechnung der Differenz wurden die Mittelwerte verwendet, bspw.:

$$\Delta 8mWT_{PRE,POST,IL} = 8mWT_{POST,IL,MEAN} - 8mWT_{PRE,MEAN}$$

Ebenfalls wurde erfasst, ob Δ -Werte ermittelt werden konnten.

Gleichermaßen wurde bei der Erhebung des Wertes des 9HPT vorgegangen. Die dominante und nicht-dominante Hand wurde jeweils zweimal untersucht. Für jede Seite wurde der

Mittelwert ermittelt, sowohl bei der Visite vor Therapiebeginn, wie auch bei den Verlaufsvisiten. Wieder wurden zugehörige Δ -Werte errechnet und das Vorliegen separat festgehalten. Aufgrund der Übersichtlichkeit wird hier auf die Angabe der einzelnen Bezeichnungen verzichtet.

Auch der PATA-Test wurde nach diesem Muster festgehalten: aus jeweils zwei gemessenen Werten wurde der Mittelwert (MEAN) des Ausgangswertes ($PATA_{PRE1-2}$), des ersten ($PATA_{POST_I,1}$, $PATA_{POST_I,2}$) und zweiten ($PATA_{POST_{II},1}$, $PATA_{POST_{II},2}$) Verlaufswertes gebildet. Ebenfalls wurden aus den Mittelwerten die Δ -Werte errechnet, bspw.:

$$\Delta PATA_{PRE,POST_I} = PATA_{POST_I,MEAN} - PATA_{PRE,MEAN}$$

Bei der weiteren Auswertung wurden die einzelnen Tests miteinander verglichen, Z-Scores jedoch nicht gebildet.

2.4 Definition der Krankheitsschwere anhand der SARA-Skala

Die Krankheitsschwere wurde anhand des Ausgangswertes des SARA-Scores festgelegt. Dabei wurden folgende Bereiche eigens für diese Arbeit definiert:

Ataxieform:	Punkte:
Leicht	01 - 13
Mittelgradig	14 - 27
Schwer	28 - 40

2.5 Definition der Effektstärke anhand der Veränderung des SARA-Wertes

Folgende Zuordnung wurde definiert, um die Effektstärke darzustellen. Grundlage hierfür ist die Veränderung (Δ) des SARA-Wertes.

Gruppe	Veränderung des SARA-Wertes in Punkten
Sehr guter Effekt	-9,5 bis -5
Guter Effekt	-4,5 bis -3
Leichter Effekt	-2,5 bis -1
Versager	-0,5 bis 0,5

Tabelle 2.1: Einteilung der Gruppen zur Effektstärke anhand der Punktänderung des SARA-Wertes

2.6 Tanganil[®]-Therapie

Eine Tablette Tanganil[®] enthält 500mg Acetyl-DL-Leucin.

Die Patienten wurden angeleitet, zu Beginn dreimal täglich eine Tablette zu nehmen, was einer Gesamtdosis von 1,5g entspricht. Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosis auf 5g (3-3-4) pro Tag gesteigert werden. Aufdosiert wurde individuell unterschiedlich nach Vorgabe des Arztes.

Weiter wurden die Patienten angehalten, die Medikation mindestens 30 Minuten vor und frühestens zwei Stunden nach dem Essen einzunehmen.

2.7 Definition des Therapieansprechens (Responder vs. Non-Responder)

Die Patienten wurden in Responder versus Non-Responder eingeteilt. Hierfür wurden Subanalysen erstellt, basierend auf dem subjektiven oder objektiven Ansprechen. Die objektive Response wurde in Anlehnung an die ALCAT-Studie anhand des SARA-Scores definiert, basierend auf einer Verbesserung des ersten Verlaufswertes um mindestens einen Punkt:

$$\Delta\text{SARA1} = \text{SARA}_{\text{POST1}} - \text{SARA}_{\text{PRE}} \geq 1.$$

Das subjektive Ansprechen wurde zum einen nach Einschätzung des Arztes im Brief kategorisiert, zum anderen entsprechend der subjektiven Patientensicht durch Auswertung des Freitextes.

Kapitel 3

Ergebnisse

Von den 432 durch Stichwortsuche identifizierten Briefen erwiesen sich 249 als nicht relevant für die hier vorgelegte Arbeit, da hier keine Therapie mit Acetyl-DL-Leucin durchgeführt wurde. Von den 183 identifizierten Patienten, die mit Tanganil[®] behandelt wurden, wurden weitere 15 aufgrund ihrer Teilnahme an der ALCAT-Studie sowie 99 aufgrund mangelhafter Datenlage ausgeschlossen.

Am Ende gingen 69 Patienten in die Analyse ein.

3.1 Therapieansprechen

Die Daten waren zum Teil unvollständig. Das heißt, nicht für alle Patienten gab es Informationen zu allen drei Response-Definitionen.

3.1.1 Objektive Response

Bei insgesamt 26 von 69 Patienten (37,7%) wurde der SARA1-Wert erhoben, 22 (84,6%) waren Responder entsprechend der oben genannten Definition, vier (15,4%) waren Non-Responder.

3.1.2 Ärztliche Einschätzung

Im Arztbrief von 57 Patienten (82,6%) wurde ein Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf Tanganil[®] beschrieben. 40 (70,2%) wurden anhand dessen als Responder, 17 (29,8%) als Non-Responder erfasst.

3.1.3 Angabe der Patienten

Die subjektive Response entsprechend der Patientensicht wurde bei insgesamt 67 Patienten (53,6%) festgehalten, 36 (53,7%) haben sich als Responder eingestuft, 31 (46,3%) als Non-Responder. Zwei Briefe enthielten hierzu keine Angabe.

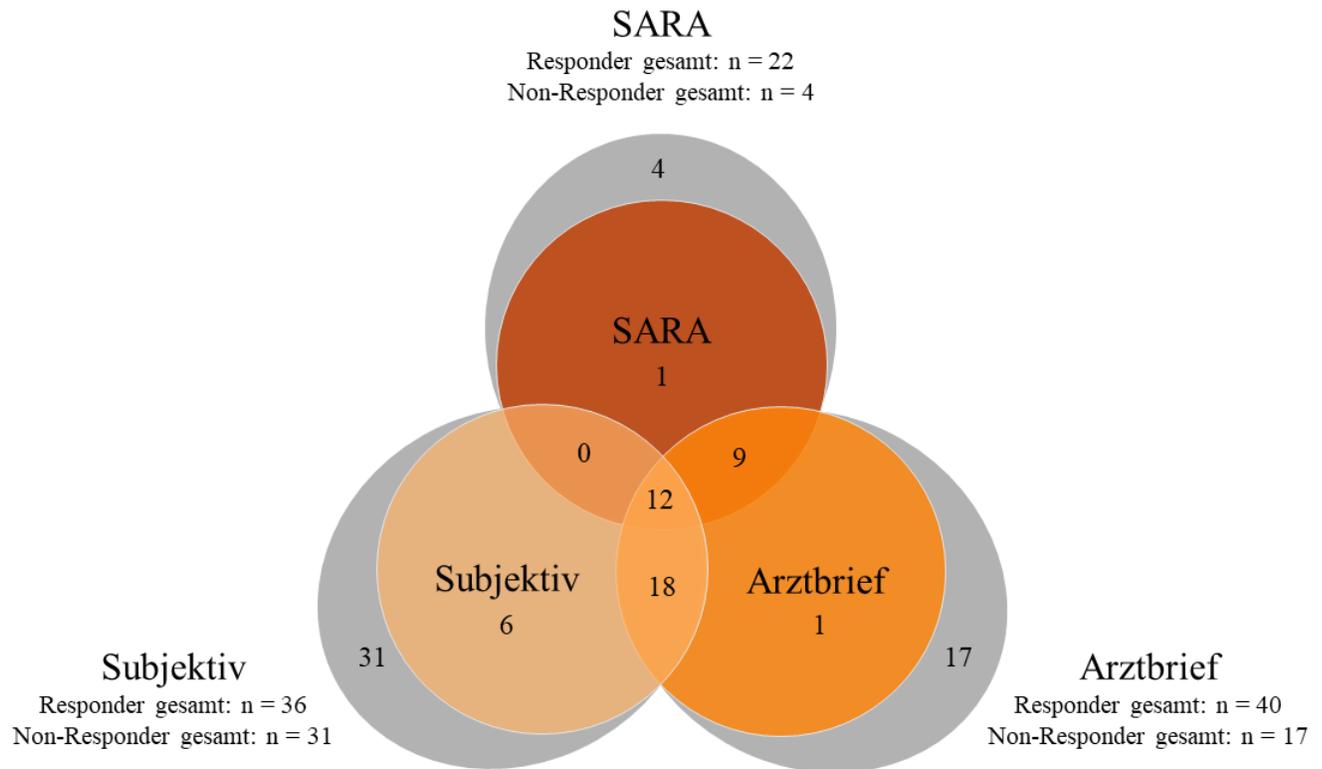


Abbildung 3.1: Übersicht über die Anzahl der Responder in den drei Gruppen jeweils definiert durch den SARA-Score, den Arztbrief und die subjektive Patientensicht; farbiger Bereich: Responder; grauer Bereich: Non-Responder

Es wurden 12 Patienten in allen drei Gruppen gleichzeitig als Responder gewertet. Ein Patient wurde lediglich anhand des SARA-Scores als Responder eingestuft. Neun Responder anhand des SARA-Scores waren ebenfalls anhand der ärztlichen Einschätzung Responder. Responder anhand des SARA-Scores sowie der subjektiven Selbsteinschätzung gab es nicht. Sechs Patienten gaben allein selbst eine Verbesserung ihrer Symptome an. Nur aus ärztlicher Sicht wurde ein Patient mit einer Verbesserung eingeschätzt. 18 Patienten waren sowohl aus eigener als auch aus ärztlicher Sicht Responder.

3.1.4 Übersicht der Datenlage über die jeweiligen Ratingskalen

In der folgenden Tabelle sind die erhobenen Ratingskalen an der Gesamtzahl der Patienten abzulesen. Die Daten waren zum Teil unvollständig.

Skala	Anzahl
SARA1	26
SARA2	10
SARA3	1
SARA4	1
8mWT1	18
8mWT2	11
9HPT1 nicht-dominante Hand	24
9HPT2 nicht-dominante Hand	8
9HPT1 dominante Hand	22
9HPT2 dominante Hand	9
PATA1	21
PATA2	9
EQ-5D-3L1	4
EQ-5D-3L2	0
EQ-5D-5L1	1
EQ-5D-5L2	0
VAS1	9
VAS2	6
UPDRS	2
MMSE	2
MOCA	1
Gait Analysis	30
VOG	26
Posturographie	23
Zweite Behandlung	3

Tabelle 3.1: Übersicht der erhobenen Ratingskalen bei allen 69 Patienten

Im Folgenden werden die erhobenen Ratingskalen anhand der Einteilung als Responder aufgeführt. Entsprechend oben beschriebener Definition wurden die drei Gruppen $\text{Responder}_{\text{SARA1}}$, $\text{Responder}_{\text{Arztbrief}}$, $\text{Responder}_{\text{subjektive Patientensicht}}$ betrachtet. In jeder Gruppe werden die Subgruppen Gesamtanzahl, Responder und Non-Responder aufgelistet.

Skala	Gesamt	Responder SARA-Score	Non-Responder SARA-Score
SARA1	26	22	4
SARA2	10	8	2
SARA3	1	1	
SARA4	1	1	
8mWT1	18	15	3
8mWT2	7	5	2
9HPT1 nicht-dominante Hand	21	17	4
9HPT2 nicht-dominante Hand	7	5	2
9HPT1 dominante Hand	22	18	4
9HPT2 dominante Hand	8	6	2
PATA1	21	18	3
PATA2	8	6	2
EQ-5D-3L1	4	4	
EQ-5D-3L2			
EQ-5D-5L1	1	1	
EQ-5D-5L2			
VAS1	8	7	1
VAS2	6	4	2
UPDRS			
MMSE			
MOCA			
Gait Analysis	4	4	0
VOG	9	8	1
Posturographie	5	5	
Zweite Behandlung	1	1	

Tabelle 3.2: Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch den SARA-Score, n=22

Skala	Gesamt	Responder Arztbrief	Non-Responder Arztbrief	keine Angabe
SARA1	26	22	3	1
SARA2	10	9	1	
SARA3	1	1		
SARA4	1	1		
8mWT1	18	15	2	1
8mWT2	11	9	2	
9HPT1 nicht-dominante Hand	24	19	4	1
9HPT2 nicht-dominante Hand	8	7	1	
9HPT1 dominante Hand	22	18	3	1
9HPT2 dominante Hand	9	8	1	
PATA1	21	18	2	1
PATA2	9	8	1	
EQ-5D-3L1	4	4		
EQ-5D-3L2				
EQ-5D-5L1	1	1		
EQ-5D-5L2				
VAS1	9	8	1	
VAS2	6	5	1	
UPDRS	2	1	1	
MMSE	2	1	1	
MOCA	1		1	
Gait Analysis	30	17	7	6
VOG	26	14	9	3
Posturographie	23	13	6	4
Zweite Behandlung	3	3		

Tabelle 3.3: Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch den Arztbrief, n=40

Skala	Gesamt	Responder subjektive Patientensicht	Non-Responder subjektive Patientensicht	keine Angabe
SARA1	26	15	9	2
SARA2	10	7	2	1
SARA3	1	1		
SARA4	1	1		
8mWT1	18	9	8	1
8mWT2	11	8	2	1
9HPT1 nicht-dominante Hand	24	13	9	2
9HPT2 nicht-dominante Hand	8	6	1	1
9HPT1 dominante Hand	22	11	9	2
9HPT2 dominante Hand	9	6	2	1
PATA1	21	10	9	2
PATA2	9	6	2	1
EQ-5D-3L1	4	3		1
EQ-5D-3L2				
EQ-5D-5L1	1	1		
EQ-5D-5L2				
VAS1	9	5	3	1
VAS2	6	3	2	1
UPDRS	2	2		
MMSE	2	2		
MOCA	1		1	
Gait Analysis	30	15	14	1
VOG	26	11	15	
Posturographie	23	12	10	1
Zweite Behandlung	3	3		

Tabelle 3.4: Übersicht der erhobenen Ratingskalen in der Gruppe Responder definiert durch die subjektive Patientensicht, n=36

3.2 Epidemiologische Daten

3.2.1 Rolle des Geschlechts

In dem Patientenkollektiv befanden sich 35 weibliche und 34 männliche Personen. Die folgenden drei Tabellen zeigen die Unterteilung in Responder und Non-Responder, definiert durch den SARA-Score, den Arztbrief sowie durch die subjektive Beurteilung des Patienten.

Geschlecht	Gesamt	Responder	Non-Responder
Männlich	8	7	1
Weiblich	18	15	3
Gesamtergebniss	26	22	4

Tabelle 3.5: Gruppe der Responder definiert durch den SARA-Score, aufgeteilt in Männlich - Weiblich

Geschlecht	Gesamt	Responder	Non-Responder
Männlich	34	14	20
Weiblich	35	26	9
Gesamtergebniss	69	40	29

Tabelle 3.6: Gruppe der Responder definiert durch den Arztbrief, aufgeteilt in Männlich - Weiblich

Geschlecht	Gesamt	Responder	Non-Responder
Männlich	33	13	20
Weiblich	34	23	11
Gesamtergebniss	67	36	31

Tabelle 3.7: Gruppe der Responder definiert durch die subjektive Patientensicht, aufgeteilt in Männlich - Weiblich

In der Gruppe der Responder anhand des SARA-Scores waren von 22 Respondern 15 (68,2%) weiblich und 7 (31,8%) männlich, relativ gesehen jedoch waren 83,3% der Frauen sowie 87,5 % der Männer Responder. In der Gruppe nach Einschätzung des Arztes waren 26 der 40 Responder weiblich (65%). In der Gruppe der subjektiven Verbesserung, welche 36 Responder umfasst, war ein Anteil von 23 Frauen (63,8%) zu verzeichnen. In den beiden letztgenannten Gruppen waren Frauen überproportional häufig als Responder zu verzeichnen.

3.2.2 Alter bei Erkrankungsbeginn

Die folgenden Graphiken zeigen die absolute Zahl der Responder, sowie danebenstehend den relativen Anteil der Responder, gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn. Das Alter der Probanden ist gruppiert nach Dekade. Für das Ansprechen wurden die drei Response-Definitionen angewandt.

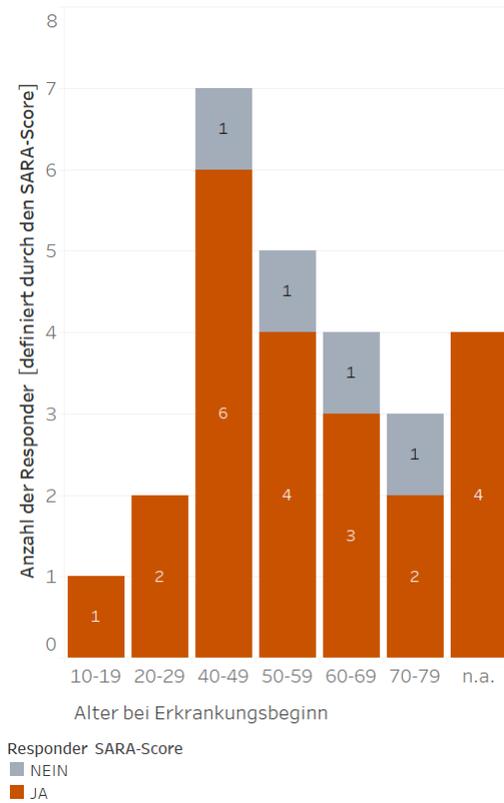


Abbildung 3.2: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

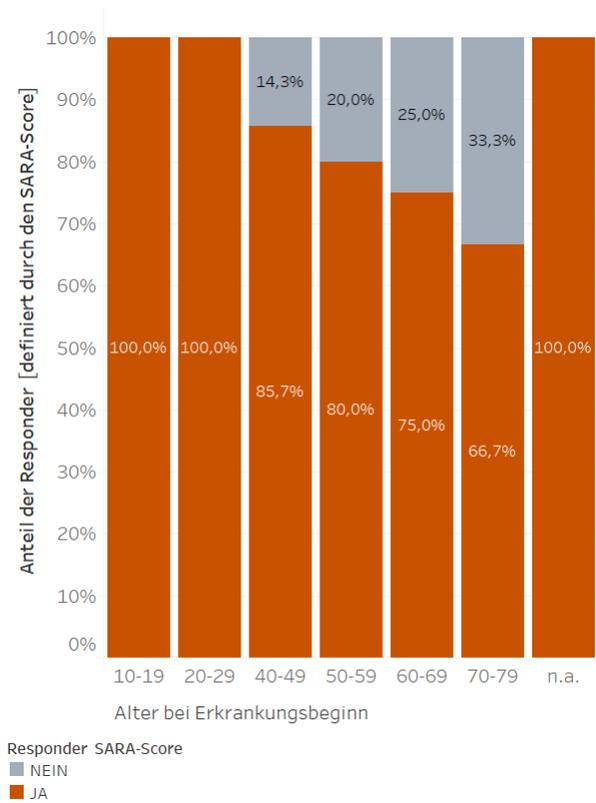


Abbildung 3.3: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

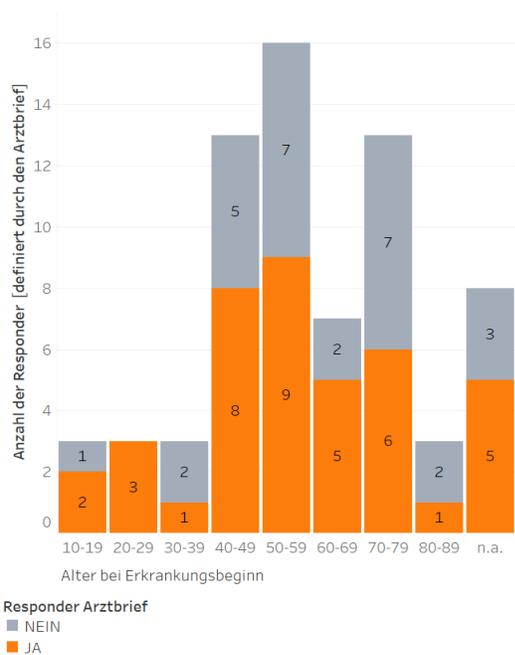


Abbildung 3.4: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

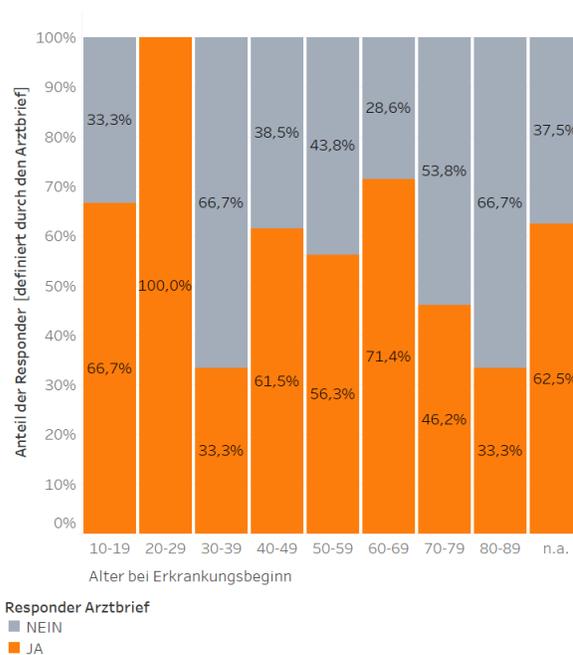


Abbildung 3.5: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

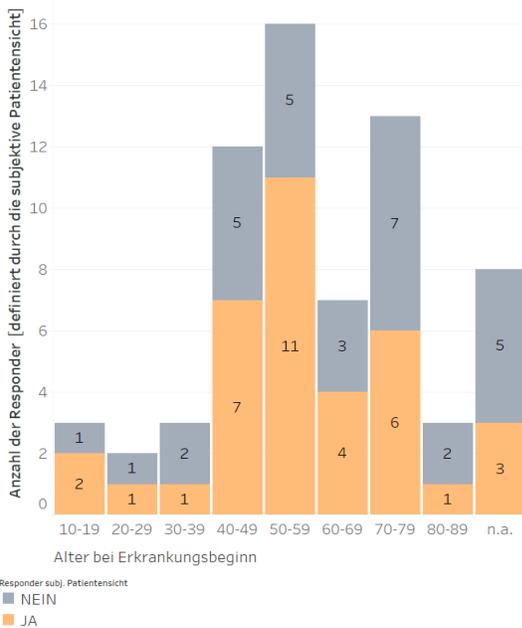


Abbildung 3.6: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

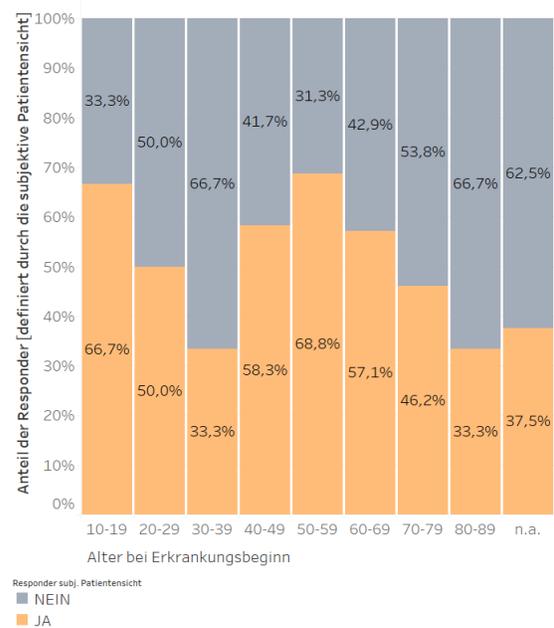


Abbildung 3.7: Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Erkrankungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

In der Gruppe der Responder gemäß SARA-Score waren die meisten Patienten zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns im Alter von 40 bis 59 Jahren. Es verbesserten sich in der Altersklasse 40-49 Jahre 85,7%, was einer Anzahl von sechs Patienten entspricht, in der Altersklasse 50-59 Jahre 80,0%, Anzahl vier. Die Altersklasse 10-19 und 20-29 stellen zwar 100% Responder dar, jedoch gab es in der jüngsten Klasse nur einen, in der zweiten Altersklasse nur zwei Patienten.

In der Gruppe Responder nach Einschätzung des Arztes waren die Altersklassen 40-49 Jahre mit Gesamtanzahl 13, davon 61,5% Responder, 50-59 Jahre mit Gesamtanzahl 16, davon 56,3% Responder und 70-79 Jahre mit Gesamtanzahl 13, davon 46,2% Responder, am größten.

Ähnlich verhielt es sich in der Gruppe der Responder anhand der subjektiven Patientensicht. Es waren ebenfalls die Altersklassen 40-49 Jahre, Gesamtanzahl 12, hiervon 58,3% Responder, 50-59 Jahre, Gesamtanzahl 16, davon 68,8% Responder sowie 70-79 Jahre, mit Gesamtanzahl von 13, hiervon 46,2% Responder, am häufigsten vertreten.

3.2.3 Alter bei Behandlungsbeginn

Die folgenden Abbildungen zeigen, nach gleichem Schema wie im vorherigem Abschnitt, die absolute Zahl der Responder, sowie danebenstehend den relativen Anteil der Responder,

gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn. Das Alter der Probanden ist gruppiert nach Dekade. Für das Ansprechen wurden die drei Response-Definitionen angewandt.

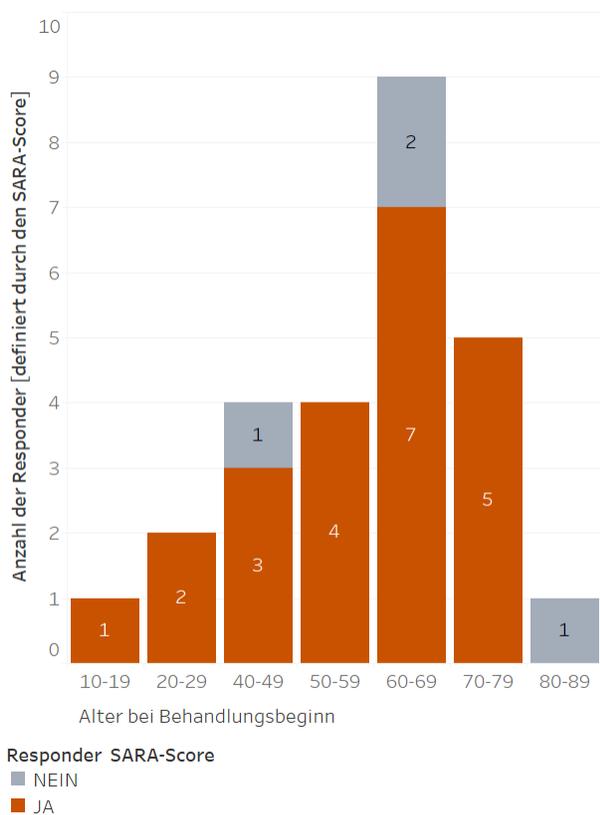


Abbildung 3.8: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

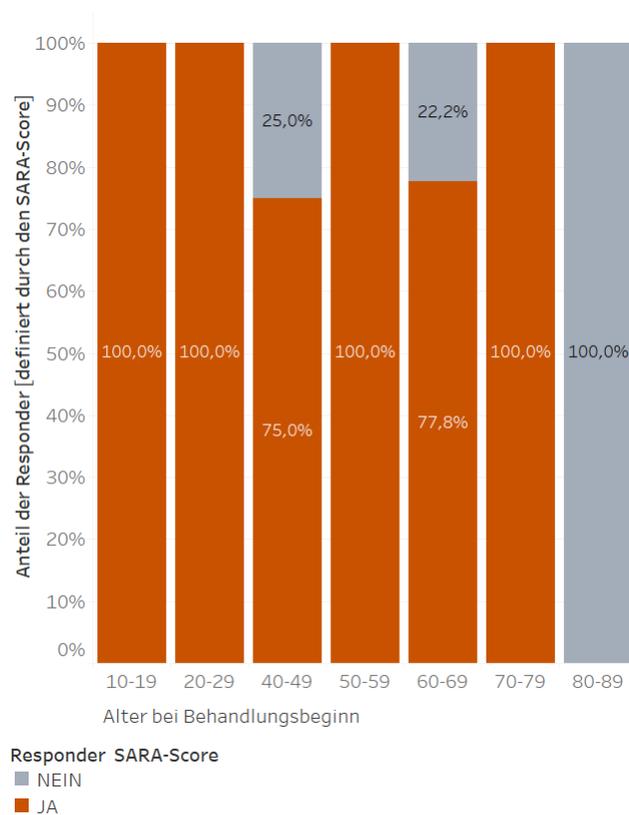


Abbildung 3.9: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

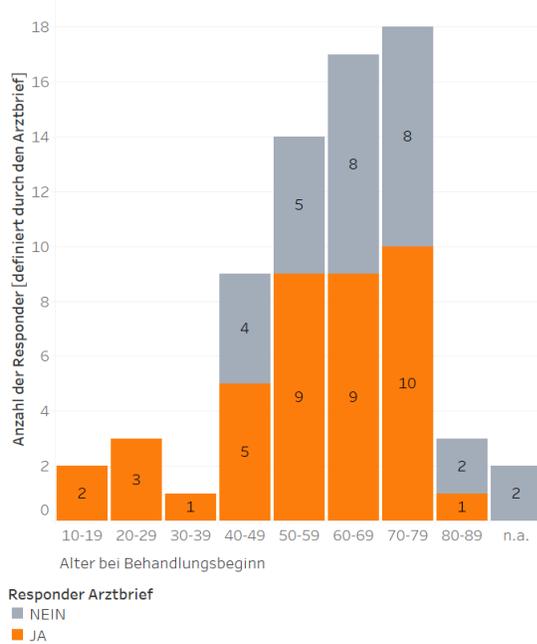


Abbildung 3.10: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

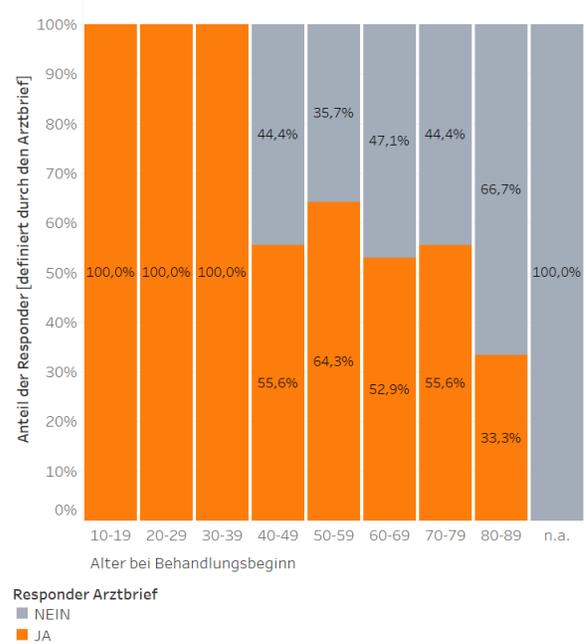


Abbildung 3.11: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

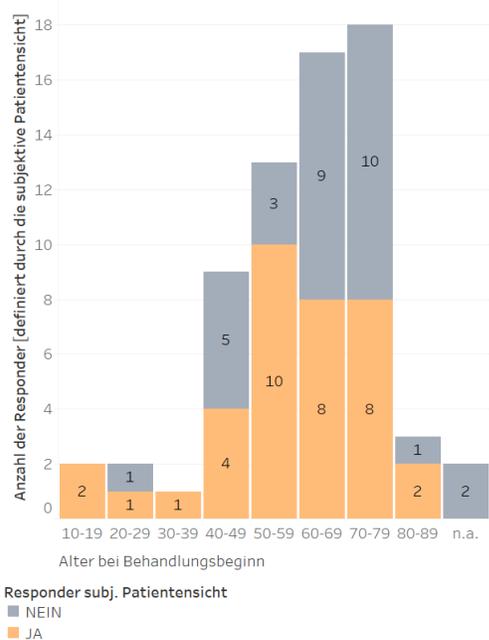


Abbildung 3.12: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

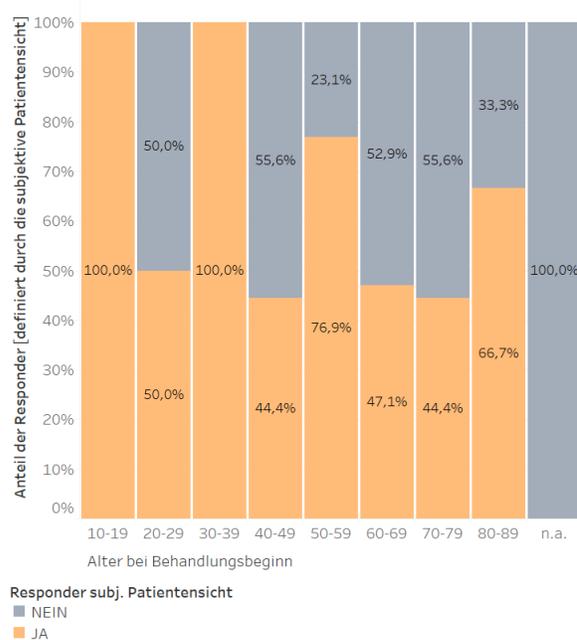


Abbildung 3.13: Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht), aufgetragen gegenüber dem Alter bei Behandlungsbeginn (Probanden gruppiert nach Dekade)

Die Analyse der Altersgruppen bei Behandlungsbeginn ergab ein sehr inhomogenes Bild.

In der Gruppe der Responder anhand des SARA-Score waren die meisten Patienten in der Altersklasse 60-69 Jahre. Von den neun Patienten, zeigten sieben (77,8%) ein positives Ansprechen. Die Altersklassen 50-59 Jahre und 70-79 Jahre zeigten eine Response von 100%, waren mit einer Gesamtanzahl von vier bzw. fünf Patienten jedoch nicht repräsentativ. In den beiden anderen Responder-Gruppen waren die Altersklassen 40-79 Jahre am höchsten frequentiert. Eine Verbesserung stellte sich über alle Gruppen und Altersklassen sehr diffus dar. Lediglich in der Altersklasse der 50-59 Jährigen verhielt sich das Ansprechen auf Acetyl-DL-Leucin sowohl in der Gruppe Responder nach Einschätzung des Arztes (64,3%) als auch nach subjektivem Empfinden (76,9%) in ähnlichem Verhältnis.

3.2.4 Behandlungsdauer

Die Therapiedauer mit Acetyl-DL-Leucin war sehr variabel.

Im gesamten Patientenkollektiv betrug die Mindestanzahl an Tagen fünf, maximal wurde Tanganil® über 779 Tage eingenommen.

In der Gruppe der Patienten mit erhobenem SARA-Score lag die Behandlungsdauer bis zum ersten Follow-Up zwischen fünf und 176 Tagen, bis zum zweiten Follow-Up zwischen

78 und 345 Tagen.

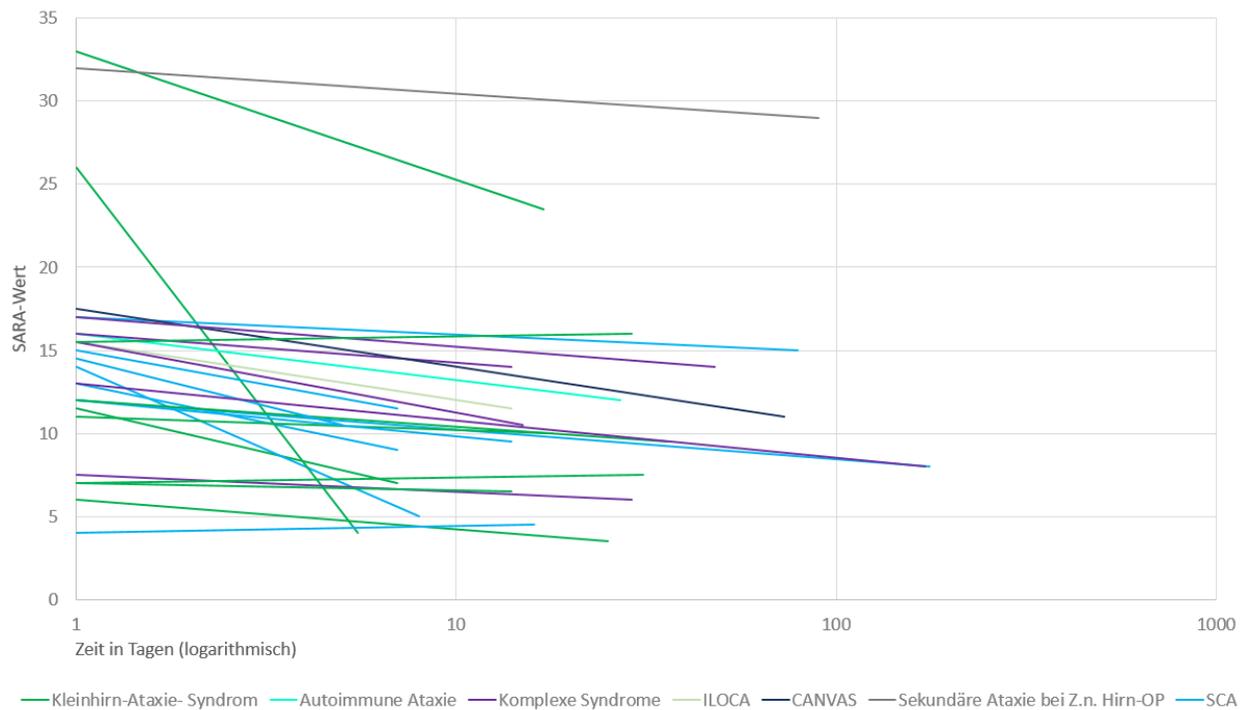


Abbildung 3.14: Übersicht über den Verlauf des SARA-Scores bei allen Patienten (n=26) mit erhobenem SARA1-Wert, aufgetragen im Zeitverlauf

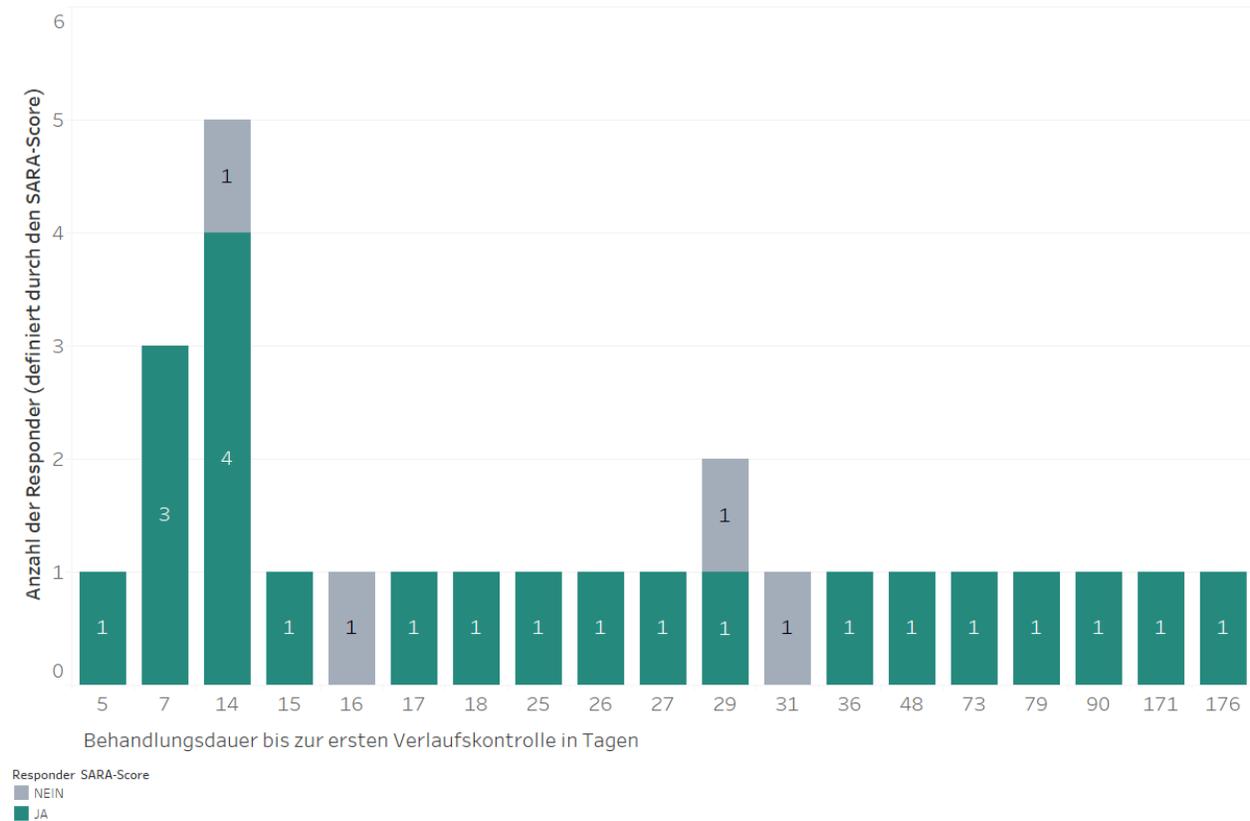


Abbildung 3.15: Übersicht über die Behandlungsdauer bis zur ersten Verlaufskontrolle bei allen Patienten (n=26) mit erhobenem SARA-Score

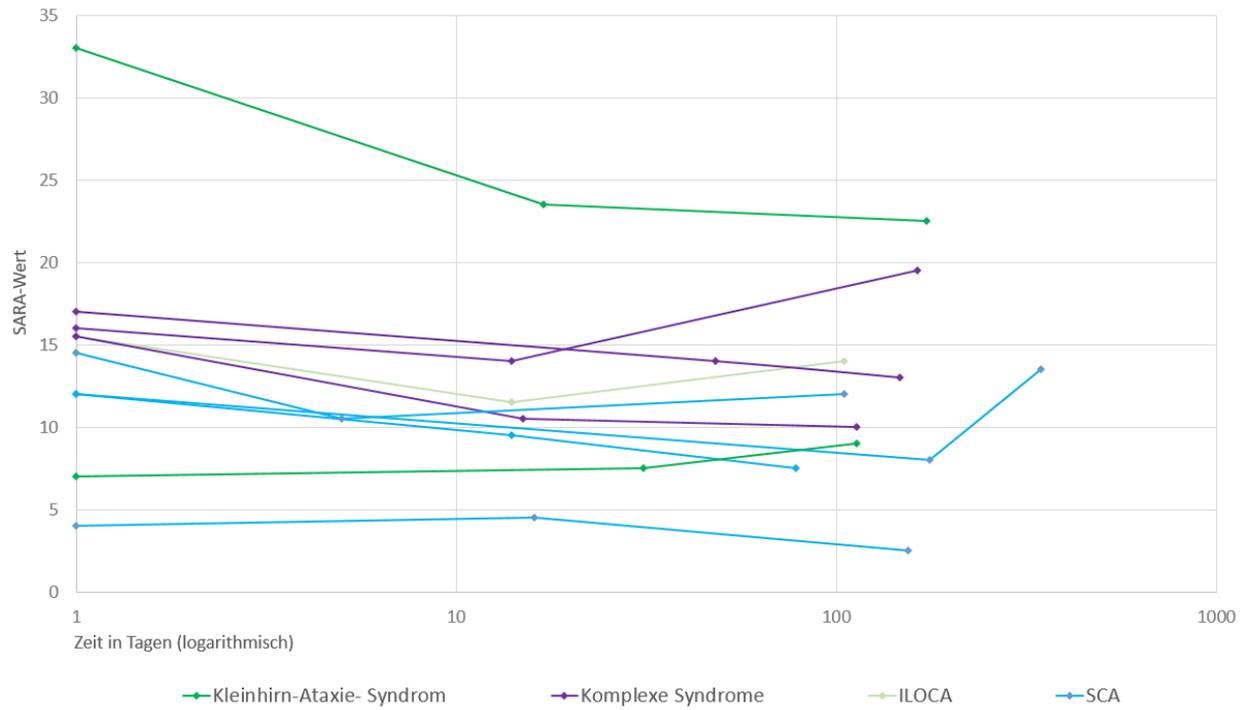


Abbildung 3.16: Übersicht über den Verlauf des SARA-Scores bei allen Patienten (n=10) mit erhobenem SARA1 und SARA2-Wert, aufgetragen im Zeitverlauf

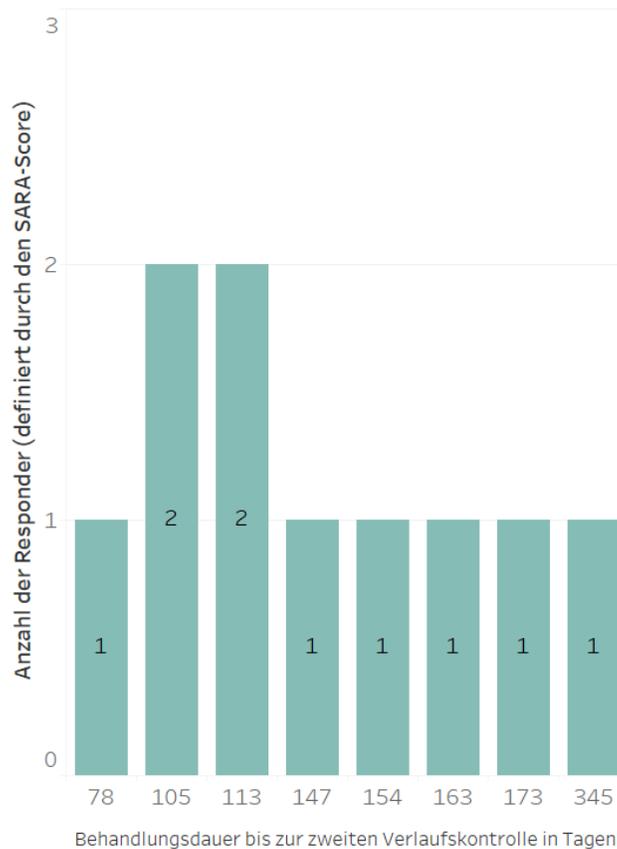


Abbildung 3.17: Übersicht über die Behandlungsdauer bis zur zweiten Verlaufskontrolle bei allen Patienten (n=10) mit erhobenem SARA1 und SARA2-Wert

Bei zehn Patienten mit erhobenem SARA-Score wurde ein zweiter Verlaufswert (SARA2) erhoben. Sieben Patienten aus dieser Gruppe waren Responder anhand des SARA-Scores. Vier dieser Responder wiesen im Verlauf eine Verschlechterung des SARA-Wertes (SARA2) von 1,5 - 5,5 Punkten auf, drei Patienten zeigten weiterhin einen positiven Effekt. Einer der Patienten, die im ersten Follow-Up als Non-Responder gewertet wurden, zeigte eine Verbesserung des SARA-Scores im zweiten Follow-Up von 2 Punkten, der Andere eine Verschlechterung um 1,5 Punkte.

3.3 Diagnosen

Die bei den 69 Patienten erhobenen Diagnosen wurden in die folgenden 13 Kategorien zusammengefasst. Diese sind in folgender Tabelle nach Häufigkeit gelistet:

Diagnose	Gesamt
Kleinhirn- Ataxie- Syndrom	22
Komplexe Ataxie Syndrome *	12
SCA	10
CANVAS	5
Autoimmune Ataxie	4
Episodische Ataxie 2	3
ILOCA	3
MSA-C	3
Sekundäre Ataxie bei Z.n. Hirn-OP	3
Juvenile Ataxie unbekannter Ätiologie	1
Lower-body-Parkinson-Syndrom mit demenziellem Syndrom	1
Primär progressive MS mit sekundärer Kleinhirnatrophie	1
SPG7	1

Tabelle 3.8: Diagnosen gesamt

* Eine Übersicht der genauen Diagnosen, die in der Gruppe *Komplexe Ataxie Syndrome* gelistet wurden, findet sich im Anhang B.

In den nachfolgenden Graphiken werden die verschiedenen Diagnosen in Bezug auf die drei Responder-Definitionen betrachtet. In der ersten Abbildung ist die absolute Anzahl der Responder gezeigt, in der zweiten Abbildung der relative Anteil der Responder je Definitionsform.

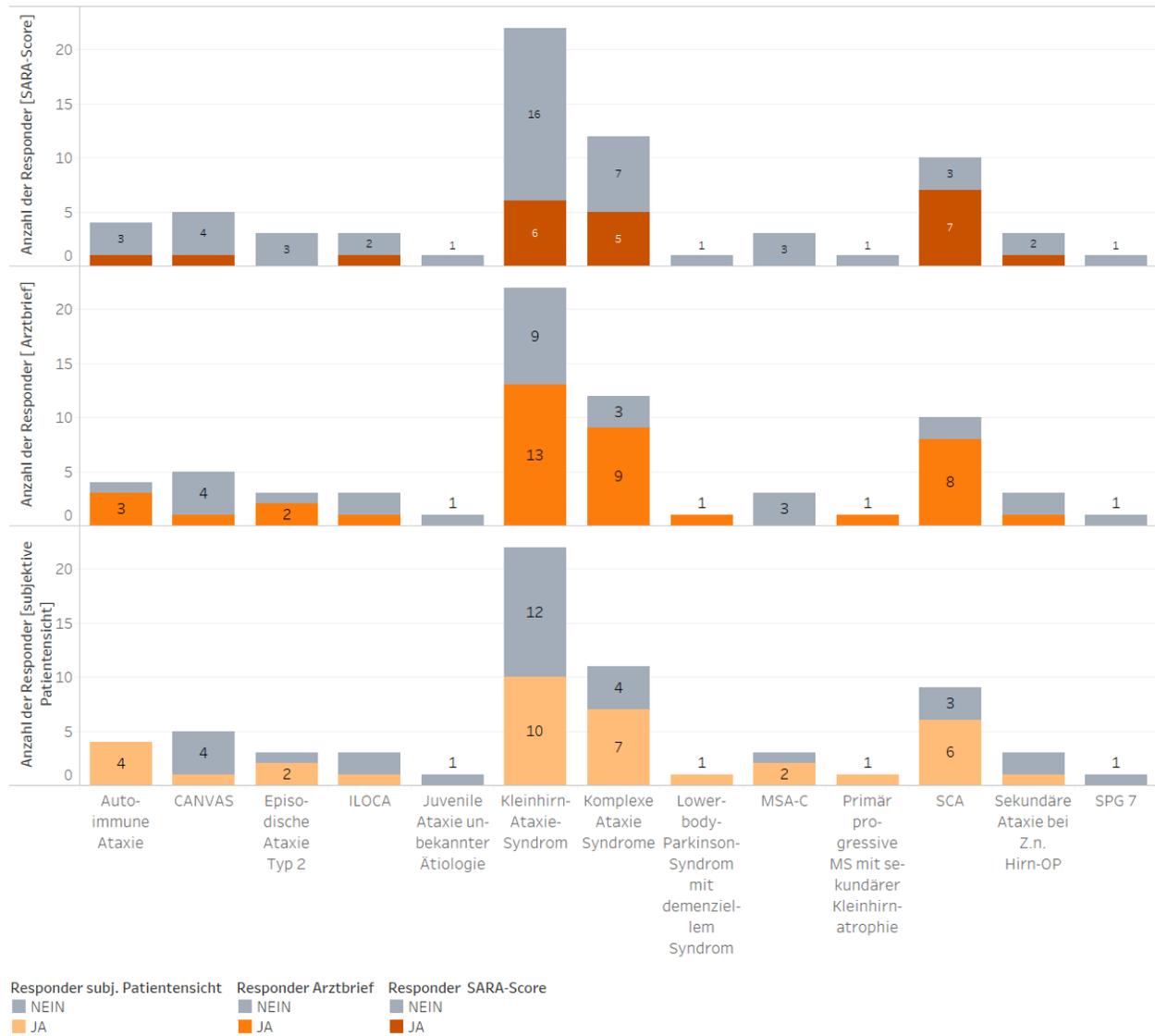


Abbildung 3.18: Absolute Anzahl der Responder, nach Definition und Diagnose

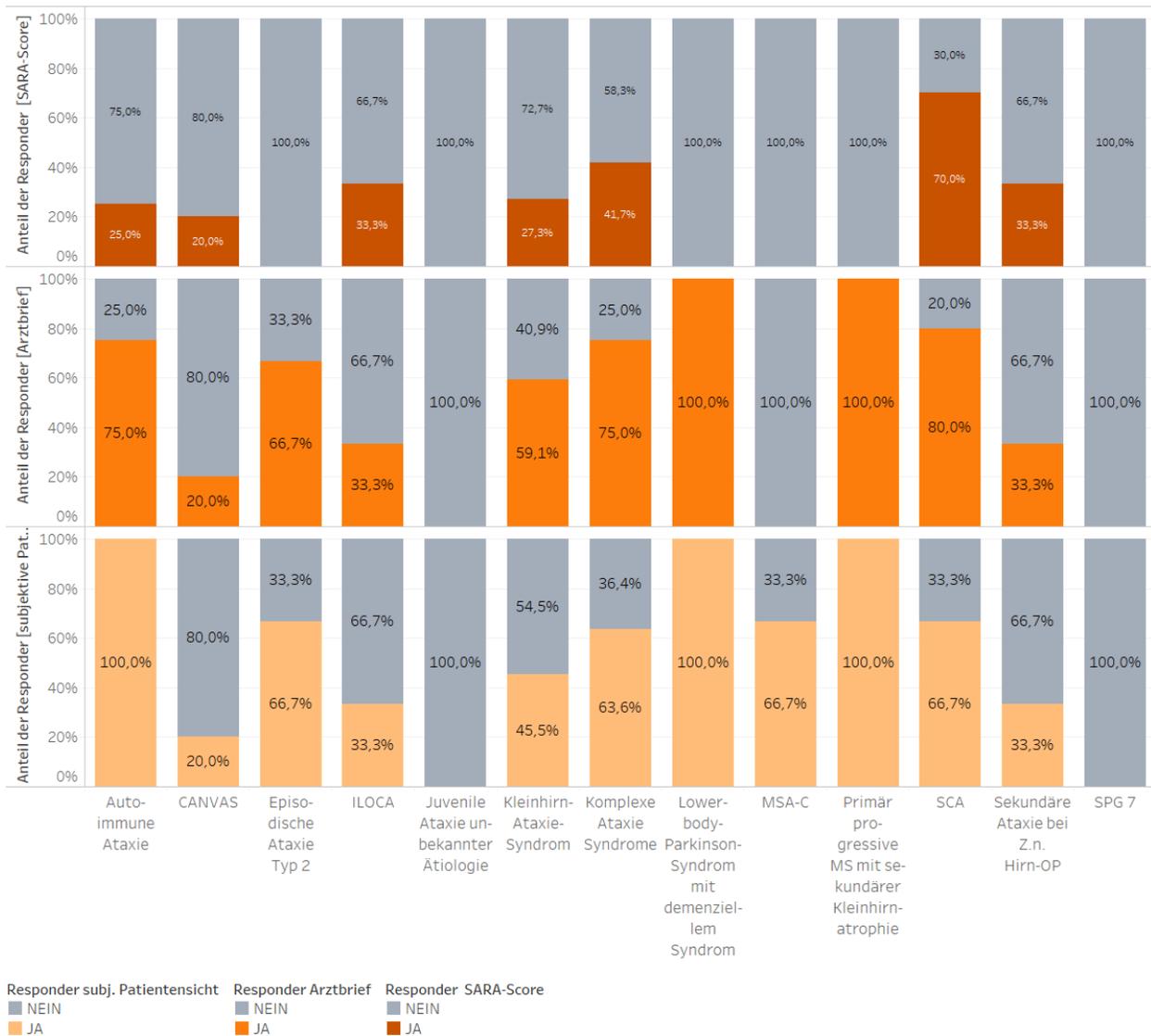


Abbildung 3.19: Relativer Anteil der Responder, nach Definition und Diagnose

Die größte Untergruppe der Patienten litt an der Diagnose Kleinhirn-Ataxie-Syndrom mit 22 Patienten, komplexe Ataxie-Syndrome mit 12 Patienten und SCA mit zehn Patienten.

Bei den Patienten mit der Diagnose Kleinhirn-Ataxie-Syndrom zeigte sich in der Kategorie Responder nach dem SARA-Score ein Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern von 6:16 (27,2% Responder), in der Kategorie Responder nach Einschätzung des Arztes von 13:9 (59,1% Responder) sowie nach subjektiver Selbsteinschätzung von 10:12 (45,5% Responder).

In der Gruppe mit der Diagnose komplexe Ataxie-Syndrome stellte sich ein Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern in der Gruppe Responder nach dem SARA-Score von 5:7 (41,7% Responder), in der Gruppe Responder nach Einschätzung des Arztes von 9:3 (75%

Responder) und nach subjektiver Patientensicht von 7:4 (63,6% Responder) dar. Die Patienten mit der Diagnose SCA standen in der Gruppe Responder nach dem SARA-Score in einem Verhältnis Responder zu Non-Responder von 7:3 (70% Responder), in der Gruppe Responder nach Arzteinschätzung von 8:2 (80% Responder) und nach subjektiver Einschätzung von 6:3 (66,7% Responder).

3.4 Krankheitsschwere anhand der SARA-Skala

Im folgenden Abschnitt wird die Krankheitsschwere, welche eigens für diese Arbeit definiert wurde, betrachtet. Dabei wird zwischen einer leichten, mittelgradigen und schweren Ataxieform differenziert.

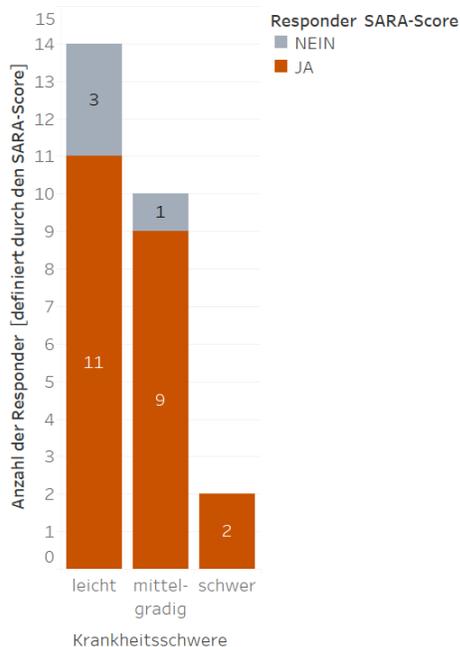


Abbildung 3.20: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den SARA-Score) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

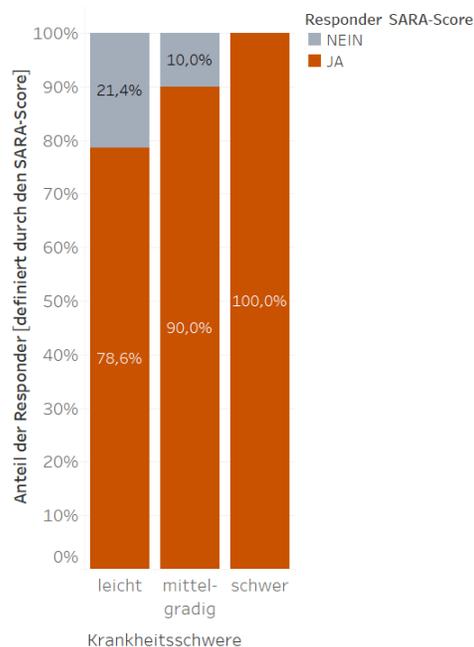


Abbildung 3.21: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den SARA-Score) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

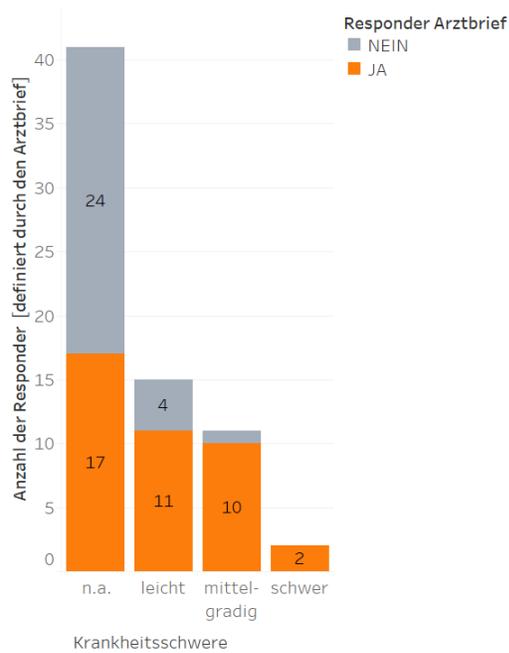


Abbildung 3.22: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch den Arztbrief) aufgetragen gegenüber der Krankheitschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

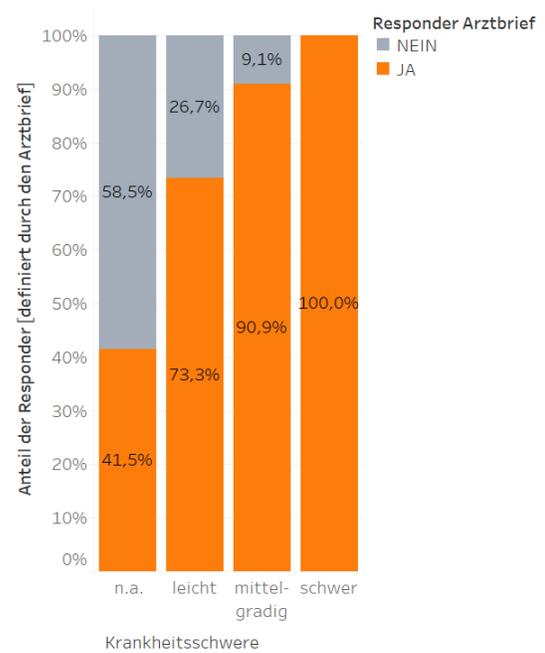


Abbildung 3.23: Relativer Anteil der Responder (definiert durch den Arztbrief) aufgetragen gegenüber der Krankheitschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

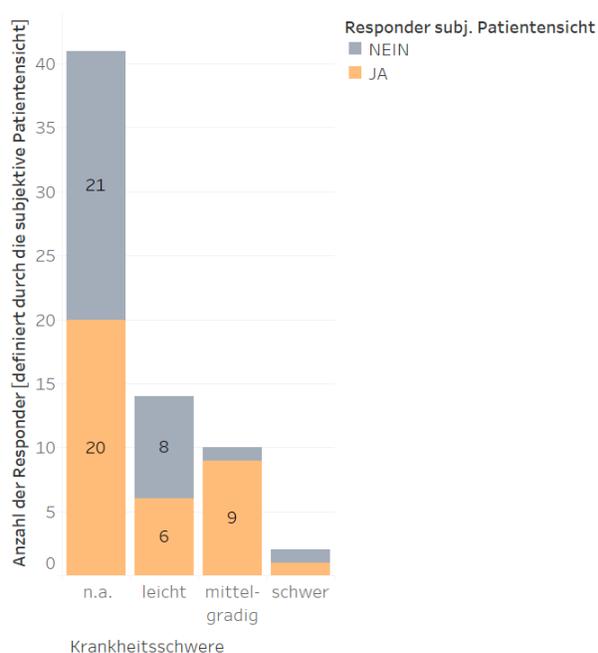


Abbildung 3.24: Absolute Anzahl der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

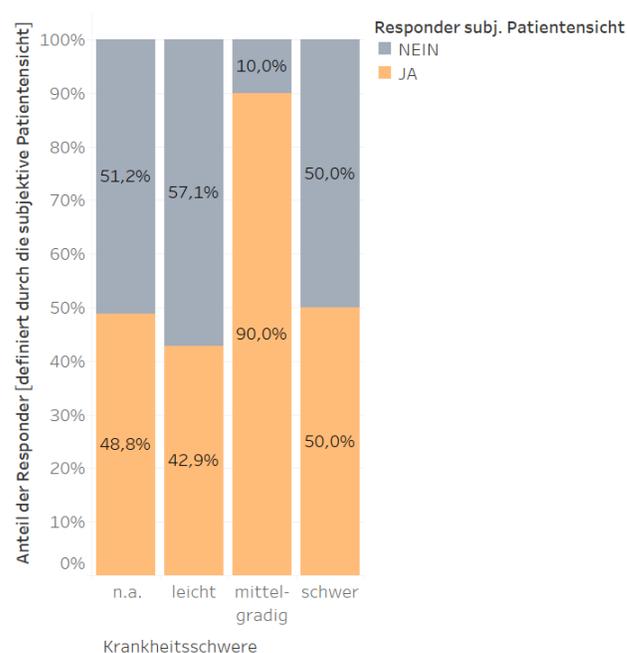


Abbildung 3.25: Relativer Anteil der Responder (definiert durch die subjektive Patientensicht) aufgetragen gegenüber der Krankheitsschwere, aufgeteilt in leichte, mittelgradige und schwere Ataxieform

Die Gruppe Responder nach dem SARA-Score zeigte in allen drei Bereichen ein gutes Ansprechen: leichte Ataxie mit 78,6% Response bei einer Gruppe von 14 Patienten, mittelgradige Ataxie mit 90,0% Response bei insgesamt 10 Patienten, schwere Ataxie mit 100% Response. An einer schweren Ataxie litten jedoch nur zwei Patienten.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen in der Gruppe Responder nach Einschätzung des Arztes. Hier waren 73,4% der leicht betroffenen Patienten Responder sowie 90,9% der Patienten mit einer mittelgradigen Ataxie. Jedoch litten auch in dieser Gruppe nur zwei Patienten an einer schweren Ataxie.

Die subjektive Verbesserung durch die Einnahme von Acetyl-DL-Leucin stimmt in der Gruppe mit einer leichten Ataxie nicht mit den Ergebnissen der anderen beiden Definitionsgruppen überein. Subjektiv gaben nur 6 von 14 Patienten (42,9%) ein positives Ansprechen an. In der Gruppe der mittelgradigen Ataxie waren es ähnlich zu den anderen Definitionsformen 90,0%.

Sowohl in der Gruppe Responder nach Arzteinschätzung, also auch nach subjektiver Patientensicht gilt es zu beachten, dass nur ein Anteil, 28 Patienten in der Gruppe nach Arztbrief, 26 Patienten in der Gruppe subjektive Selbsteinschätzung, bewertet wurden, da nicht für alle Patienten ein SARA-Wert erhoben wurde und somit keine Krankheitsschwere definiert werden konnte. Insgesamt wiesen Patienten mit einer mittelgradigen Ataxie in

allen drei Responder-Gruppen ein häufiges Ansprechen auf.

3.5 Effektstärke

Zur Beurteilung der Effektstärke wurden vier Bereiche definiert (s. Tabelle 2.1). Die nachfolgende Übersicht zeigt, welche Veränderungen des SARA-Wertes gemessen wurden.

Gruppe	Wert	Gesamt	Responder	Non-Responder
Sehr guter Effekt	- 9,5	1	1	
	- 6,5	1	1	
	- 5	2	2	
Guter Effekt	- 4,5	1	1	
	- 4	5	5	
	- 3,5	1	1	
	- 3	3	3	
Leichter Effekt	- 2,5	3	3	
	- 2	2	2	
	- 1,5	2	2	
	- 1	1	1	
Versager	- 0,5	1		1
	0,5	3		3
	Gesamtergebnis	26	22	4

Tabelle 3.9: Übersicht zur Veränderung des SARA-Wertes: Negativwert entspricht einer Verbesserung; Response definiert durch den SARA-Score

Die Verbesserung reichte von (minus) 1 bis (minus) 9,5 Punkten auf der SARA-Skala mit maximalem Wert von 40 Punkten. Ein Negativwert zeigt dabei eine Verbesserung an. Vier der 22 SARA-Score Responder (18,2%) zeigten hierbei einen sehr guten Effekt mit einer Verbesserung von (minus) 9,5 – 5 Punkten. Zehn Patienten (45,5%) wurden in der Gruppe guter Effekt mit einer Verbesserung von (minus) 4,5 – 3 festgehalten. In der Gruppe leichter Effekt, Verbesserung von (minus) 2,5 – 1, waren acht Patienten (36,3%). Wie oben erwähnt waren vier der 26 Patienten Non-Responder, mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen halben Punkt.

Im Folgenden sollen weibliche und männliche Patienten getrennt betrachtet werden. Die drei Abbildungen zeigen daher die Effektstärke pro Altersgruppe, in den verschiedenen Diagnosegruppen und der Krankheitsschwere jeweils für weibliche und männliche Ataxiepatienten: Gesamtanzahl 26, davon 18 weiblich, 8 männlich.

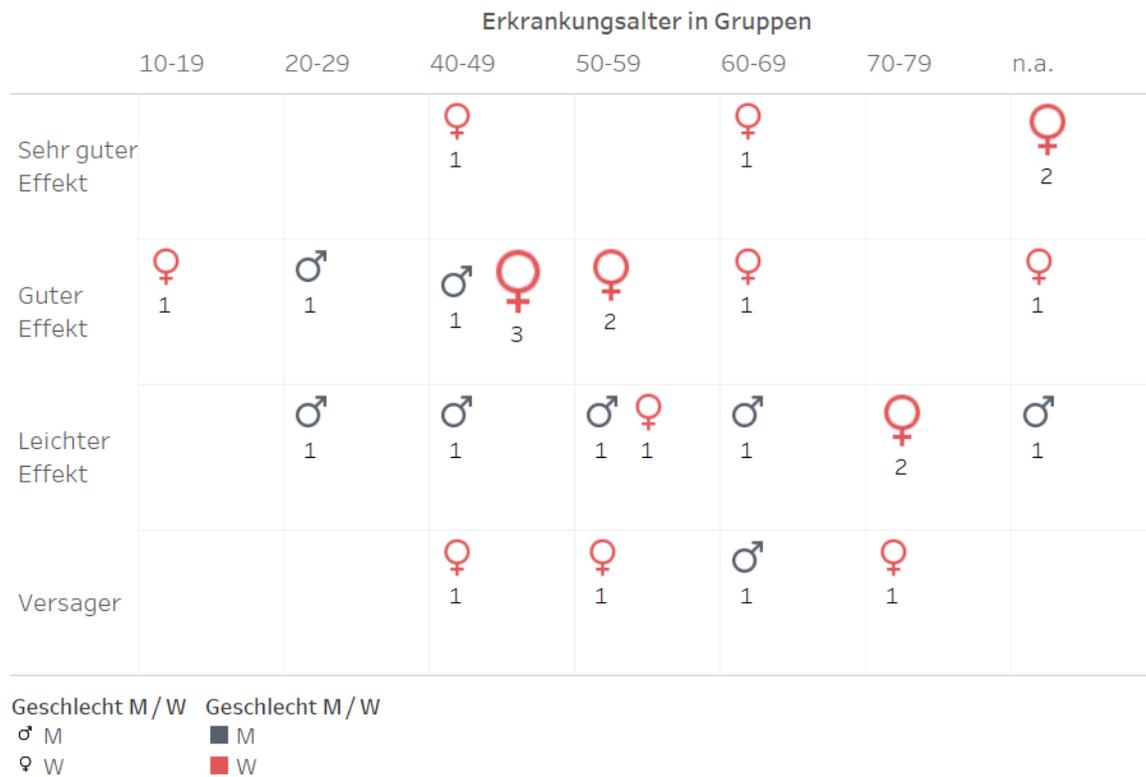


Abbildung 3.26: Anzahl der Responder nach Geschlecht, Behandlungseffekt und Alter in Gruppen

	Diagnosen						
	Auto-immune Ataxie	CANVAS	ILOCA	Kleinhirn-Ataxie-Syndrom	Komplexe Syndrome	SCA	Sekundäre Ataxie bei Z.n. Hirn-OP
Sehr guter Effekt		♀ 1		♀ 1	♀ 2		
Guter Effekt	♀ 1		♀ 1	♀ 1	♀ 1	♂ 2 ♀ 3	♀ 1
Leichter Effekt				♂ 2 ♀ 2	♂ 1 ♀ 1	♂ 2	
Versager				♂ 1 ♀ 2		♀ 1	

Geschlecht M/W Geschlecht M/W
 ♂ M ■ M
 ♀ W ■ W

Abbildung 3.27: Anzahl der Responder nach Geschlecht, Behandlungseffekt und Diagnosen

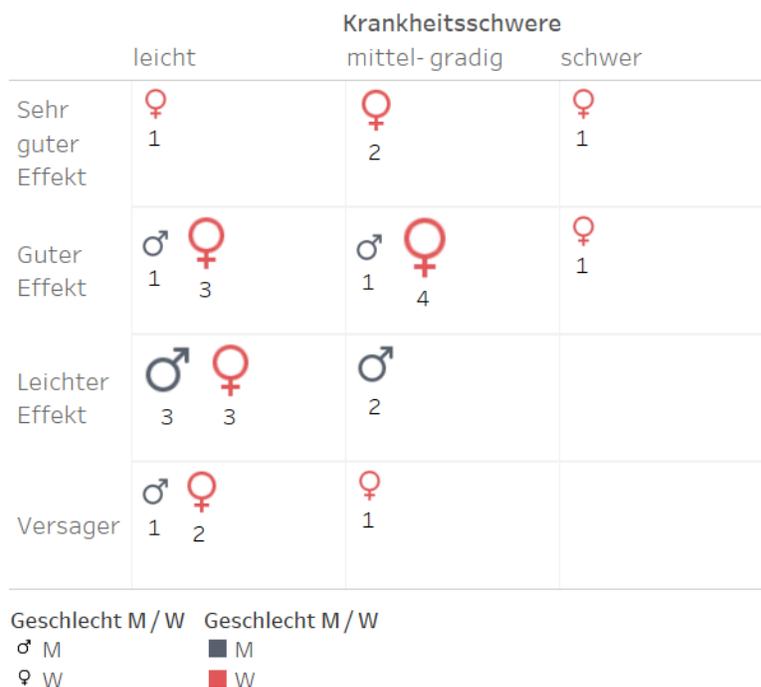


Abbildung 3.28: Anzahl der Responder nach Geschlecht, Behandlungseffekt und Krankheitsschwere

3.6 Zweite Behandlung

Bei einer Gruppe von drei Patienten wurde ein zweiter unabhängiger Behandlungsversuch mit Tanganil[®] unternommen. Nur bei einem Patienten wurde sowohl in der ersten als auch in der zweiten Behandlung ein SARA-Wert erhoben. Folgend eine Übersicht der drei Patienten.

Diagnose	Geschlecht	Alter bei Erkrankungsbeginn	Alter bei Behandlungsbeginn	Krankheitsschwere anhand des SARA-Scores vor Therapiebeginn
SCA 4	Männlich	59	68	leicht (12)
Komplexes Ataxie Syndrom	Weiblich	51	53	
Episodische Ataxie 2	Weiblich	50	52	

Tabelle 3.10: Übersicht zu Patienten mit zweitem Behandlungsversuch

3.6.1 Erster Behandlungsversuch

Alle drei Patienten gaben im ersten Behandlungsversuch eine subjektive Response an. Ebenfalls wurden alle drei als Responder anhand des Arztbriefes erfasst.

Der SARA-Wert wurde nur bei dem Patienten mit der Diagnose SCA 4 erhoben. Anhand dessen wurde er als Responder erfasst. Werte siehe Graphik unten.

Diagnose	Responder SARA1	Responder anhand des Arztbriefes	Responder anhand der sub. Patientensicht
SCA 4	+	+	+
Episodische Ataxie 2		+	+
Komplexes Ataxie Syndrom		+	+

Tabelle 3.11: Übersicht Responder des ersten Behandlungsversuchs bei Patienten mit zwei Behandlungen; + repräsentiert positives Ansprechen; leere Zellen repräsentieren fehlende Angaben

3.6.2 Zweiter Behandlungsversuch

Zu dem Punkt Responder anhand des Arztbriefes wurde im zweiten Behandlungsversuch bei dem Patienten mit der Diagnose Episodische Ataxie 2 keine Angabe erfasst.

Der Patient mit der Diagnose Komplexes Syndrom wurde sowohl nach subjektiver Patientensicht, als auch durch den Arztbrief als Non-Responder eingestuft.

Der SARA-Wert wurde auch hier nur bei dem Patienten mit der Diagnose SCA 4 erhoben. Die Werte lassen sich aus der Abbildung 3.29 ablesen.

Diagnose	Responder SARA1	Responder anhand des Arztbriefes	Responder anhand der sub. Patientensicht
SCA 4	+	+	+
Episodische Ataxie 2			+
Komplexes Ataxie Syndrom		-	-

Tabelle 3.12: Übersicht Responder des zweiten Behandlungsversuchs bei Patienten mit zwei Behandlungen; + repräsentiert positives, - negatives Ansprechen; leere Zellen repräsentieren fehlende Angaben

3.6.3 Übersicht SARA-Werte

Da bei dem Patienten mit der Diagnose Episodische Ataxie 2 der Baseline-Wert des SARA-Scores nicht vorhanden war, wurde er als Non-Responder definiert. Die Verlaufswerte werden in der unten stehenden Graphik dennoch aufgezeigt.

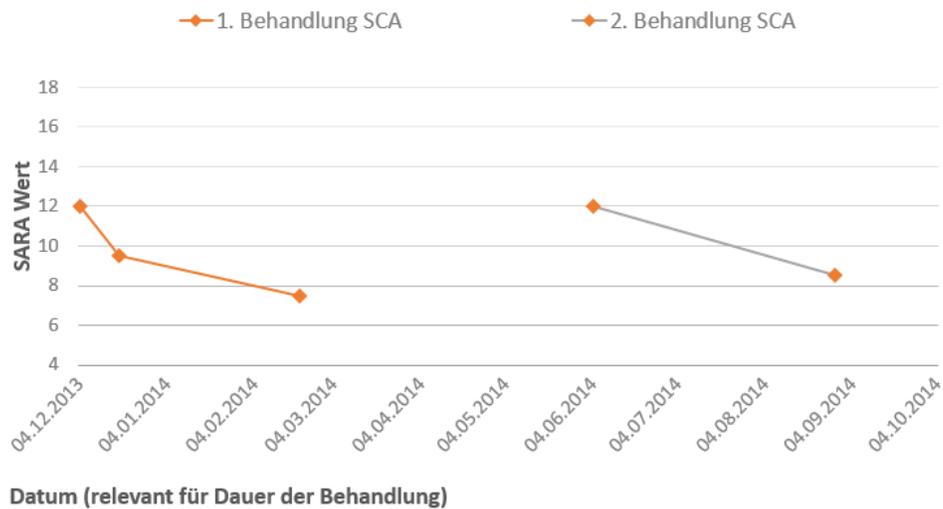


Abbildung 3.29: Übersicht SARA-Werte: erste und zweite Behandlung des SCA 4-Patienten

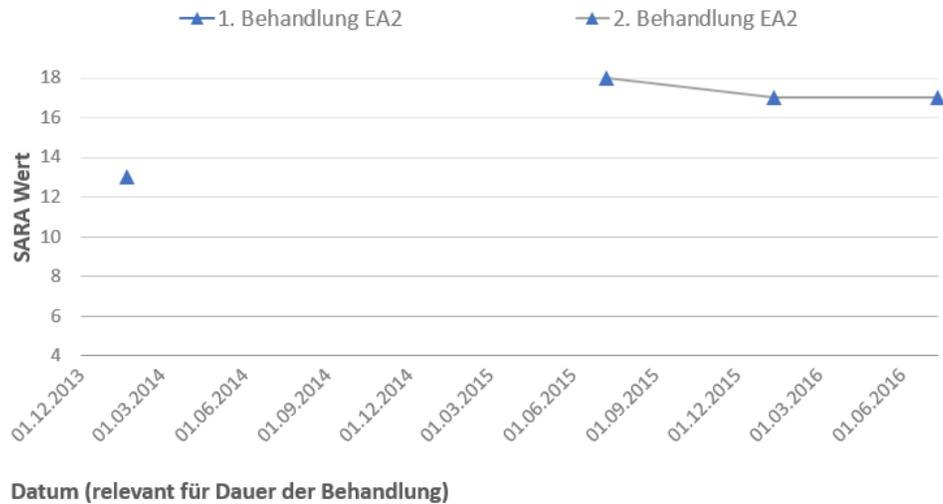


Abbildung 3.30: Übersicht SARA-Werte: erste und zweite Behandlung des Patienten mit Episodischer Ataxie 2

Die Abbildung zeigt den Baseline-Wert sowie die Verlaufswerte der ersten und zweiten Behandlung des Patienten mit der Diagnose SCA 4. Bei dem Patienten mit der Diagnose Episodische Ataxie 2 (EA) werden nur die Verlaufswerte gezeigt, da keine Baseline-Werte erhoben wurden.

3.7 Nebenwirkungen, Komplikationen, Beschwerden

3.7.1 Nebenwirkungen

Bei einem Patienten wurden Hautveränderungen in Form von Akne dokumentiert, weshalb die Therapie mit Tanganil® abgebrochen wurde. Ein anderer Patient gab ein vermehrtes Müdigkeitsgefühl an.

3.7.2 Komplikationen

Es wurden keine Komplikationen dokumentiert.

3.7.3 Beschwerden

Bei insgesamt 9 Patienten wurde im Arztbrief vermerkt, dass die Anzahl der zu schluckenden Tabletten, nämlich nach Schema 3-3-4, bei einer Dosis von 5g/Tag, als unangenehm empfunden wurde.

3.8 Jugendliche Patienten

Unter den 69 Patienten wurden zwei jugendliche Patienten mit Acetyl-DL-Leucin behandelt. Nur bei einem wurde der SARA-Score erhoben.

Diagnose	Sekundäre Ataxie bei Z.n. Hirn-OP	Episodische Ataxie
Geschlecht	Weiblich	Männlich
Alter in Jahren bei Erkrankungsbeginn	12	13
Alter in Jahren bei Behandlungsbeginn	13	16
Krankheitsschwere definiert durch den SARA-Score	schwer	
SARA-PRE	32	
SARA-POST1	29	
Delta-SARA1	- 3	
Responder definiert durch den SARA-Score	✓	
Responder definiert durch den Arztbrief	✓	✓
Responder definiert durch subj. Patientensicht	✓	✓

Tabelle 3.13: Übersicht der mit Acetyl-DL-Leucin behandelten Kindern

Bei der Patientin mit Diagnose Sekundäre Ataxie bei Z.n. Hirn-OP wurde ein Ausgangswert des SARA-Scores von 32 Punkten erhoben. Nach der Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin konnte eine Verbesserung von 3 Punkten gemessen werden. Somit konnte ein SARA-Wert von 29 Punkten nach Acetyl-DL-Leucin Gabe festgehalten werden.

Weiterhin gab die Patientin eine subjektive Verbesserung an und wurde auch im Arztbrief als Responder gewertet.

Bei dem Patient mit der Diagnose Episodische Ataxie 2 wurde kein SARA-Score erhoben. Er wurde als Responder anhand des Arztbriefes sowie Responder anhand der subjektiven Patientensicht erfasst.

Kapitel 4

Die Diskussion

In Deutschland sind mehr als 15.000 Menschen von einer Ataxie betroffen. Die bestehenden Therapieoptionen sind begrenzt, meist sind nur die Symptome einer Ataxie behandelbar. Die bislang einzige Maßnahme mit nachgewiesener Wirksamkeit ist die physiotherapeutische Behandlung.[15] Für die Wirksamkeit einer medikamentösen kausalen Therapie gibt es keine Evidenz.[19] Es existiert nur eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur medikamentösen Behandlung bestimmter Symptome wie Störungen der Okulomotorik, Spastik, eines cerebellären Tremors oder autonomer Symptome (formuliert in der aktuellen S1-Leitlinie). Dabei ist zu beachten, dass es bei den empfohlenen Medikamenten auch zu einer Verschlechterung der Ataxie kommen kann und Ataxie-Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung von Nebenwirkungen bei Einnahme von zentralnervösen Medikamenten aufweisen.[15]

Es besteht somit dringender Bedarf, effektive Medikamente zur Behandlung der cerebellären Ataxien zu identifizieren oder neu zu entwickeln. Ein solches Präparat, welches zunehmend in der Literatur diskutiert wird, ist Acetyl-DL-Leucin.[28] Dabei handelt es sich um eine veränderte Aminosäure, die in Frankreich bereits seit 1957 bei Gleichgewichtsstörungen, sowie bei Schwindelbeschwerden angewandt wird. Die Pharmakodynamik ist bis heute nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass Acetyl-DL-Leucin durch eine Interaktion mit Membran-Phospholipiden auf das Membranpotential der betroffenen Neuronen des Vestibulums stabilisierend wirkt. [6][34] Die Datenlage in der Literatur bleibt limitiert.

Ziel der Arbeit war es daher, die Wirksamkeit und die Effektstärke von Acetyl-DL-Leucin bei verschiedenen Ataxie-Formen zu untersuchen.

Hierfür wurden klinische Daten der neurologischen Abteilung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität von 69 Patienten, die zwischen 2012 und 2017 im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit Acetyl-DL-Leucin behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Erhoben wurden epidemiologische Daten, Diagnosen, die Dauer der Behandlung mit Acetyl-DL-Leucin sowie Daten zur Krankheitsschwere, gemessen mit den international validierten Ataxie-Krankheitsskalen SARA und SCAFI.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse kurz zusammengefasst und vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert werden. Die Diskussion gliedert sich gemäß der Fragestellung

in die folgenden drei Abschnitte:

- Lässt sich ein Therapieeffekt nachweisen? Wie ist das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern? Wie ausgeprägt ist der Therapieeffekt?
- Von welchen Parametern ist die Effektstärke abhängig? Lassen die Daten weitere Schlussfolgerungen bezüglich Subgruppen zu?
- Wie verhält sich der Therapieeffekt über die Zeit? Wie ist das initiale Ansprechen? Welche Langzeitdaten liegen vor?

Lässt sich ein Therapieeffekt nachweisen? Wie ist das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern? Wie ausgeprägt ist der Therapieeffekt?

Ein Therapieeffekt hängt von der Definition des Therapieerfolgs vs. Therapieversagen ab. Hierfür lassen sich sowohl die subjektive Sicht des jeweiligen Patienten, als auch klinische Parameter zugrunde legen. Bei Letzterem kann die klinische Einschätzung durch den Arzt oder – idealerweise – die objektive Beurteilung mittels einer validierten bewerterunabhängigen Skala als Basis dienen. Zur Beurteilung einer Ataxie haben sich in der internationalen Literatur unter anderem der SARA und der SCAFI durchgesetzt.

Unter Anwendung des „strengsten Maßes“ zur Beurteilung des Therapieeffekts (SARA vs. Beurteilung durch den Arzt vs. Patientensicht) lag die Responserate bei 84,6% (22 von 26 Patienten). Zugrunde gelegt wurde die arbiträre Definition, dass Patienten mit einer Verbesserung von mindestens einem Punkt im SARA-Score als Responder definiert werden. Angelehnt war diese Definition an die ALCAT-Studie und ist auch vergleichbar mit den Studien von Strupp et al.[28], Schniepp et al.[27] sowie Bremova et al.[1]

Um etwaigen Kritikern dieser Definition zu begegnen, die anmerken, eine Verbesserung um nur einen Punkt bleibe klinisch irrelevant, wurde die Subgruppe der Responder differenzierter betrachtet. Es fand sich, dass sich der SARA-Score bei 14 von diesen 26 Patienten um mindestens 3 Punkte verbesserte. Dies entspricht 53,8% von allen Ataxie-Patienten, für die diese Information verfügbar war und 63,6% innerhalb der Respondergruppe. Legte man noch strengeres Maß an, so ließ sich bei vier von 26 Patienten (15,4%) eine Verbesserung von mindestens 5 SARA-Punkten verzeichnen (definiert als ein sehr gutes Therapieansprechen).

Diese Informationen helfen dem Arzt bei der Aufklärung vor Therapiebeginn über zu erwartende Effekte, wobei einflussnehmende Faktoren berücksichtigt werden sollten (siehe hierzu Abschnitt 2 der Diskussion).

Die Responseraten sind vergleichbar mit denen aus der oben bereits zitierten Studie von Strupp et al.[28], in der 11 von 12 Ataxie-Patienten ein positives Therapieansprechen zeigten; vier (36,4%) von diesen mit einem sehr guten Effekt (mind. 5 Punkte Besserung auf der SARA-Skala) und weiteren 27,3% mit einem guten Therapieeffekt (Δ SARA 3 bis 4,5 Punkte) laut der in dieser Arbeit festgelegten Definition des Therapieeffekts.

Wie oben erwähnt, können auch weniger strenge Maße zur Beurteilung eines Therapieeffekts herangezogen werden, gleichwohl dies einem Verlust an Datenqualität hinhimmt,

vergleichbar mit einem schlechteren Evidenzlevel z.B. Evidenzklasse IV/V („Expertenmeinung“ als Grundlage einer Therapiebeurteilung). Der Vollständigkeit halber seien die Ergebnisse dennoch kurz zusammengefasst: in der hier vorgelegten Arbeit wurden die Arztbriefe auch hinsichtlich Informationen zur ärztlichen Einschätzung und Selbsteinschätzung durch den Patienten ausgewertet. 40 von 57 Patienten (70,2%) wurden vom Arzt als Responder eingestuft (ohne, dass hierbei eine validierte Skala zum Einsatz kam). 36 von 67 Patienten (53,7%) gaben eine subjektive Verbesserung der Beschwerden unter Tanganil-Einnahme an. Interessanterweise lag somit das Verhältnis von Patienten mit positivem Effekt vs. den Therapieversagern unter Anwendung des strengsten Maßes (SARA-Score) am höchsten (84,6% vs. 70,2% und 53,7%). Dies lässt sich in der Weise interpretieren, dass der SARA-Score und auch die ärztliche Beurteilung die Symptome, die den Patienten im Alltag beeinträchtigen, nicht vollständig abbilden. Diese Beobachtung hat in den letzten Jahren zunehmend dazu geführt, dass bei internationalen, groß angelegten Arzneimittelstudien, Skalen berücksichtigt wurden (oder sogar als primärer Endpunkt dienen), die die Lebensqualität der Patienten in den Mittelpunkt rücken.[16] Bedauerlicherweise lagen für die wenigsten Patienten in der hier betrachteten Kohorte systematisch erhobene Informationen zur Lebensqualität vor. Der Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität EQ-5D-3L wurde bei nur vier Patienten, der EQ-5D-5L bei lediglich einem Patienten erhoben. Es wäre wünschenswert, wenn dies zunehmend im klinischen Alltag Anwendung fände.

Von welchen Parametern ist die Effektstärke abhängig? Lassen die Daten weitere Schlussfolgerungen bezüglich Subgruppen zu?

Ein Therapieeffekt wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dies beinhaltet vornehmlich die zugrundeliegende Diagnose und die Krankheitsschwere, aber auch das Geschlecht, das Alter bei Behandlungsbeginn, die Erkrankungsdauer, sowie weitere Einflussgrößen (Komorbiditäten, andere eingenommene Medikamente, Nierenfunktion, Ernährungsverhalten, Compliance, genetische Modifier). Einige dieser möglichen Einflussgrößen sollen hier näher betrachtet werden.

Die zugrundeliegende Diagnose ist grundlegend für die Indikationsstellung einer Therapie. In der hier vorgelegten Studie lag bei den meisten Patienten ein Kleinhirn-Ataxie-Syndrom vor (n= 22 Patienten), bei 12 Patienten ein komplexes Syndrom mit cerebellärer Mitbeteiligung und bei 10 Patienten eine genetisch bedingte Ataxie (mit nachgewiesener SCA-Genmutation). Dies bestätigt die Beobachtungen vorangehender Studien, dass Acetyl-DL-Leucin bei cerebellären Ataxien positive Effekte zeigt. So berichten Strupp et al.[28] und Schniepp et al.[27] über ihre zusätzlichen Erfahrungen bei Patienten mit *Ataxia with oculomotor apraxia* (AOA), *sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology* (SAOA / ILOCA) und episodischen Ataxien (EA). Die Auswertung in den zitierten Arbeiten wurde nicht hinsichtlich der Diagnose-Gruppen vorgenommen, so dass es keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Acetyl-DL-Leucin bei den definierten Subformen gibt.

In der in dieser Dissertation untersuchten Kohorte lag die Ansprechrate bei Patienten mit einem klinisch reinen Kleinhirnsyndrom (genetisch-bedingte Ataxie vom SCA-Typ) bei 70%

(Responder anhand des SARA-Scores gewertet); 71,4% hiervon zeigten einen guten Effekt, d.h. eine Verbesserung von mindestens drei Punkten auf der SARA-Skala. Ähnlich war das Ergebnis, wenn man die ärztliche Einschätzung oder die subjektive Beurteilung durch den Patienten für die Einstufung des Therapieerfolgs zugrunde legte. Eine weitere Differenzierung der SCA-Diagnose basierend auf dem molekulargenetischen Subtyp war aufgrund der Gruppengröße leider nicht möglich. Dies wäre ein Ziel für zukünftige Studien.

In der Gruppe Kleinhirn-Ataxie-Syndrom konnten die Diagnosen anhand der Angaben im Arztbrief bei der Datenerhebung nicht näher spezifiziert werden. In dieser Gruppe zeigten nur 27,3% der Patienten ein positives Ansprechen auf Acetyl-DL-Leucin anhand des SARA-Scores. Nach ärztlicher Einschätzung (59,1%) sowie subjektiv (45,5%) war die Response deutlich besser.

In der Kategorie komplexe Ataxie-Syndrome wurden einzelne unspezifische Diagnosen, sowie unterschiedliche Ausprägungen zusammengefasst. Diese Gruppe war ätiologisch folglich heterogen. Die gemessene subjektive Verbesserung (75% anhand des Arztbriefes, 63,6% anhand der subjektiven Patientensicht) ließ sich hier durch den SARA-Score (41,7%) nicht objektivieren. Zu vermerken war, dass 60% der SARA-Responder einen guten oder sehr guten Effekt zeigten. Dies lässt den Schluss zu, dass Acetyl-DL-Leucin auch bei Symptomen mit einem komplexen Symptombild wohl wirksam sein kann.

Für eine weitere spezifische Krankheitsgruppe, nämlich Patienten mit Niemann Pick Typ C gibt es Hinweise für eine positive Wirkung in der Literatur. In der Beobachtungsstudie von Bremova et al.[1] berichten vom positiven Effekt von Tanganil 12 Patienten; dies wird aktuell in einer sponsor-initiierten internationalen, kontrollierten open label single arm Studie weiter untersucht.

Ein anderer Faktor ist das Alter bei Erkrankungsbeginn. Analysiert man ausgehend vom Alter, so sprachen in der hier untersuchten Kohorte die Patienten im Alter von 40 bis 49 Jahren und 50 bis 59 Jahren mit 85,7% und 80,0% am häufigsten auf die Intervention mit Acetyl-DL-Leucin an (Daten für die Subgruppe der Responder definiert durch eine Verbesserung des SARA-Wertes). Das objektiv gemessene gute Ansprechen in diesen Altersgruppen wurde mit den beiden subjektiv gemessenen Responder-Definitionen bestätigt. Im Vergleich dazu lag der Anteil der Responder in der Studie von Strupp et al.[28] bei Patienten mit Erkrankungsbeginn im Alter von 40-59 Jahren bei 41,6%; näher betrachtet wurde das Erkrankungsalter hier jedoch nicht.

Angemerkt sei, dass es in der hier vorgelegten Studie in den Altersgruppen der 10-19 und 20-29-Jährigen sogar eine Ansprechrate von 100% gab, doch sind diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Subgruppengröße von $n = 2$ bzw. $n = 1$ Patienten nur begrenzt aussagekräftig. Zudem lieferte die Studie bei der Analyse des Alters bei Behandlungsbeginn, wie die Abbildungen 3.8 bis 3.13 zeigen, ein sehr inhomogenes Bild. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine vergleichbaren Daten zum Alter bei Behandlungsbeginn vor. Dies wäre eine wichtige Frage für zukünftige Studien, um die ideale Patientengruppe für eine Therapie charakterisieren zu können.

Weiter soll hier ein Augenmerk auf die Rolle des Geschlechts geworfen werden. Dabei sei zunächst angemerkt, dass das Geschlechterverhältnis bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv (69 Patienten) nahezu ausgewogen war (Männer 49,3% und Frauen 50,7%), bei

der Untergruppe der Responder anhand des SARA-Scores (22 Patienten) jedoch ungleich verteilt war (Männer 31,8% und Frauen 68,2%). In dieser Untergruppe zeigten 87,5% der Männer und 83,3% der Frauen ein positives Ansprechen. Männer zeigten hier häufiger einen leichten Effekt (71,4%), der Großteil der Frauen einen guten Effekt (53,3%). Lediglich Frauen (26,7% der Frauen mit positivem Ansprechen auf Acetyl-DL-Leucin) wiesen einen sehr guten Effekt auf.

Interessanterweise war das Verhältnis in den beiden Subgruppen Responder nach ärztlicher Einschätzung sowie subjektiver Selbsteinschätzung nahezu ausgeglichen. In beiden Untergruppen zeigten Frauen häufiger ein Ansprechen auf die Therapie mit Acetyl-DL-Leucin (74,3% nach ärztlicher Einschätzung und 67,6% nach subjektiver Selbsteinschätzung). Festzuhalten ist folglich, dass in dieser Studie Frauen eine bessere Effektstärke zeigten, sowie in den subjektiven Respondergruppen häufiger als Responder gewertet wurden. Bislang gibt es keine näheren Untersuchungen zur geschlechtsabhängigen Effekten von Acetyl-DL-Leucin, wie etwaige Effekte auf Geschlechterhormone. In den vorangehenden Studien von Strupp et al.[28] und Bremova et al.[1] wurde das Geschlecht der Probanden festgehalten, jedoch nicht weiter ausgewertet. Auch aus Studien im Tiermodell ergibt sich kein Zusammenhang. Tighilet et al.[30] führten ihre Analyse zu Tanganil und zwei Isomeren an männlichen Katzen durch und konnten hierbei eine positive Wirkung von Acetyl-DL-Leucin festhalten. Auf die Geschlechtsselektion wurde nicht näher eingegangen.

Zuletzt soll noch die Gruppe der Jugendlichen betrachtet werden. Eine Patientin wurde im Alter von 13 Jahren mit Acetyl-DL-Leucin behandelt, ein Patient im Alter von 16 Jahren. Beide wurden nach ärztlicher Einschätzung als Responder gewertet und gaben auch subjektiv ein positives Ansprechen auf die Therapie an. Der SARA-Score wurde lediglich bei der 13-jährigen Patientin erhoben, hier zeigte sie eine Verbesserung um 3 Punkte und somit einen guten Effekt. Zwar waren in den Studien von Strupp et al.[28] als auch von Bremova et al.[1] Jugendliche im Alter zwischen 13 und 19 Jahren eingeschlossen, näher analysiert wurde die altersabhängige Wirkung jedoch nicht. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine Untersuchungen zum Effekt von Acetyl-DL-Leucin im jugendlichen Alter.

Wie verhält sich der Therapieeffekt über die Zeit? Wie ist das initiale Ansprechen? Welche Langzeitdaten liegen vor?

Ein Therapieeffekt kann von der Dauer der Behandlung abhängen. So gibt es Medikamente, die eine prompte Wirkung zeigen, der im Verlauf stabil bleibt. Andererseits gibt es Therapien, die ihren Effekt erst nach einer gewissen Latenz entfalten und bei denen es erst spät zu keiner weiteren Zunahme der klinischen Verbesserung kommt.

In der vorliegenden Studie wurden zum einen Verlaufsdaten während einer Behandlungsperiode festgehalten, zusätzlich lagen für zwei Patienten Daten zu zwei Behandlungszyklen (mit dazwischenliegender Therapiepause) vor.

Zunächst sei angemerkt, dass die Therapiedauer sehr unterschiedlich war: in der Gruppe der Patienten mit erhobenem SARA-Score (n=26) lag die Behandlungsdauer bis zur ersten Verlaufskontrolle zwischen fünf und 176 Tagen, bis zum zweiten Follow-Up zwischen 78 und 345 Tagen. Betrachtet man die entsprechenden Abbildungen (3.14 – 3.17), so lässt

sich die Frage, ob das Medikament seinen Effekt prompt oder erst im Verlauf entwickelt, nicht beantworten. Hierzu wären mehr Datenpunkte nötig, idealerweise zu standardisierten Zeitpunkten. Auch gibt es keine eindeutigen Hinweise dafür, ob eine Dauertherapie einen konstant positiven Effekt hat, denn nach dem ersten Kontrollbesuch sind unterschiedliche Verläufe dokumentiert (weitere Zunahme der Verbesserung, konstante Krankheitschwere, erneute klinische Verschlechterung trotz Therapie).

Auch die Literatur bietet keine vergleichbaren systematischen Daten zu einer längerfristigen Therapie mit Acetyl-DL-Leucin. Solch ein variabler Verlauf mag mit der zugrundeliegenden Diagnose in Zusammenhang stehen. Zieht man daher die Diagnosen hinzu, so ergibt sich folgendes: vier der zehn Patienten, für die ein zweiter SARA-Wert dokumentiert ist, hatten eine Ataxie vom SCA-Typ (wobei auch hier der Verlauf nachgewiesen variabel sein kann).[14] Es bietet sich an, diesem Aspekt in langfristig angelegten Therapiestudien mit Acetyl-DL-Leucin nachzugehen.

Zur Überprüfung eines tatsächlichen Therapieeffektes kann man auch eine Therapiepause durchführen. Auch hier ergaben sich inkonsistente Ergebnisse. Beim einem Patient konnte im ersten Zyklus ein leichter positiver Effekt (Verbesserung um 2,5 und nochmals 2 Punkte) verzeichnet werden. Diese Beobachtung bestätigte sich im zweiten Zyklus nach einer 106-tägigen Therapiepause mit Verschlechterung auf das Ausgangsniveau: Der Patient profitierte erneut in ähnlichem Maß (Verbesserung um 3,5 Punkte). Bei dem zweiten Patienten, für den ein zweiter Behandlungszyklus vermerkt wurde, wurden leider keine Baseline-Werte dokumentiert. Zwar zeigte dieser im zweiten Zyklus eine Verbesserung des SARA-Wertes von einem Punkt und somit einen leichten Effekt, konnte jedoch aufgrund der fehlenden Ausgangswerte nicht als Responder gewertet werden.

Als Vergleich könnte hier die ALCAT-Studie dienen, in der die Wirkung von Acetyl-DL-Leucin in mehreren Behandlungszyklen gemessen wurde. Jedoch sind die Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht.

Jede wissenschaftliche Untersuchung hat ihre Schwächen. Größte Schwachstelle der vorliegenden Analyse ist die fehlende Kontrollgruppe. Ein weiterer Schwachpunkt dieser Arbeit ist die relativ kleine Fallzahl von 26 Patienten mit erhobenem SARA-Score. Um eine statistisch allgemeingültige Aussage treffen zu können, benötigt es ein größeres Patientenkollektiv. Eine zusätzliche Schwäche ist die unvollständige Datenlage, die sich aus der retrospektiven Auswertung der Arztbriefe ergibt. Zwar konnten Responder anhand des SARA-Scores, sowie ärztlicher Einschätzung und subjektiver Ansicht definiert werden. Jedoch konnten die Ergebnisse anhand des SARA-Scores nicht mittels des SCA-Functional Index (SCAFI) verifiziert werden, da dieser zwar bei 18 Patienten erhoben wurde, dies jedoch nicht vollständig. Ebenfalls, wie bereits angesprochen, konnten die subjektiven Einschätzungen nicht anhand eines Fragebogens zur Lebensqualität wie dem EQ-5D-3L oder EQ-5D-5L objektiviert werden, da hier ebenfalls zu wenig Daten vorlagen. Ebenso wenig konnte die kognitive Leistungsfähigkeit beurteilt werden, da sowohl Tests wie der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) und Montreal-Cognitive-Assessment (MOCA) nur bei zwei bzw. einem Patienten erhoben wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Effekt von Acetyl-DL-Leucin sowohl mittels des SARA-Scores, als auch an subjektiver Einschätzung messen lässt. Intention zukünftiger

Studien sollte es sein, zusätzlich die subjektive Einschätzung anhand von Fragebögen zu objektivieren. Außerdem sollte der Fokus weiterer Untersuchungen im Bereich der Differenzierung des molekulargenetischen Subtyps der Diagnose SCA, des geschlechtsspezifischen Effekts, sowie der Abhängigkeit des Effekts von der Dauer der Behandlung liegen.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Derzeit gibt es keine medikamentöse Therapie zur kausalen Behandlung einer cerebellären Ataxie, die Therapie beschränkt sich lediglich auf einzelne Symptome. Die einzige Maßnahme mit nachgewiesener Wirksamkeit ist bislang die Physiotherapie. Somit besteht dringender Bedarf, effektive Medikamente zur Behandlung zu identifizieren oder neu zu entwickeln. Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und die Effektstärke von Acetyl-DL-Leucin, einer veränderten Aminosäure, bei verschiedenen Ataxie-Formen zu untersuchen.

Es wurden klinische Daten der neurologischen Abteilung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität von 69 Patienten, die zwischen 2012 und 2017 im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit Acetyl-DL-Leucin behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Erhoben wurden epidemiologische Daten, Diagnosen, die Dauer der Behandlung, sowie Daten zur Krankheitsschwere anhand der international validierten Ataxie-Krankheitsskalen SARA und SCAFI gemessen. Eigens für diese Arbeit wurden Wertebereiche des SARA-Scores festgelegt, um die Krankheitsschwere und die Effektstärke zu definieren. Das Ansprechen auf die Therapie mit Acetyl-DL-Leucin wurde in drei verschiedenen Responder-Formen festgehalten: Responder anhand des SARA-Scores mit einer Verbesserung um mindestens einen Punkt, nach ärztlicher Einschätzung im Arztbrief, sowie nach subjektiver Selbsteinschätzung des Patienten.

Die Responderrate der gesamten Kohorte lag unter Anwendung des SARA-Scores bei 84,6%, nach Beurteilung des Arztes bei 70,2%, nach subjektiver Selbsteinschätzung bei 53,7%. Die Ansprechrate bei Patienten mit einer Ataxie vom SCA-Typ lag bei 70% (Responder anhand des SARA-Scores), 71,4% hiervon mit einem guten Effekt (Verbesserung von mindestens drei Punkten), 80% nach Beurteilung des Arztes, sowie 66,7% nach subjektiver Selbsteinschätzung. Bei der Betrachtung der Rolle des Geschlechts, zeigte sich, dass Frauen eine bessere Effektstärke aufwiesen (26,7% mit sehr gutem Effekt, 53,3% mit gutem Effekt), als auch in den subjektiven Respondergruppen häufiger als Responder gewertet wurden. Hinsichtlich der Therapiedauer ergaben sich aus der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse.

Ein positiver Effekt von Acetyl-DL-Leucin lässt sich mittels des SARA-Scores, als auch anhand subjektiver Einschätzung messen. In zukünftigen Studien sollten zur Objektivierung der subjektiven Einschätzung, standardisierte Fragebögen zur Anwendung kommen.

Um die Abhängigkeit des Effekts vom Geschlecht, der Dauer der Behandlung, sowie der Differenzierung des molekulargenetischen Subtyps der Diagnose SCA bewerten zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Literaturverzeichnis

- [1] Bremova T, Malinová V, Amraoui Y, Mengel E, Reinke J, Kolníková M, Strupp M. Acetyl-DL-Leucine in Niemann-Pick type C: A case series. *Neurology*, 85:1368–1375, 2015.
- [2] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kedziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria polska*, 50(5):1039–1052, 2016.
- [3] Davis DHJ, Creavin ST, Yip JLY, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer’s disease and other dementias. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10:Art.No.: CD010775, 2015.
- [4] Fahn S, Elton RL. UPDRS Program Members: Unified Parkinson’s disease rating scale: Recent development in Parkinson’s disease. *MacMillan Healthcare Information*, 2:153–163, 1987.
- [5] Feil K, Adrion C, Teufel J, Bösch S, Claassen J, Giordano I, Hengel H, Jacobi H, Klockgether T, Klopstock T, Nachbauer W, Schöls L, Stendel C, Uslar E, van de Warrenburg B, Berger I, Naumann I, Bayer O, Müller HH, Mansmann U, Strupp M. Effects of acetyl-DL-leucine on cerebellar ataxia (ALCAT trial): study protocol for a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase III trial. *BMC Neurology*, 17(1):7, 2017.
- [6] Ferber-Viart C, Dubreuil C, Vidal PP. Effects of acetyl-DL-leucine in vestibular patients: a clinical study following neurotomy and labyrinthectomy. *Audiology Neurotology*, 4(1):17–25, 2009.
- [7] Folstein M.F, Folstein S.E, McHugh P.R. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12:189–198, 1975.
- [8] Golicki D, Niewada M, Karlińska A, Buczek J, Kobayashi A, Janssen MF, Pickard AS. Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. *Qual Life Res*, 24:1555–1563, 2015.

- [9] Gunther L, Beck R, Xiong G, Potschka H, Jahn K, Bartenstein P, Brandt T, Dutia M, Dieterich M, Strupp M, la Fougère C, Zwergal A. N-acetyl-L-leucine accelerates vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy by action in the cerebellum and thalamus. *PLoS One*, 10(3):Art.No.: e0120891, 2015.
- [10] Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occupational Medicine*, 65:764–765, 2015.
- [11] Ilg W, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Movement Disorders*, 25:2239–2246, 2010.
- [12] Ilg W, Schatton C, Schicks J, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology*, 79:2056–2060, 2012.
- [13] Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology*, 73:1823–1830, 2009.
- [14] Jacobi H, Bauer P, Giunti P, Labrum R, Sweeney MG, Charles P, Dürr A, Marelli C, Globas C, Linnemann C, Schöls L, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Schmitz-Hübsch T, Fancellu R, Mariotti C, Tomasello C, Baliko L, Melegh B, Filla A, Rinaldi C, van de Warrenburg BP, Verstappen CC, Szymanski S, Berciano J, Infante J, Timmann D, Boesch S, Hering S, Depondt C, Pandolfo M, Kang JS, Ratzka S, Schulz J, Tezenas du Montcel S, Klockgether T. The natural history of spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 77(11):1035–1041, 2011.
- [15] Klockgether T. et al. Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 2018.
- [16] Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, Kmiec T, Büchner B, Steele HE, Horvath R, Chinnery PF, Basu A, Küpper C, Neuhofer C, Kálmán B, Dušek P, Yapici Z, Wilson I, Zhao F, Zibordi F, Nardocci N, Aguilar C, Hayflick SJ, Spino M, Blamire AM, Hogarth P, Vichinsky E. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurology*, 18 (7):631–642, 2019.
- [17] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCa: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53:695–699, 2005.

- [18] Rabin R, de Charro F. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*, 33:5:337–343, 2001.
- [19] Revuelta GJ, Wilmot GR. Therapeutic interventions in the primary hereditary ataxias. *Current Treatment Options in Neurology*, 12:257–273, 2010.
- [20] Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology*, 74:839–845, 2010.
- [21] Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 14:985–991, 2015.
- [22] Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*, 42:174–183, 2014.
- [23] Schatton C, Synofzik M, Fleszar Z, Giese MA, Schols L, Ilg W. Individualized exergame training improves postural control in advanced degenerative spinocerebellar ataxia: A rater-blinded, intra-individually controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 39:80–84, 2017.
- [24] Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, Mariotti C, Linnemann C, Schöls L, Timmann D, Filla A, Salvatore E, Infante J, Giunti P, Labrum R, Kremer B, van de Warrenburg BP, Baliko L, Melegh B, Depondt C, Schulz J, du Montcel ST, Klockgether T. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*, 74:678–84, 2010.
- [25] Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Pandolfo M, Rakowicz M, Ribai P, Rola R, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Dürr A, Klockgether T, Fancellu R. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*, 66:1717–1720, 2006.
- [26] Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson D.A, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, Rakowicz M, Szymanski S, Infante J, van de Warrenburg B.P.C, Timmann D, Fancellu R, Rola R, Depondt C, Schöls L, Zdzienicka E, Kang J.-S, Döhlinger S, Kremer B, Melegh B, Filla A, Klockgether T. SCA functional index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*, 71:486–492, 2008.
- [27] Schniepp R, Strupp M, Wuehr M, Jahn K, Dieterich M, Brandt T, Feil K. Acetyl-DL-Leucin improves gait variability in patients with cerebellar ataxia - a case series. *Cerebellum*, 3:8, 2016.

- [28] Strupp M, Teufel J, Habs M, Feuerecker R, Muth C, van de Warrenburg BP, Klopstock T, Feil K. Effects of acetyl-DL-leucine in patients with cerebellar ataxia: a case series. *J Neurol*, 260:2556–2561, 2013.
- [29] Subramony SH. SARA - a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3:136–137, 2007.
- [30] Tighilet B, Leonard J, Bernard-Demanze L, Lacour M. Comparative analysis of pharmacological treatments with N-acetyl-dl-leucine (Tanganil) and its two isomers (N-acetyl-L-leucine and N-acetyl-D-leucine) on vestibular compensation: Behavioral investigation in the cat. *European Journal of Pharmacology*, 769:342–349, 2015.
- [31] Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M. Sporadic ataxias in Japan – a population-based epidemiological study. *Cerebellum*, 7:189–197, 2008.
- [32] Umar Akbar, M.D. and Tetsuo Ashizawa U, Ashizawa T. Ataxia. *Neurologic Clinics*, 33:1:225–248, 2015.
- [33] van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health*, 15:708–715, 2012.
- [34] Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. *European Journal of Neuroscience*, 13(4):735–48, 2001.
- [35] Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H. Usefulness of the scale for assessment and rating of ataxia (SARA). *Journal of the Neurological Sciences*, 266:164–166, 2008.

Anhang A

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported 	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
Score	Score
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support 	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria
Score	Score

<p>5) Finger chase</p> <p>Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.</p> <p>0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements</p>			<p>6) Nose-finger test</p> <p>Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.</p> <p>0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
<p>7) Fast alternating hand movements</p> <p>Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.</p> <p>0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles</p>			<p>8) Heel-shin slide</p> <p>Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.</p> <p>0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task</p>		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

Anhang B

Übersicht der einzelnen Diagnosen
der Kategorie *Komplexe Ataxie*
Syndrome je Patient

Diagnose
<p>Progredientes cerebelläres Syndrom, rechtsbetont mit Mittelhirn-, Hirnstamm- und Kleinhirnatrophie unklarer Ätiologie, a.e. neuro-degenerativ; Fokale Epilepsie mit sekundär generalisierten konvulsiven Anfällen</p>
<p>Cerebelläre Ataxie mit Downbeatnystagmus; Sensorische Polyneuropathie mit Pallhypästhesie bimalleolär</p>
<p>Pancerebelläre Ataxie mit bilateraler Vestibulopathie und Polyneuropathie</p>
<p>Pancerebelläres Syndrom unklarer Ätiologie; Grand-mal-Epilepsie; Migräne; Hämosiderose der Leber</p>
<p>Progredientes cerebelläres Syndrom mit Downbeatnystagmus, Stand- u. Gangataxie, Dysarthrie und Dysphagie; Progrediente beinbetonte linksbetonte Spastik; Sensible Polyneuropathie der Beine</p>
<p>Progrediente cerebelläre Ataxie, progrediente rechtsbetonte Paraspastik, Okulomotorikstörung und Dysarthrie unklarer Ätiologie</p>
<p>Cerebelläre Ataxie mit Zeichen einer afferenten Ataxie, Dysarthrie, Areflexie, Pyramidenbahnläsion zu den Beinen, Augenbewegungseinschränkung bds. unklarer Ätiologie; Z.n. zweimaligem generalisiert konvulsiven Anfall</p>
<p>Cerebelläre Atrophie mit Square Wave Jerks; Multifaktorielle Gangunsicherheit bei zentraler Okulomotorikstörung mit sakkadierter Blickfolge, allseits verlangsamten Sakkaden, Blickrichtungsnystagmus, OKN-Ausfall, bilateraler Vestibulopathie und sensibler Polyneuropathie</p>
<p>Downbeat-Nystagmussyndrom; sensomotorische Polyneuropathie der Beine; Corpus pineale Zyste; Bekannte Hörminderung links; Schwere Depression</p>
<p>Pancerebelläres Syndrom bei Kleinhirnatrophie, V.a. hereditäre Ataxie</p>
<p>Cerebelläres Syndrom mit ataktischer Bewegungsstörung, cerebellärer Okulomotorikstörung, Dysarthrophonie und leichter Dysphagie; Hydrocephalus occlusus mit VP-Shunt; Persistierendes Foramen ovale</p>
<p>Progrediente cerebelläre Ataxie, spastische Paraparese und klinische Störung der Tiefensensibilität unklarer Ätiologie</p>

Tabelle B.1: Diagnosen der Kategorie *Komplexe Ataxie Syndrome*

Anhang C

Aufklärungsbogen zum sog.
individuellen Heilversuch mit
Tanganil[®] (Acetyl-DL-Leucin)



Aufklärungsbogen zum sog. individuellen Heilversuch mit Tanganil (Acetyl-DL-Leucin, einer Aminosäure) zur Behandlung von Gedächtnis- oder Gangstörungen

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

wir haben Ihnen eine Behandlung Ihrer Gedächtnis- oder Gangstörungen mit Tanganil, (Acetyl-DL-Leucin) einer veränderten Aminosäure, empfohlen, das zwar für die Behandlung von Schwindel in Frankreich zugelassen ist, welches aber hier außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs eingesetzt werden soll. Tanganil kann helfen Ihre Gedächtnisstörungen oder Gangstörungen zu mindern. Im Rahmen seiner Therapiefreiheit kann der Arzt im „individuellen Heilversuch“ (§41 Arzneimittelgesetz (AMG)) ein Medikament verordnen, das in für diese Erkrankung noch nicht erprobt ist, und vom Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) für diese Erkrankung nicht zugelassen ist.

Mögliche Nebenwirkungen

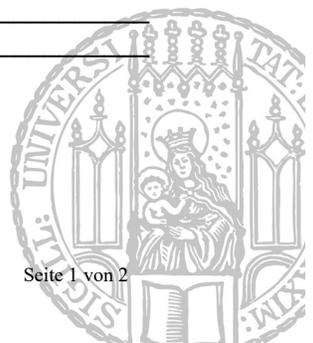
Das Medikament Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®) wird in Frankreich seit über 40 Jahren eingesetzt und wird grundsätzlich gut vertragen. Nebenwirkungen, die unter der Einnahme von Tanganil® berichtet wurden, sind folgende:

Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %):	keine bekannt
Häufige Nebenwirkungen (1-10 %):	keine bekannt
Gelegentliche Nebenwirkungen (0,1-1 %):	keine bekannt
Seltene Nebenwirkungen (0,01-0,1 %):	Hautveränderungen, zum Teil mit Juckreiz, Magendarmbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Magenverstimmung)
In Einzelfällen (< 0,1 %):	Schwindel, Schwäche-/Müdigkeitsgefühl, Rückenschmerzen

Die Einnahme/Anwendung von Acetyl-DL-Leucin (Tanganil®) kann, wie oben bereits erwähnt, zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen.

Beim „individuellen Heilversuch“ liegt das Haftungsrisiko nicht bei dem Medikamentenhersteller oder dem Arzt, sondern bei den einwilligenden Personen. Die Einwilligung zu der Behandlung im Rahmen eines „individuellen Heilversuches“ kann jederzeit zurückgenommen werden.

Ein Aufklärungsgespräch mit der Möglichkeit, Fragen zu stellen, wurde geführt. Die Fragen wurden in verständlicher Art und ausführlich beantwortet. Über Risiken und Nebenwirkungen, sowie alternative therapeutische Möglichkeiten wurde ich aufgeklärt. Die folgenden Punkte wurden zusätzlich besprochen:



Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich mit der Behandlung mit dem Arzneimittel Tanganil 500 mg (2-2-2, nach einer Woche 4-3-3 im Rahmen eines „individuellen Heilversuchs“ bis auf Widerruf einverstanden.

Datum und Unterschrift der Patientin / des Patienten

Datum und Unterschrift der / des behandelnden Ärztin / Arztes

Telefonisch erreichbar unter: _____

Zuständig für diesen individuellen Heilversuch sind

Prof. Dr. Michael Strupp, Dr. Katharina Feil, PD Dr. Johannes Levin, Dr. Roman Schniepp

Danksagung

Danken möchte ich allen Personen, die mir diese Dissertation ermöglicht haben.

Allen voran danke ich meiner Doktormutter und Betreuerin Frau Prof. Dr. Susanne Schneider-Pils für die ausgezeichnete Betreuung.

Ich danke für die Anregungen, die produktiven und motivierenden Diskussionen, die Ratschläge und die zeitnahen Antworten. Danke, dass du nicht nur Doktormutter, sondern auch Mentorin bist. Ein ganz besonderes Dankeschön für deine Unterstützung in den letzten Wochen, diese Arbeit noch vor der Geburt meines Sohnes fertigstellen zu können. Vielen herzlichen Dank, liebe Susanne.

Herrn Prof. Michael Strupp danke ich für die Überlassung des Themas.

Außerdem danke ich meinen Eltern für die Unterstützung und Ermutigung während des gesamten Studiums.

Besonderer Dank gilt meinem besten Freund und Ehemann Maximilian Grabisch. Danke für deine mentale Unterstützung über all die Jahre und dass du immer daran geglaubt hast, dass ich Ärztin werde.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbständig angefertigt habe, mich außer der Angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

München, 28.02.2021 Andrea S. Grabisch

Veröffentlichungen

Postervorstellung

5th Congress of the European Academy of Neurology Oslo, 29 June - 2 July 2019:
Susanne A. Schneider, **Andrea S. Laumen**, Tatiana Bremova, Ludwig Kraus, Katharina Feil, Michael Strupp. *Acetyl-DL-leucine in neurological diseases (2012-2017) – Effects in cerebellar ataxias and other neurological diseases*