

Aus dem Physiologischen Institut der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für physiologische Genomik
Vorstand: Prof. Dr. Magdalena Götz

**Die Klassische Konditionierung
des Flexorreflexes im Stand
bei gesunden Probanden und
Patienten mit Kleinhirnerkrankungen**

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

vorgelegt von
Thomas Kaulich
Moosburg
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F.P. Kolb

Mitberichterstatter Priv. Doz. Dr. A. Büttner

Prof. Dr. H. Künzle

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Fragestellung	8
3	Methoden	10
3.1	Probanden	10
3.1.1	Junge und gesunde Probanden (JCTR)	10
3.1.2	Cerebelläre Patienten (CBL)	10
3.1.3	Gesunde Kontrollgruppe (CTRL)	11
3.2	Grundlagen der Reflexauslösung	11
3.2.1	Reizelektrode	11
3.2.2	Reizdarbietung	12
3.3	Datenaufnahme	13
3.3.1	Zeitliches Protokoll	13
3.3.2	Elektrophysiologische Parameter	15
3.3.3	Biomechanische Parameter	15
3.3.4	Raumparameter	15
3.4	Versuchsablauf	16
3.5	Datenanalyse	18
3.5.1	Reflexanalyse anhand elektrophysiologischer Parameter	18
3.5.1.1	UR-Latenzen	19
3.5.1.2	CR-Latenzen	19
3.5.1.3	CR-Auftrittswahrscheinlichkeit $p(\text{CR})$ der Mm. tibiales anteriores beidseits	19
3.5.2	Reflexanalyse anhand biomechanischer Parameter	20
3.5.2.1	Vertikale Bodenkräfte	21
3.5.2.2	Maximale Auslenkung des CVP in der frontalen (Ax) und sagittalen (Ay) Ebene und Quotient $Q (Ax/Ay)$	21
3.5.2.3	Trajektorienlänge $l(\text{traj})$	22
3.5.2.4	Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontal- und Sagittalebene	22
3.5.3	Reflexanalyse anhand von Raumparametern	23
3.6	Statistische Methoden	23
4	Ergebnisse	24
4.1	Ergebnisse elektrophysiologischer Parameter	24
4.1.1	Sensible Reizschwelle und Reizstärke	24
4.1.2	Qualitative Ergebnisse der muskulären Aktivität	26
4.1.3	Latenzen der unkonditionierten Antworten UR der beiden Mm. tibiales anteriores	35
4.1.4	Latenzen der konditionierten Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores	38
4.1.5	Auftrittswahrscheinlichkeit konditionierter Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores	38

4.2	Ergebnisse biomechanischer Parameter.....	41
	4.2.1 Vertikale Bodenkräfte	42
	4.2.2 Qualitative Analyse der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP).....	44
	4.2.3 Quantitative Analyse der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP).....	49
	4.2.3.1 Ereignisse vor Eintritt des CS (Zeitbereich I, 0 - 249 ms).....	49
	4.2.3.2 Ereignisse zwischen CS und US (Zeitbereich II, 250 - 699 ms).....	50
	4.2.3.3 Ereignisse nach US (Zeitbereich III, 700 - 1390 ms).....	52
4.3	Ergebnisse der Raumparameter.....	55
	4.3.1 Qualitative Analyse der Raumparameter.....	55
	4.3.2 Latenz der Winkelveränderung $t(\text{Onset})$ von α und β	57
5	Diskussion.....	59
	5.1 Diskussion elektrophysiologischer Parameter.....	59
	5.1.1 Elektrische Reizstärke.....	59
	5.1.2 Unkonditionierte Antworten: UR.....	59
	5.1.3 Konditionierte Antworten: CR.....	62
	5.2 Diskussion biomechanischer Parameter.....	66
	5.2.1 Vertikale Bodenkräfte und CVP-Verlauf.....	66
	5.2.2 Quantitative CVP-Analyse.....	67
	5.2.2.1 Ereignisse vor Eintritt des CS (Zeitbereich I, 0 - 249 ms).....	67
	5.2.2.2 Ereignisse zwischen CS und US (Zeitbereich II, 250 - 699 ms).....	68
	5.2.2.3 Ereignisse nach US (Zeitbereich III, 700 - 1390 ms).....	71
	5.3 Diskussion der Raumparameter.....	72
	5.3.1 Raumwinkel α und dessen Projektion β auf die Horizontalebene.....	72
	5.3.2 Latenz $t(\text{Onset})$ der Winkelveränderung von α und β	74
6	Zusammenfassung.....	78
7	Summary.....	80
8	Literatur.....	81
9	Anhang	87
	9.1 Positionen der Oberflächenelektroden für das EMG.....	87
	9.2 Abkürzungen	88
	9.3 Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen.....	90
	9.4 International Cooperative Ataxia Rating Scale (World Federation of Neurology).....	92

1 Einleitung

Reflexe sind unwillkürliche, verhältnismässig gleichförmig verlaufende Antworten eines Effektors (z.B. Skelettmuskel), hervorgerufen durch einen für den Reflex spezifischen Reiz. Reflexe werden stets vom ZNS generiert, wobei sich aus dessen Sicht der Reflexbogen in zwei Schenkel aufteilt. Zum einen der afferente Anteil, der die Informationen über einen Reiz einer bestimmten Qualität vom Rezeptor zum Zentralnervensystem leitet und zum anderen den efferenten Anteil, der die generierte Antwort zum Effektororgan leitet. Entsprechend der Komplexität der zentralen Reizverarbeitung kann neuroanatomisch zwischen zwei Arten von Reflexen unterschieden werden: bei monosynaptischen Reflexen liegen Rezeptor und Effektor im gleichen Organ (Eigenreflex) und an der zentralen Verschaltung ist lediglich eine einzige Synapse beteiligt. Bei polysynaptischen Reflexen hingegen liegt der Sensor nicht im Erfolgsorgan (Fremdreflex) und zur zentralen Verarbeitung ist mindestens ein Interneuron zwischengeschaltet. Dadurch kann es zu einer Reflexverbreitung auf weitere Spinalsegmente und auf die Gegenseite der Segmenthälfte des Rückenmarks, z.B. mit Einbezug von primär nicht involvierten Extremitäten, kommen. Durch diese ungleich komplexere Verschaltung konvergieren eine Reihe zusätzlicher Informationen auf den Reflexbogen, welche zueinander konkurrierend oder komplementär sein können und so den Reflex entscheidend modulieren. Als Beispiel für einen polysynaptischen Reflex soll der in dieser Studie verwendete Flexorreflex (gekreuzter Streckreflex) angeführt werden. Ein von Sinnesrezeptoren der Haut wahrgenommener Reiz (z.B. Subjekt tritt in einen Reisinagel) verursacht eine Reihe von Muskelantworten unterschiedlicher Muskelgruppen, deren Motoneurone auf beiden Segmenthälften und unterschiedlichen Rückenmarksebenen lokalisiert sind. So werden, stets über Interneurone vermittelt, kontralaterale Kniestrecker aktiviert (Etablierung bzw. Stabilisierung des Standbeines) während ipsilaterale Motoneurone der Kniebeuger aktiviert werden (Wegziehen des Fußes). Gleichzeitig werden über Kollaterale im Rückenmark multisynaptisch weitere Neuronengruppen beeinflusst, wodurch es u.a. zur Inaktivierung antagonistischer Muskelgruppen kommt.

Entscheidend ist, dass der Reflex nicht stereotyp abläuft sondern sich an den physiologischen Bedürfnissen des Subjekts orientiert. Die 1910 von Sherrington beschriebene Bedeutung des Reflexes im schutzsuchenden Rückzug der einer schädigenden Noxe ausgesetzten Extremität konnte durch systematische Beobachtung zunehmend spezifiziert werden. So beschrieben

Hagbarth (1960) aber auch Kugelberg (Kugelberg et al., 1960) und Grimby (1963) die Abhängigkeit des Reflexmusters vom genauen Reizort. Im Falle einer elektrischen Reizung des Nervus tibialis erfolgt eine Flexion im Hüft- und Kniegelenk und eine Aktivierung des Musculus tibialis anterior, die eine Dorsiflexion im oberen Sprunggelenk bewirkt, während eine Stimulation des Nervus peroneus eine Plantarflexion hervorruft (Meinck et al., 1981). Andersen teilte die Fußsohle in eine Vielzahl kleiner Rezeptorenfelder ein, welche, wiederum in Abhängigkeit von der Reizstärke, bei entsprechender Reizung jeweils zu einer Modifizierung der Reizantwort in Abhängigkeit ihrer Lokalisation führten (Andersen et al., 2003). Es konnte schließlich gezeigt werden, dass bei der übergeordneten Aufgabe der Flexion des gereizten Beins gleichwohl in manchen Konstellationen auch Muskeln der Extensorengruppen primär aktiviert werden, sofern dies dem schützenden Rückzug dient (Clarke and Harris, 2004; Schouenborg, 2002).

Willer zeigte 1977, dass die Größe des ausgelösten Reflexes mit der Schmerzintensität eng korreliert. Doch auch dieser Zusammenhang muss in seiner Ausprägung vor dem Hintergrund weiterer Determinanten gesehen werden. Rossi und Decchi (1994) stellten einen Zusammenhang zwischen der Belastung des gereizten Beins und dem Ausmaß des Reflexes her, wobei eine zunehmende Vorlast eine Abnahme der Reflexamplitude bedeutete.

Die Modulierbarkeit des Flexorreflexes geht also weit über die spinale Ebene hinaus. Als physiologisches Korrelat sind hierbei die Interneurone zu sehen. Diese sind nicht nur an der Reflexverbreitung an benachbarte Segmente und an der Integration der spinalen Afferenzen beteiligt, sondern auch an der Übertragung von Informationen absteigender motorischer Bahnen an die Zielmotoneurone bei Willkür- aber auch Haltebewegungen. Dies bedeutet in der Folge, dass der Reflex sich an gerade ablaufenden, übergeordneten Aufgaben ausrichtet und sogar als Bewegungsbaustein komplex ablaufender Willkürbewegungen dient (Sandrini et al., 2005; Jankowska et al., 1967a; Jankowska et al., 1967b; Crenna and Frigo, 1984; Zehr and Stein, 1999; Schomburg, 1990; Schomburg et al., 1998). Die ursprünglich vertretene Auffassung von der primären Bedeutung des schutzsuchenden Rückzugs stellt somit nur einen Teilaspekt der Aufgabe des Flexorreflexes dar.

Umgekehrt haben jedoch pathologische Veränderungen übergeordneter zentraler Strukturen einen Einfluß auf das an sich in seiner Integrität unveränderte, intakte spinale Geschehen. Während Schomburg die Modulierbarkeit des Flexorreflexes durch Strukturen im zerebralen Kortex, Kleinhirn und in den Basalganglien bei Tieren beschrieb (Schomburg, 1990), konnten

in anderen Arbeiten ähnliche Beobachtungen auf den Menschen übertragen werden. So beschrieben beispielsweise Shahani und Young Parkinsonpatienten eine erhöhte Exzitabilität der frühen Komponente des Flexorreflexes zu (Shahani and Young, 1971).

Cerebelläre Schäden hingegen scheinen insbesondere eine Verlängerung der Latenz, also des Zeitraums zwischen Stimulation und Reflexbeginn, hervorzurufen (Kolb et al., 2000). Für das Kleinhirn konnten mit Hilfe von PET-Untersuchungen einige der bezüglich des Einflusses auf den Flexorreflex führenden Regionen benannt werden (Maschke et al., 2002).

Umfang, Muster und genauer Ablauf des Flexorreflexes finden also höchst kontextspezifisch statt, was dem Individuum im Vergleich zu einem immergleichen, stereotyp ablaufenden Bewegungsmuster einen größeren, situationsadäquateren Schutz ermöglicht.

Daneben finden aber auch Anpassungsvorgänge an die jeweilige, wechselnde Gefahrensituation statt, was in der Lernpsychologie als Adaptation bezeichnet wird. Adaptation ist eine Form nicht-assoziativer Lernprozesse, welche eine Änderung von Verhalten als Konsequenz von Wiederholungen von Reizsituationen beschreiben. Eine weitere Form nicht-assoziativen Lernens stellt die Habituation bzw. Sensitivierung dar, welche eine Abnahme bzw. Zunahme des Reaktionsausmaßes infolge wiederholter Reizexposition gleicher Intensität beschreibt.

Neben der Optimierung schützenden Verhaltens im Sinne einer Reaktion auf Reize kann darüber hinaus jedoch auch die Fähigkeit zur *Reizantizipation* im Sinne eines assoziativen Lernprozesses einen Zugewinn an Schutz leisten. Dabei wird, anders als bei nicht-assoziativen Prozessen, eine Verhaltensänderung als Folge einer engen zeitlichen Paarung (Assoziation) von zwei unterschiedlichen Reizen erwirkt. Gelingt es also, einen beispielsweise gefährdenden Reiz mit einem diesem Reiz vorausgehenden Ereignis zu verknüpfen, so kann dieses vorausgehende Ereignis, gleichsam im Sinne einer Vorwarnung, einen Schutzreflex vorbereitend bahnen oder gar auslösen, ehe die eigentliche gefährdende Reizung überhaupt eingetreten ist.

Ein Versuchparadigma zur Erforschung assoziativen Lernens bei Fluchtreflexen bietet die auf Pavlov zurückgehende Klassische Konditionierung (Pavlov, 1926), welche in der vorliegenden Arbeit mit einigen Modifikationen im Sinne des Standard Delay Paradigmas nach Gormezano et al. (1983) angewandt wurde. Demnach löst ein unconditionierter Reiz (unconditioned stimulus, US) reflektorisch eine unconditionierte Antwort aus (unconditioned response, UR). Bietet man einen neutralen Reiz (z.B. einen Klingelton), der natürlicherweise

zu keiner Reflexantwort führt, *vor* dem US dar, so wird über die Dauer eine Verknüpfung (Assoziation) zwischen neutralem Reiz und US etabliert. Der neutrale Reiz wird zum konditionierenden Reiz (conditioning stimulus, CS) und ist in der Lage, eine konditionierte Antwort (conditioned responses, CR) hervorzurufen.

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand des Flexorreflexes untersucht, inwiefern das Kleinhirn an assoziativen Lernprozessen im Sinne der Klassischen Konditionierung beteiligt ist.

Dabei muss bei Probanden mit Kleinhirnerkrankungen im Falle eines abweichenden Reflexverhaltens nicht nur ein mögliches Lerndefizit sondern prinzipiell eine mangelhafte Ausführung des Erlernten berücksichtigt werden. In der Literatur wird dies nach wie vor kontrovers diskutiert: Während die "learning hypothesis" die Bedeutung des Kleinhirns beim prozeduralen Lernen als Speicherort motorischer Engramme hervorhebt (Ito, 1984; Thompson, 1986), bildet nach Ansicht der "performance hypothesis" die Integrität cerebellärer Strukturen die notwendige Grundlage für die optimale Ausführung des Gelesnten (Welsh and Harvey, 1992; Bloedel and Bracha, 1995). Schließlich wird sich auch vor dem Hintergrund, dass sich der Reflex in vielfacher Weise an den Auslösebedingungen orientiert (z.B. veränderte Körperlage, Rossi and Decchi, 1994) die Frage erheben, ob diese Bedingungen nicht nur Auswirkungen auf den Reflex haben sondern ihn auch in seiner Konditionierbarkeit beeinflussen. So könnte die Frage lauten, ob im Stehen eine "stärkere Notwendigkeit" zur Konditionierung, also ein größerer "Lerndruck" besteht, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten.

Zur Beleuchtung dieser Fragestellung wurde das Experiment an drei Gruppen von Probanden (junge, gesunde Probanden, Patienten mit degenerativen Kleinhirnschädigungen und eine dazu nach Geschlechterverhältnis und Altersstruktur ähnlich zusammengesetzte Kontrollgruppe) durchgeführt. Die Untersuchung des Einflusses des Kleinhirns bei assoziativen Lernprozessen erfolgte durch den elektrisch ausgelösten Flexorreflexes im Stehen mit der Methode der Klassischen Konditionierung. Das angeborene Reflexmuster wird als unkonditionierte Antwort (UR) bezeichnet, während Antworten, die nach CS-Gabe aber vor US-Gabe gemessen werden, als konditionierte Antworten (CR) gelten. Vor dem Hintergrund, dass der Flexorreflex nicht nur ein Schutzreflex sondern auch Bewegungsbaustein von komplexen Bewegungsaufgaben, z.B. Stehen, ist, erfolgte die elektrische Reizgabe bei aufrechtem Stand der Probanden.

Zur Erfassung der Reflexantworten diente die Muskelaktivitätsmessung distaler und proximaler Beinextensoren und -flexoren mittels EMG. Zusätzlich wurden biomechanische

Parameter (vertikale Bodenkräfte und Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene) sowie Raumparameter als Summenparameter sämtlicher Bewegungsvorgänge zur Reflexanalyse herangezogen.

3 Methoden

Die vorliegende Studie wurde mit Genehmigung der Ethikkommission der Universität München durchgeführt (Projekt-Nummer 310/00, 01.02.2001). Für alle Probanden liegt schriftlich eine Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie vor. Ferner erfolgte vorab eine schriftliche und mündliche Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen (siehe Anhang 9.3). Für die Teilnahme an der Studie wurde eine Aufwandsentschädigung entrichtet. Die Experimente wurden in drei Gruppen durchgeführt.

3.1 Probanden

3.1.1 Junge und gesunde Probanden (JCTR)

Diese Gruppe bestand aus 19 Probanden (9 weiblich, 10 männlich), deren Alter zwischen 24,1 und 27,3 Jahren lag (Tab.1.1). Anhand dieser Gruppe erfolgte die Etablierung der Methodik. Ferner dienten diese Ergebnisse zum Abgleich mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe CTRL (s. 3.1.3) hinsichtlich ihrer Übereinstimmung.

3.1.2 Cerebelläre Patienten (CBL)

Zur Durchführung des Experiments wurden 8 Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen herangezogen, wovon ein Proband (CBL4) noch zusätzlich eine Polyneuropathie am rechten Bein aufwies (Tab. 1.1). Die neurologische Untersuchung erfolgte durch Frau Professor Dr. Dagmar Timmann-Braun vom Universitätsklinikum für Neurologie in Essen, Leitung Professor Dr. H.C. Diener. Es erfolgte standardmäßig eine syndromorientierte neurologische Untersuchung unter der Erfassung der International Cooperative Ataxia Rating Scale der World Federation of Neurology (siehe Anhang 9.4). Die Gruppe bestand aus 3 männlichen und 5 weiblichen Probanden im Alter zwischen 21,5 und 54,2 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug $10,6 \pm 4,5$ Jahre, der Gruppenmittelwert auf der Ataxie Skala erreichte den Wert 31 ± 9 (zwischen 17 und 41), mit 100 maximalen Zählern für stärkste Beeinträchtigung (Tab.1.1 und 1.2).

3.1.3 Gesunde Kontrollgruppe (CTRL)

Neun Probanden (3 weiblich, 6 männlich) formten die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen, deren Alter zwischen 22,1 und 54,2 Jahren lag (Tab.1.1). Bei der Auswahl der Teilnehmer wurde darauf geachtet, dass Geschlechterverhältnis und Altersstruktur ähnlich zur Gruppe der cerebellären Patienten sind.

3.2 Grundlagen der Reflexauslösung

Ziel des Versuchs war es, herauszufinden, inwiefern degenerative Kleinhirnerkrankungen Einfluss auf das assoziative Lernverhalten des klassisch konditionierten Flexorreflexes unter Standardbedingungen nehmen und welche Parameter dies in geeigneter Weise widerspiegeln. Als Beobachtungseinheiten wurden Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen und Kontrollpersonen, als Beobachtungsgrößen diverse Parameter des Flexorreflexes (gekreuzter Streckreflex) herangezogen.

3.2.1 Reizelektrode

Der Flexorreflex wurde elektrisch durch Reizung des N. tibialis auf Höhe des Malleolus medialis durch eine Reizelektrode ausgelöst. Dadurch wurde eine Kaskade reflexartiger Muskelaktivitäten in Gang gesetzt, mit dem Effekt, dass das gereizte Bein flektierte. Das kontralaterale Bein hingegen fungierte durch Kokontraktion der agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen als Standbein.

Die für diese Studie eigens entwickelte Reizelektrode bestand aus zwei kleinen Metallelektroden (Durchmesser 2 mm; WORLD PRECISION INSTRUMENTS Inc., USA) aus gesintertem Silber/Silberchlorid, um Polarisationsphänomene zu minimieren. Die beiden Metallelektroden wurden in einen Kunststoffblock (8 cm x 1 cm x 1 cm) eingegossen. Darauf wurde eine Kunststoffabdeckung (8 cm x 1 cm x 0,2 cm) geschraubt, welche auf der einen Seite an den Block grenzte und auf der anderen Seite auf der Haut über dem N. tibialis zu liegen kam. In diese Abdeckung waren zwei kleine Löcher eingebohrt, welche mit gängigem Kontaktgel für EKG-Elektroden (Elektrodencreme für EKG, Fa. HELLIGE) gefüllt wurden und

den elektrischen Kontakt zwischen den Metallelektroden und der Haut herstellten. Um bei geringem Stromfluss eine möglichst hohe Stromdichte zu erreichen, wurden eine kleine Lochgröße gewählt (Durchmesser 1 mm). Außerdem wurde dadurch die Gefahr der Austrocknung des Elektrodengels vermindert, um für möglichst konstante Reizbedingungen zu sorgen. Aufgrund von Oxidationsprozessen an den Oberflächen der Silber/Silberchloridelektroden mussten die Elektrodenoberflächen nach jedem Versuch gereinigt und mit feinkörnigem Sandpapier abgeschliffen werden.

3.2.2 Reizdarbietung

Unconditioned stimulus, US (elektrische Reizung)

Zur Ermittlung des optimalen Reizorts wurden mit einer für den Probanden deutlich wahrnehmbaren Stromstärke mehrere Reizungen durchgeführt. Dabei wurde der Ort der Reizelektrode systematisch verändert. Für das Experiment wurde schließlich die Position gewählt, bei der der Proband bei konstanter Intensität subjektiv die größte Reizintensität verspürte. Die Fixierung der Reizelektrode erfolgte mit einem handelsüblichen Gelenkstützstrumpf (Zweizug-Sprunggelenkbandage, Fa. JUZO). Anschließend erfolgte die Ermittlung der sensiblen Reizschwelle T_s . Dieser Wert variierte stark zwischen den einzelnen Individuen (Tab.1.1).

Als unconditionierter Reiz US wurde eine Intensität bis zu ca. $10 \times T_s$ verwendet. Bei der Wahl der Reizstärke musste zwischen der individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten subjektiven Schmerzwahrnehmung der Probanden in Bezug auf den Reiz und der Gewährleistung einer ausreichenden Reizstärke über den Zeitraum des gesamten Versuchs abgewogen werden.

Als US wurde eine Folge von Einzelstimpulsen (0,25 ms Dauer, $f = 200$ Hz) mit einer Gesamtdauer von 100 ms durch die Reizelektrode über dem N. tibialis appliziert.

Als Impulsgenerator stand ein eigens dafür entwickeltes, batteriebetriebenes Reizstromgerät mit einer maximalen Stromstärke von 30 mA zur Verfügung. Der unconditionierte Reiz wurde von den Probanden als unangenehm bis schmerzhaft empfunden, wobei bei den verwendeten Stromintensitäten keine Verbrennungen oder bleibende Schäden zu befürchten

waren.

Bei allen Probanden erfolgte die Reizapplikation am rechten Bein, mit einer einzigen Ausnahme: bei dem Probanden CBL4 wurde aufgrund polyneuropathischer Veränderungen am rechten Bein die Reizung stattdessen am linken Bein durchgeführt.

Conditioning stimulus, CS (akustische Reizung)

Als konditionierender Reiz (conditioning stimulus, CS) wurde über einen Kopfhörer (SENNHEISER HD 420) ein von einem Sinusgenerator erzeugter Ton von 1000 Hz mit Schalldruckpegel 55 dB(A) auf das rechte Ohr eingespielt. Dieser begann 450 ms vor der Stromreizung, überschneidet sich mit dieser für die Dauer von 100 ms und koterminierte nach Vorgabe des Standard Delay Paradigmas (Gormezano and Kehoe, 1975) schließlich mit ihr. Die Neutralität des Reizes wurde zu Versuchsbeginn für jeden Probanden geprüft. Zur Maskierung etwaiger Umgebungsgerausche diente ein ebenfalls über die Kopfhörer bilateral dargebotenes, permanentes rosa Rauschen (45 dB(A)).

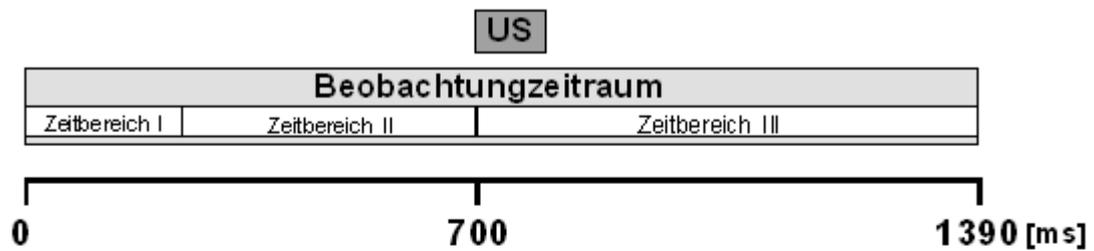
3.3 Datenaufnahme

Bei jeder elektrischen Reizapplikation erfolgte die Aufnahme biomechanischer und elektrophysiologischer Größen sowie räumlicher Koordinaten der stehenden Probanden über einen Beobachtungszeitraum von 1390 ms, wobei mit der Datenaufzeichnung stets 700 ms vor Verabreichung des Stromimpulses begonnen wurde.

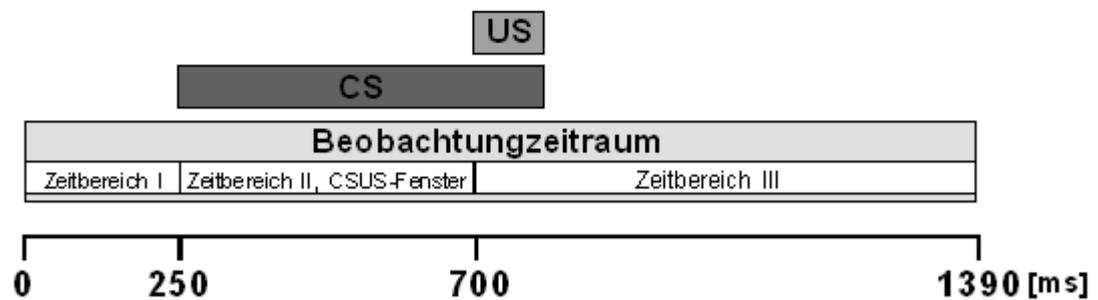
3.3.1 Zeitliches Protokoll

Es wurde unterschieden zwischen ungepaarten Reizdarbietungen (US-alone-Versuche), bei denen ausschließlich ein Stromreiz (US) *ohne* einer zusätzlichen Tondarbietung gesetzt wurde und gepaarten Reizdarbietungen (CSUS-Versuche), bei denen ein akustisches Signal (CS) 250 ms nach Aufnahmebeginn *und* der US (bei 700 ms) dargeboten wurden. Der US wurde über eine Zeitspanne von 100 ms verabreicht, der CS dauerte 550 ms und koterminierte mit dem US bei 800 ms. Reflexantworten, die durch den US ausgelöst wurden, wurden als

unkonditionierte Antworten (unconditioned response, UR) bezeichnet, Antworten im CSUS-Intervall (250 - 700 ms), hervorgerufen durch den CS, als konditionierte Antworten (conditioned response, CR).



Versuchsablauf unter US-alone-Bedingungen



Versuchsablauf bei Reizpaarung (CSUS-Bedingungen)

Für alle Probanden begann das Experiment mit der Applikation von 70 gepaarten Reizen, gefolgt von 50 US-alone Reizen. Ein komplettes Experiment bestand aus 120 Reizen bzw. Reizkombinationen. Bei allen gesunden Teilnehmern wurde in Abständen von 40 Reizen jeweils eine kurze Pause von 5 min, mit der Möglichkeit sich zu setzen, durchgeführt. Bei Kleinhirnpatienten wurden diese Pausen aufgrund größerer subjektiver körperlicher Anstrengung im Intervall von 30 Reizapplikationen ermöglicht. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Reizungen lag zwischen 15 s und 40 s und wurde durch einen Zufallsgenerator vorgegeben.

3.3.2 Elektrophysiologische Parameter

Auf elektrophysiologischer Ebene erfolgte die Datenerfassung mit Hilfe handelsüblicher EKG-Oberflächenelektroden (H 66 LG, Fa. ARBO). Diese griffen die EMG-Signale an den Muskelbäuchen des M. tibialis anterior, M. gastrocnemius, M. rectus femoris und M. biceps femoris beidseits ab. Ein EMG-Verstärker filterte und verstärkte die von diesen Oberflächenelektroden erhaltenen Signale (Verstärkungsfaktor 1000; Filterkennwerte: Bandpass $10 \text{ Hz} < f < 2 \text{ kHz}$). Nach anschließender Doppelweggleichrichtung und abermaliger Filterung und Verstärkung (Tiefpass: $f > 20 \text{ Hz}$, Verstärkungsfaktor 1 - 50), erfolgte die Digitalisierung über ein Mehrkanal-Aufnahmegerät (Microlink 1000). Ein handelsüblicher Rechner zeichnete die so erhaltenen Daten auf (Abtastrate des EMG-Signals: 1 kHz pro Kanal).

3.3.3 Biomechanische Parameter

Die in die Bodenplattform integrierten Drucksensoren erfassten die von den darauf stehenden Probanden erzeugten vertikalen Bodenkräfte für jedes Bein unabhängig. Diese wurden für jedes Bein jeweils über vier Kraftaufnehmer (Plattformsegmente links vorne, rechts vorne, links hinten und rechts hinten) aufgezeichnet. Dies ergab acht Aufnahmekanäle für Kräfte, aus denen die vertikale Gewichtskraft z für beide Beine getrennt, sowie die Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (Center of vertical Pressure, CVP) und dessen Verlauf über die Zeit errechnet wurde. Während des Versuchs wurde simultan der CVP auf einem Bildschirm in Augenhöhe des Probanden in Form eines leuchtenden Punktes auf einem Oszilloskop dargestellt. Aufgabe der Probanden war es, die Position des CVP nach Möglichkeit im Zentrum des ebenfalls auf dem Bildschirm angezeigten Koordinatenkreuzes zu halten, um für die Dauer des gesamten Experiments gleiche Ausgangsbedingungen hinsichtlich symmetrischer Beinbelastung und Muskelbeanspruchung bzw. -vordehnung zu gewährleisten.

3.3.4 Raumparameter

Die räumlichen Koordinaten des gereizten Beins im dreidimensionalen Raum wurden mit

einem Ultraschallsystem (CMSHS-8C-V10) der Firma ZEBRIS erfasst. Dieses arbeitete mit drei kleinen Mikrofonen (Markern), welche auf Höhe der Spina iliaca anterior, dem Knie und kurz oberhalb des Sprunggelenks mit selbstklebendem Film angebracht wurden und über Kabel mit der Aufnahmeeinheit verbunden waren. Vor den Probanden wurde eine Ultraschallquelle so aufgestellt, dass zwischen der Schallquelle und den Mikrofonen der Schalltransport uneingeschränkt möglich war und nicht durch Gegenstände (z.B. Kabel) beeinträchtigt wurde. Die Ultraschallkommunikation zwischen den Mikrofonen und der Schallquelle erfolgte mit der Häufigkeit von 50 mal pro Sekunde. Nach Erwerb eines Softwareupdates konnte die Aufnahmefrequenz und somit die zeitliche Auflösung der Bewegung von 50 Hz auf 100 Hz erhöht werden.

Aus den Schalllaufzeiten wurde die dreidimensionale Position der Sensoren und somit der Gliedmaße ermittelt. Aus den Positionskoordinaten können beliebige Winkel zwischen den Sensoren errechnet werden. Die quantitative Auswertung erfolgte jedoch lediglich für den Winkel zwischen Tibia und Femur mit Scheitel im Kniegelenk (Raumwinkel α).

Der Winkel β beschrieb die vertikale Projektion des Raumwinkels α auf die Horizontalebene (Abb. 15).

3.4 Versuchsaufbau

Zu Beginn eines jeden Experiments erfolgte die Erfassung persönlicher Daten der Probanden, das Vorlesen des Aufklärungsbogens (siehe Anhang 9.3) und die Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Die Teilnehmer wurden gebeten, eigens für sie bereitgehaltene kurze Sporthosen anzuziehen, die Schuhe abzulegen und lediglich dünne Socken zu tragen. Um die Messelektroden bei allen Probanden standardisiert anzubringen, wurde als Referenzlänge der Abstand zwischen Kniegelenksspalt und Malleolus medialis verwendet. An dieser Länge orientierten sich dann im Verhältnis die Positionen der Oberflächenelektroden für das EMG (siehe Anhang 9.1). Diese wurden zum Zwecke der Ableitung von EMG-Signalen auf die Muskelbäuche der Musculi tibiales anteriores (TA), Mm. gastrocnemici, caput laterales (GA), Mm. rectus femores (RF) und Mm. bicipites femores (BF) beidseits im festen Abstand von 30 mm paarweise aufgeklebt, nachdem die Hautoberfläche vorher mit Isopropylalkohol entfettet und rasiert worden war. Ein vorher befeuchtetes Erdungsband wurde zur Abschwächung von Reizartefakten zwischen Reizelektrode und Messelektroden an beiden

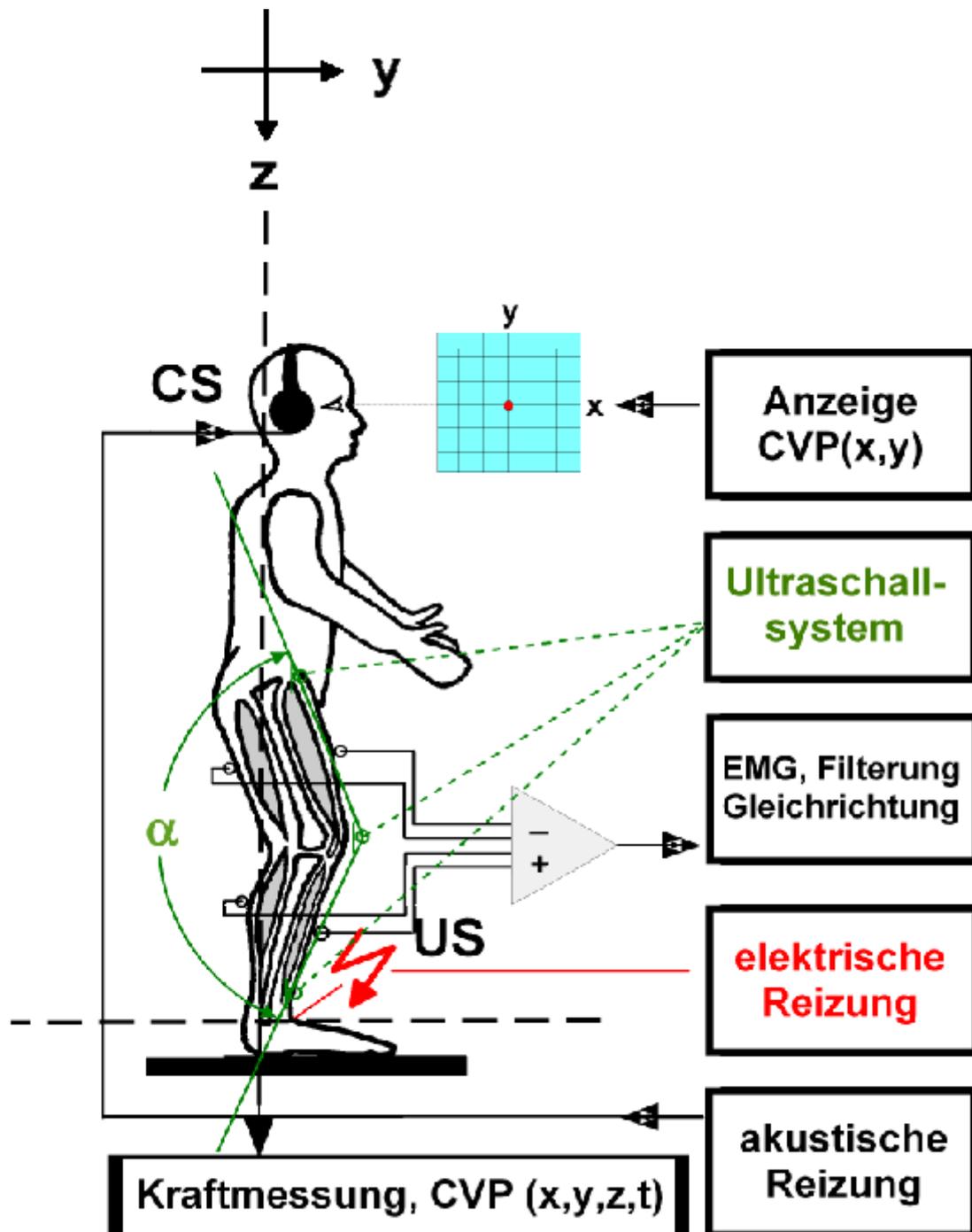


Abb. 1 Versuchsanordnung. Auslösung des Flexorreflexes durch elektrische Reizung (unkonditionierter Stimulus, US) des rechten N.tibialis über Oberflächenelektrode. Verabreichung des konditionierenden Reizes (CS) in Form eines akustischen Signals über Kopfhörer. Ermittlung der vertikalen Bodenkräfte (für jedes Bein getrennt) und der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) durch in die Bodenplattform integrierte Kraftmesser. Simultane Anzeige des CVP mittels Oszilloskop zur Einhaltung der korrekten Standposition. Erfassung der Muskelaktivität mittels EMG-Elektroden. Abtastung der Position der rechten Hüfte bzw. des Knies und des Sprunggelenks durch ein Ultraschallsystem und Berechnung des Hüft-Knie-Sprunggelenkwinkels α sowie dessen Projektion auf die Horizontalebene (β , nicht dargestellt).

Beinen angebracht (Abb.1). Anschließend erfolgte die Bestimmung der Beinigkeit. Dazu diente ein vom Versuchsleiter gegebener, unerwarteter Stoß an den Schultern der Probanden von hinten, der einen korrektiven Ausfallschritt verursachte. Dabei richtete sich die Beinigkeit nach dem den Ausfallschritt durchführenden Bein. Nachdem sich die Probanden auf die Plattform gestellt hatten, wurde die Reizelektrode justiert sowie Reizschwelle und Reizstärke ermittelt.

Danach erfolgte die Positionierung der Marker für das räumliche Ortungssystem ZEBRIS wie folgt: Marker 1 bis 3 wurden mit einem beidseits haftenden Klebefilm außen an der Kleidung auf Höhe der Spina iliaca anterior superior an der rechten Hüfte, auf der Haut des Patellazentrums am rechten Knie und an der ventralen Tibiaseite 5 cm über der gedachten Intermalleolarlinie befestigt. Zuletzt erfolgte der Anschluss der Vorverstärker an die bereits platzierten Messelektroden. Nach mehreren Testaufnahmen wurde der Verstärkungsfaktor festgelegt.

3.5 Datenanalyse

3.5.1 Reflexanalyse anhand elektrophysiologischer Parameter

Durch die über den einzelnen Muskelbäuchen gelegenen Oberflächenelektroden wurden die auf jede Reizgabe folgenden Muskelaktivitäten erfasst. Für jede Reizung entstand eine muskelspezifische Einzelmesskurve. Für jeden Probanden wurden aus der Summe sämtlicher Einzelmesskurven die muskelspezifischen Mittelwertskurven bzw. Standardabweichungen errechnet.

Die Zeit zwischen elektrischer Reizung und dem auf diese Weise erhaltenen Zeitpunkt des Beginns der unkonditionierten Antworten (UR) wurde als Latenz $t(\text{URon})$ definiert. Analog dazu erfolgte bei CSUS-Versuchen die Bestimmung der Latenz zwischen Ton und CR-Beginn $t(\text{CRon})$. Dabei eignete sich insbesondere der M. tibialis anterior zur quantitativen Erfassung der Latenz, da er keinem Ruhetonus unterlag, was eine Latenzbestimmung deutlich erschwerte hätte. Außerdem zeigte er bei allen Probanden auf beiden Beinen eine über die gesamte Dauer eines Experiments nahezu konstant reproduzierbare muskuläre Aktivität. Die quantitative Bestimmung der Latenz erfolgte anhand der Standardabweichung.

Als Grundlage der qualitativen Analyse wurden die einzelnen Reflexantworten für jeden

Probanden einzeln in Form eines Wasserfalldiagramms dargestellt (z.B. Abb. 2). Desweiteren erfolgte für jeden Probanden die Ermittlung der Mittelwertskurve und der Standardabweichung sowie der Gruppenmittelwertskurve aus den einzelnen Reflexantworten aller Probanden einer Gruppe (z.B. Abb. 6).

Zur quantitativen Analyse der Latenzen und der CR-Auftrittswahrscheinlichkeiten wurden die Ergebnisse der Kurvenauswertung mit Hilfe von Tabellenkalkulationsprogrammen (Microsoft Excel 2000) in Probanden- sowie Gruppenmittelwerte zusammengefasst und statistisch ausgewertet (Prism 3.0).

3.5.1.1 UR-Latenzen

Wie bereits beschrieben, wurde für jeden Probanden aus den jeweiligen Einzelkurven die Mittelwertskurve mit entsprechender Standardabweichung errechnet. An diesem Graphen konnten die Probandenmittelwerte für die Latenz der UR $t(\text{URon}, \text{CSUS})$ für gepaarte Reizgabe bzw. $t(\text{URon}, \text{US-al})$ für ungepaarte Reizgabe bestimmt werden. Aus diesen Probandenmittelwerten wiederum entstanden die Gruppenmittelwerte $t(\text{URon}, \text{CSUS})_{\text{CTR}}$ und $t(\text{URon}, \text{US-al})_{\text{CTR}}$, $t(\text{URon}, \text{CSUS})_{\text{CTRL}}$ und $t(\text{URon}, \text{US-al})_{\text{CTRL}}$ bzw. $t(\text{URon}, \text{CSUS})_{\text{CBL}}$ und $t(\text{URon}, \text{US-al})_{\text{CBL}}$.

Shahani und Young beobachteten, dass die UR in einer Vielzahl der Fälle zweigipflig ist und teilten diese in eine frühe Komponente F1 und eine späte Komponente F2 auf. Dabei wurden bereits für gesunde Probanden beträchtliche Variationen hinsichtlich der Latenz und ihrer Streubreite beschrieben (Shahani and Young, 1971; Meinck, Küster et al., 1985). In der vorliegenden Studie stand die Auswertung der Komponente F1 im Vordergrund.

3.5.1.2 CR-Latenzen

Analog zur Ermittlung der UR-Latenzen erfolgte die Bestimmung der Probandenmittelwerte $t(\text{CRon}, \text{CSUS})$ sowie der Gruppenmittelwerte.

3.5.1.3 CR-Auftrittswahrscheinlichkeit $p(\text{CR})$ der Mm. tibiales anteriores beidseits

Die quantitative Analyse der CR erfolgte nur, wenn ein Proband auf einem Bein eine mittlere

Auftrittswahrscheinlichkeit von $p(\text{CR}) = 5\%$ zeigte. Um die Anzahl der CR ermitteln zu können, erfolgte die Auswertung der Einzelmesskurven durch eine halbautomatisierte, eigens dafür erstellte Software. Dabei mußten CR folgenden Kriterien genügen: Der Kurvenanstieg in der Einzelmesskurve des M. tibialis anterior mußte mindestens 3 mV/s erreichen. Antworten wurden erst ab einer zeitlichen Verzögerung von mindestens 100 ms nach Auftreten des Tons als CR akzeptiert. Messkurven, bei denen Antworten bereits vor CS-Gabe auftraten, wurden als Spontanbewegung eingeordnet und verworfen.

Zur Erfassung der $p(\text{CR})$ wurden jeweils zehn Einzelantworten zu einem Versuchsblock zusammengefasst, sodass pro Proband 7 Blöcke vorlagen. Ausgehend vom Wahrscheinlichkeitsbegriff nach LaPlace, bei dem die Anzahl der beobachteten Ereignisse durch die Anzahl der möglichen Ereignisse geteilt werden, wurde für jeden dieser Blöcke probandenspezifisch der Quotient aus der Anzahl der CR und der Anzahl der Reizungen des jeweiligen Blocks gebildet. Dieser Quotient entspricht der Auftrittswahrscheinlichkeit $p(\text{CR})$ pro Block. Für die zeitliche Änderung der Auftrittswahrscheinlichkeit ergibt sich im Idealfall eine exponentielle Lernkurve.

3.5.2 Reflexanalyse anhand biomechanischer Parameter

Die in der Bodenplattform eingelassenen Kraftaufnehmer lieferten Daten, aus denen die Projektion des Körperschwerpunkts auf die horizontale Ebene (Center of vertical pressure, CVP) zu jedem Zeitpunkt des Versuchs ermittelt werden konnte. Trägt man alle Schwerpunktlagen einer einzelnen Reizung in einem Diagramm mit der Auslenkung in der Frontalebene als Abszisse und der Auslenkung in der Sagittalebene als Ordinate auf, so erhält man eine Vektorschleife. Diese kann letztlich als Summenmaß für alle Muskel- und Körperbewegungen, welche Einfluss auf die Lage des Körperschwerpunkts nehmen, gesehen werden.

Aus den Summen sämtlicher Vektorschleifen der Gruppenmitglieder wurde schließlich für jede Gruppe die Vektorschleife des Gruppenmittelwerts, jeweils getrennt für CSUS- und US-alone-Versuche, erstellt (Abb. 10 bis 13).

Um Aufschluss über die Dynamik der Körperschwerpunktveränderungen zu unterschiedlichen Phasen des Versuchs zu erhalten, wurde der Versuch in drei unterschiedliche Zeitbereiche untergliedert und jeweils analysiert: Zeitbereich I erstreckt sich von $0 - 249 \text{ ms}$ (Zeitbereich,

in dem noch kein Reiz appliziert wurde); Zeitbereich II von 250 - 699 ms (CSUS-Fenster); Zeitbereich III von 700 - 1390 ms (Zeitpunkt der elektrischen Reizung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums).

3.5.2.1 Vertikale Bodenkräfte

Die Signale der in die Bodenplattform integrierten acht Kraftaufnehmer wurden so miteinander verrechnet, dass für jedes Bein getrennt die Veränderung der darauf lastenden Gewichtskraft z für den gesamten Aufnahmezeitraum einer Reizantwort (1390 ms) ermittelt werden konnte. Aus den Einzelkurven wurde wiederum die Mittelwertskurve für jeden Probanden bzw. für jede Gruppe inklusive Standardabweichung gebildet. Da zum einen für die vorliegende Reflexanalyse nicht der Absolutwert der Kraft sondern die Kraftänderung im zeitlichen Verlauf relevant war und zum anderen die Graphen der Mittelwertskurven zwischen unterschiedlichen Probanden vergleichbar sein sollten, wurde wie folgt vorgegangen:

Zum einen wurde vor Versuchsbeginn die Gewichtskraft jedes Probanden durch die Bodenplattform ermittelt und anschließend die Kraftmesser manuell auf Null gestellt. Zur Feineinstellung wurde nachträglich für jede Einzelkurve eine Grundkraft-Korrektur durchgeführt. Dazu wurde zu jeder Einzelkurve individuell der Kraftwert z , der bis zum Zeitpunkt 200 ms, also vor Reizgabe, ausgeübt wurde, von der gesamten Einzelkurve subtrahiert. Im Zeitbereich 0 - 200 ms herrschte also immer die Kraft 0 N, gleich welche Bodenkraft z der Proband ausübte. Die Diagramme von Abb. 9 zeigen den Verlauf der Veränderung der Gewichtskraft z als jeweilige Gruppenmittelwertskurve für den gesamten Beobachtungszeitraum von 1390 ms. Um die Veränderungen der Verhältnisse zwischen gereiztem Bein und Standbein zu verdeutlichen, wurden jeweils die Kurve des ipsilateralen und kontralateralen Beins in einem Koordinatensystem gegenübergestellt.

3.5.2.2 Maximale Auslenkung des CVP in der frontalen (A_x) und sagittalen (A_y) Ebene und Quotient Q (A_x/A_y)

Die Auftragung des CVP erfolgte in einem Diagramm mit der Auslenkung nach "links - rechts" (Frontalebene) als Abszisse und der Auslenkung nach "vorne - hinten" (Sagittalebene) als Ordinate. Die quantitative Analyse erfolgte anhand der maximalen Auslenkung in der

Frontalebene (A_x), der maximalen Auslenkung in der Sagittalebene (A_y) und deren Quotient Q (A_x/A_y). Dabei bedeutet $Q(A_x/A_y) = 1$, dass die CVP-Auslenkung in der Frontalebene gleich der Auslenkung in der Sagittalebene ist, während bei Werten > 1 die Auslenkung in der Frontalebene überwiegt.

3.5.2.3 Trajektorienlänge $l(\text{traj})$

Der CVP-Verlauf während einer Reizung entsprach einer Vektorschleife, deren Auftragung gegen die Zeit den Trajektor lieferte. Mit Hilfe eines eigens zu diesem Zwecke entwickelten Softwareprogramms konnten die absoluten Längen der Trajektorien $l(\text{traj})$ bestimmt werden. Die Gruppenmittelwerte wurden aus den Pools der Einzelantworten sämtlicher Gruppenmitglieder errechnet. Dabei wurden von jedem Probanden 40 Einzelantworten in den Gruppenpool eingebracht, sowohl für gepaarte als auch für ungepaarte Reizdarbietungen. Von den pro Proband insgesamt 70 zur Verfügungstehenden CSUS-Reizantworten wurden jeweils nur die 40 letzten verwendet. Ausgehend von der Vorstellung, dass die Probanden während der ersten 40 reizgepaarten Versuche bereits konditionierte Antworten etablierten, erlaubte diese Vorgehensweise eine Gegenüberstellung der *Ergebnisse* plastischer Prozesse infolge der klassischen Konditionierung. Eine Beobachtung der *Etablierung* von CR war dadurch allerdings nicht möglich.

3.5.2.4 Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene $t(|v|, x)$ und in der Sagittalebene $t(|v|, y)$

Um Aussagen über zeitliche Veränderungen im CVP-Verlauf treffen zu können, wurden die Zeitpunkte für die betragsmäßig maximale Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene $t(|v|, x)$ und in der Sagittalebene $t(|v|, y)$ untersucht.

Anders als bei den bisherigen Parametern wurden anstatt der Mittelwerte die Lageparameter Median, das Quartil zu 25 %, Quartil 1 (Q_1), und das Quartil zu 75 %, Quartil 3 (Q_3) gebildet, die gegen die hier zahlreich vorliegenden Ausreißern robuster sind.

3.5.3 Reflexanalyse anhand von Raumparametern

Die Erfassung der Bewegung der Probanden erfolgte anhand des Raumwinkels α (Flexionswinkel am Kniegelenk des gereizten Beins) sowie dessen Projektion (in z-Richtung) auf die horizontale Ebene (Winkel β).

Als Latenz der Winkelbewegung $t(\text{Onset})$ wurde die Dauer zwischen Gabe des US und Eintritt der Winkeländerung bezeichnet. Für jeden Probanden wurde aus den probandenspezifischen einzelnen Messwertkurven die individuelle Probandenmittelwertskurve unter CSUS- bzw. unter US-alone-Bedingungen errechnet, anhand derer $t(\text{Onset})$ abgelesen wurde. Aus den Daten der Gruppenmitglieder erfolgte die Berechnung der jeweiligen Gruppenmittelwerte. Negative Werte für $t(\text{Onset})$ bedeuten, dass die Winkeländerung *vor* Gabe des US im Sinne von CR auftrat.

3.6 Statistische Methoden

Die Anwendung der Kruskal-Wallis-ANOVA-Analyse für nicht-parametrische Daten ermöglichte die gleichzeitige Testung mehrerer Gruppenmittelwerte gegeneinander auf statistisch signifikante Unterschiede hin. Ergaben sich bei dieser Testung keine Hinweise auf signifikante Unterschiede in der Datenstruktur der zu vergleichenden Gruppen, war keine weitere Testung erforderlich. Anderenfalls wurden die Gruppen in verschiedenen Kombinationen paarweise gegenübergestellt und unter Anwendung des Mann-Whitney-Test für nicht-parametrische Daten getestet.

4 Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es, Einfluss und Beteiligung des Kleinhirns an assoziativen Lernvorgängen näher zu beleuchten. Dies geschah anhand der Untersuchung der Klassischen Konditionierung des angeborenen Reflexmusters des Flexorreflexes, der durch elektrische Reizung ausgelöst wurde. Das angeborene Reflexmuster wurde als unkonditionierte Antwort (UR) bezeichnet, während Antworten, die nach CS-Gabe aber vor US-Gabe auftraten, konditionierte Antworten CR darstellten.

Die Experimente wurden in drei Gruppen durchgeführt: Anhand der Gruppe von 19 jungen und gesunden Probanden (JCTR) erfolgte die Etablierung der Methodik und der Abgleich mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe (CTRL). Diese Gruppe bestand aus 9 gesunden Probanden und orientierte sich bezüglich ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung an der CBL-Gruppe, welche wiederum aus 8 Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen bestand.

Die Applikation des elektrischen Reizes erfolgte bei aufrechtem Stand der Probanden. Dabei wurden insbesondere in den Gruppen JCTR und CTRL, aber in abgeschwächter Form auch in der CBL-Gruppe konditionierte Antworten sowohl anhand der Muskelaktivitäten als auch des CVP und des Knieflexionswinkels α sowie dessen Projektion β auf die Horizontalebene beobachtet.

4.1 Ergebnisse elektrophysiologischer Parameter

4.1.1 Sensible Reizschwelle und Reizstärke

Der Mittelwert für die sensible Reizschwelle lag in der JCTR-Gruppe bei $0,9 \pm 0,4$ mA, in der CTRL-Gruppe bei $0,6 \pm 0,2$ mA und bei $0,8 \pm 0,3$ mA in der CBL-Gruppe. Die mittlere verwendete Reizstärke betrug $7,4 \pm 1,9$ mA für JCTR, $6,4 \pm 2,3$ mA für CTRL und $8,9 \pm 2,9$ mA für CBL (Tab.1.1). In der Gruppe JCTR wurde der Gruppenmittelwert anhand von 17 der 19 Probanden ermittelt (JCTR1 und JCTR12 nicht enthalten).

Weder für die sensible Schwelle ($P = 0.1665$) noch für die Reizstärke ($P = 0.18259$) bestanden statistisch signifikante Unterschiede.

Gruppe JCTR				
Proband	S	Alter [a]	Ts [mA]	Reizstärke [mA]
JCTR1	m	25.4	1.3	n
JCTR2	m	25.4	1.1	4.5
JCTR3	m	27.3	0.7	8.0
JCTR4	w	24.7	0.8	9.5
JCTR5	w	24.8	0.7	5.0
JCTR6	w	25.3	0.4	7.2
JCTR7	w	24.7	0.7	3.7
JCTR8	w	24.3	0.8	8.5
JCTR9	w	25.6	0.7	9.8
JCTR10	w	27.1	1.1	4.7
JCTR11	m	24.5	0.9	7.0
JCTR12	m	24.3	0.8	n
JCTR13	w	27.0	0.9	7.6
JCTR14	m	26.1	0.7	9.8
JCTR15	m	25.1	0.8	8.5
JCTR16	m	25.8	0.7	7.7
JCTR17	w	24.1	0.9	6.0
JCTR18	m	25.6	2.4	8.5
JCTR19	m	27.0	1.0	9.2
JCTR		25.5 ± 1.0	0.9 ± 0.4	7.4 ± 1.9

Gruppe CTRL				
CTRL1	m	54.2	0.8	10.0
CTRL2	w	38.3	0.4	6.0
CTRL3	w	36.4	0.7	4.5
CTRL4	m	22.1	0.9	9.8
CTRL5	m	43.5	0.8	4.0
CTRL6	m	44.9	0.6	4.0
CTRL7	w	44.8	0.5	5.5
CTRL8	m	45.5	0.8	7.0
CTRL9	m	44.5	0.5	7.0
CTRL		41.6 ± 8.8	0.6 ± 0.2	6.4 ± 2.3

Gruppe CBL					Diagnose	Ataxiegrad	te [a]
CBL1	m	46.9	1.0	7.5	IDCA	33	7
CBL2	m	50.9	0.8	7.0	IDCA	17	18
CBL3	m	54.2	0.5	6.0	Verlaufsform	33	8
CBL4	w	43.0	0.6	12.5	ADCA + sPNP rechts	29	17
CBL5	m	46.3	0.7	9.0	ADCA	20	7
CBL6	w	37.7	1.2	13.2	FRDA	38	7
CBL7	m	21.5	1.2	10.5	EOCA	41	10
CBL8	w	36.4	0.5	5.5	IDCA	39	11
CBL		42.1 ± 10.3	0.8 ± 0.3	8.9 ± 2.9		31.3 ± 8.8	10.6 ± 4.5

Tab. 1.1 Probandenübersicht.

JCTR junge und gesunde Probanden. **CTRL** gesunde Kontrollgruppe. **CBL** Probanden mit Kleinhirnerkrankungen. **S** Geschlecht. **Ts** sensible Reizschwelle. **te** Erkrankungsdauer in Jahren. **Ataxiegrad** nach WFN (s. 9.4). **n** kein Wert vorliegend. **IDCA** Idiopathische cerebelläre Ataxie. **ADCA** Autosomal-dominante cerebelläre Ataxie. **sPNP** sensible Polyneuropathie. **FRDA** Friedreich - Ataxie. **EOCA** Early Onset cerebelläre Ataxie. **MSA** Multisystematrophie.

Proband	p(CR)i	p(CR)c	Posture	Kinetic	Speech	Occulo	Summe					
CBL1	0.03	0.03	11	19	3	0	33					
CBL2	0.00	0.00	6	8	2	1	17					
CBL3	0.01	0.12	14	15	3	1	33					
CBL4	0.36	0.15	10	19	0	0	29					
CBL5	0.00	0.16	12	4	0	4	20					
CBL6	0.33	0.28	10	23	3	2	38					
CBL7	0.00	0.00	11	24	3	3	41					
CBL8	0.00	0.01	12	22	2	3	39					
Mw. ± std	0.09 ± 0.16	0.09 ± 0.10	10.8 ± 2.3	16.8 ± 7.3	2.0 ± 1.3	1.8 ± 1.5	31.3 ± 8.8					
Korrelationskoeffizient Spearman r			-0.29	0.02	0.19	-0.11	0.12	-0.17	-0.70	-0.02	-0.04	-0.17
P-Wert			0.50	0.98	0.66	0.79	0.79	0.70	0.06	0.98	0.93	0.70

Tab. 1.2 Korrelation zwischen der CR-Auftrittswahrscheinlichkeit und den Teilbereichen der International Cooperative Ataxia Rating Scale (WFN) in der CBL-Gruppe.

p(CR)i CR-Auftrittswahrscheinlichkeit ipsilateral. **p(CR)c** CR-Auftrittswahrscheinlichkeit contralateral. **Posture** Teilbereich *Posture and Gait Disturbances* der Ataxia Rating Scale (s. Anhang 9.4). **Kinetic** Teilbereich *Kinetic Functions*. **Speech** Teilbereich *Speech Disorders*. **Occulo** Teilbereich *Oculomotor Disorders*. **Summe** *Total Ataxia Score*. Auftragung des Korrelationskoeffizienten r nach Spearman zwischen den Teilbereichen der Ataxia Rating Scale bzw. deren Summe und der $p(\text{CR})_i$ (jeweils linke Spalte vorletzte untere Zeile) und der $p(\text{CR})_c$ (jeweils rechte Spalte vorletzte untere Zeile).

4.1.2 Qualitative Ergebnisse der muskulären Aktivität

Exemplarisch für die JCTR-Gruppe werden die Muskelantworten des Probanden JCTR11 (Tab. 1.1) besprochen. Die Darstellung sämtlicher Muskelantworten des M. tibialis anterior rechts (ipsilateral) bzw. links (contralateral) in Form eines Wasserfalldiagramms (Abb. 2) zeigte, dass unter US-alone-Bedingungen die einzelnen Muskelantworten UR gleichförmig mit nahezu konstanter Latenz auftraten.

Bei der gepaarten Reizdarbietung hingegen konnten auf beiden Seiten zunehmend CR als Ergebnis eines Konditionierungsprozesses etabliert werden, d.h., der Aktivitätsbeginn bei Reizpaarung trat bereits vor der elektrischen Reizung ein. Mit zunehmender Dauer des Experiments nahm die Häufigkeit der CR-Antworten zu.

Die Mittelwertskurven des Probanden JCTR11 zeigten, wie sich die Etablierung konditionierter Antworten auf den Mittelwert der EMG-Signale auswirkte: Beide Mm. tibiales zeigten CR, ersichtlich insbesondere an der Zunahme der Standardabweichung im Zeitbereich zwischen akustischer und elektrischer Reizgabe (CSUS-Fenster). Auch die Kurve für den

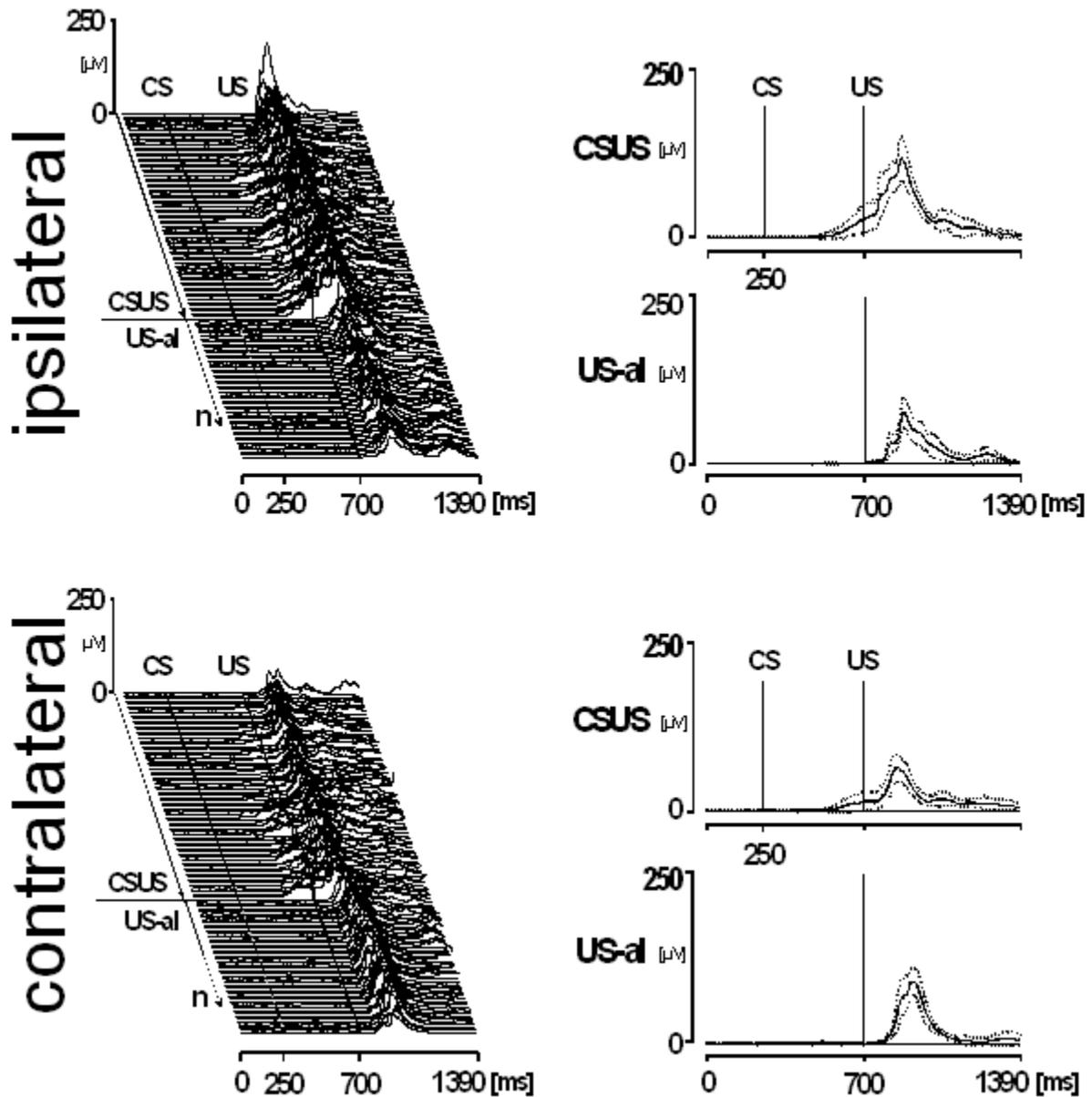


Abb. 2 Muskelantworten eines jungen, gesunden Probanden (JCTR 11, siehe Tab. 1.1). *Linke Spalte:* Aktivität des ipsilateralen Musculus tibialis anterior (oben) bzw. contralateral (unten) während eines Versuchs zur Klassischen Konditionierung des elektrisch ausgelösten Flexorreflexes. Beginn des konditionierenden Reizes (CS) bei 250 ms bzw. des unconditionierten Reizes (US) bei 700 ms (Markierung durch schräg vertikal verlaufende Linien). Zunächst Applikation von 70 gepaarten Reizen, gefolgt von 50 US-alone-Durchgängen. Auftragung der muskulären Antwort der ersten Reizung als jeweils oberste Einzelmesskurve. Auftragung der Kurven der folgenden Reizgaben fortlaufend nach unten. Bei US-alone-Reizungen Auftreten unconditionierter Antworten (UR) nach US-Gabe. Bei gepaarter Reizung Beobachtung von conditionierten Antworten (CR) entsprechend der Muskelaktivität im CSUS-Fenster. Im Verlauf der reizgepaarten Versuche Zunahme der CR-Häufigkeit. *Rechte Spalte:* Mittelung über die Muskelantworten des ipsilateralen Musculus tibialis anterior bei Reizpaarung (erste Abb. von oben) und unter US-alone Bedingungen (zweite Abb. von oben) bzw. entsprechend des contralateralen Muskels (dritte bzw. vierte Abb. von oben). Auftragung der Standardabweichungen mittels gepunkteter Linien. Auch in der Mittelung Nachweis von CR im CSUS-Fenster auf beiden Beinen.

Mittelwert wich von der Nulllinie ab, wenn auch in geringerem Ausmaß, gemessen an deren Verlauf nach dem US.

Bei Heranziehen sämtlicher abgeleiteter Muskelgruppen wurde in der JCTR-Gruppe ein Muster beobachtet, das charakterisiert war durch eine ausgeprägte Aktivität der kontralateralen Extensoren *M. tibialis anterior* und *M. rectus femoris* und lediglich geringer Aktivität der kontralateralen Flexorengruppe (*M. gastrocnemius* und *M. biceps femoris*) (Abb. 5.1, 5.2). Auf der ipsilateralen Seite hingegen imponierten ausgeprägte Antworten der Flexorengruppen (*M. biceps femoris* und insbesondere *M. gastrocnemius*) mit begleitender Koaktivierung der Extensoren, insbesondere distal (*M. tibialis anterior*). Dabei ist zu beachten, dass die Reizung des ipsilateralen Nervus tibialis prinzipiell eine Aktivierung des *M. tibialis*, unabhängig vom Flexorreflexmuster, mit sich bringt.

In der Gruppe JCTR konnte in allen erfaßten Muskelgruppen auf beiden Seiten die Etablierung konditionierter Antworten beobachtet werden, wie in der Abb. 5.1 anhand der Zunahme der Standardabweichung sowie der Abweichung der Kurve für den Mittelwert von der Nulllinie im CSUS-Fenster zu sehen ist.

Für die CTRL-Gruppe sollen exemplarisch die Messkurven des Probanden CTRL9 stehen (Abb. 3). Dabei unterschieden sich weder CTRL9 noch die gesamte CTRL-Gruppe (Abb. 6) prinzipiell von den Ergebnissen von JCTR11 bzw. der JCTR-Gruppe, sodass die bereits beschriebenen Beobachtungen auch für die CTRL-Gruppe gelten.

Bei dem Probanden CBL4 waren, ähnlich wie bei JCTR 11 und CTRL9, bei ungepaarter Reizgabe die muskulären Antworten gleichförmig, wenn auch weniger homogen als bei JCTR11 und CTRL9.

Bei gepaarter Reizgabe waren Muskelantworten auf beiden Seiten im CSUS-Zeitfenster vorzufinden. Allerdings traten diese seltener und weniger konstant auf als bei den gesunden Probanden. Dennoch wurde auch bei dem Probanden CBL4 eine Vergrößerung der Standardabweichung im CSUS-Fenster beobachtet (Abb. 4).

In der Mittelwertskurve für die CBL-Gruppe (Abb. 7) war eine diskrete Vergrößerung der Standardabweichung im CSUS-Fenster des *M. tibialis anterior* ipsilateral zu beobachten, auf der kontralateralen Seite jedoch nicht. In den anderen Muskelgruppen wurden keine Hinweise auf CR im Gruppenmittel gefunden.

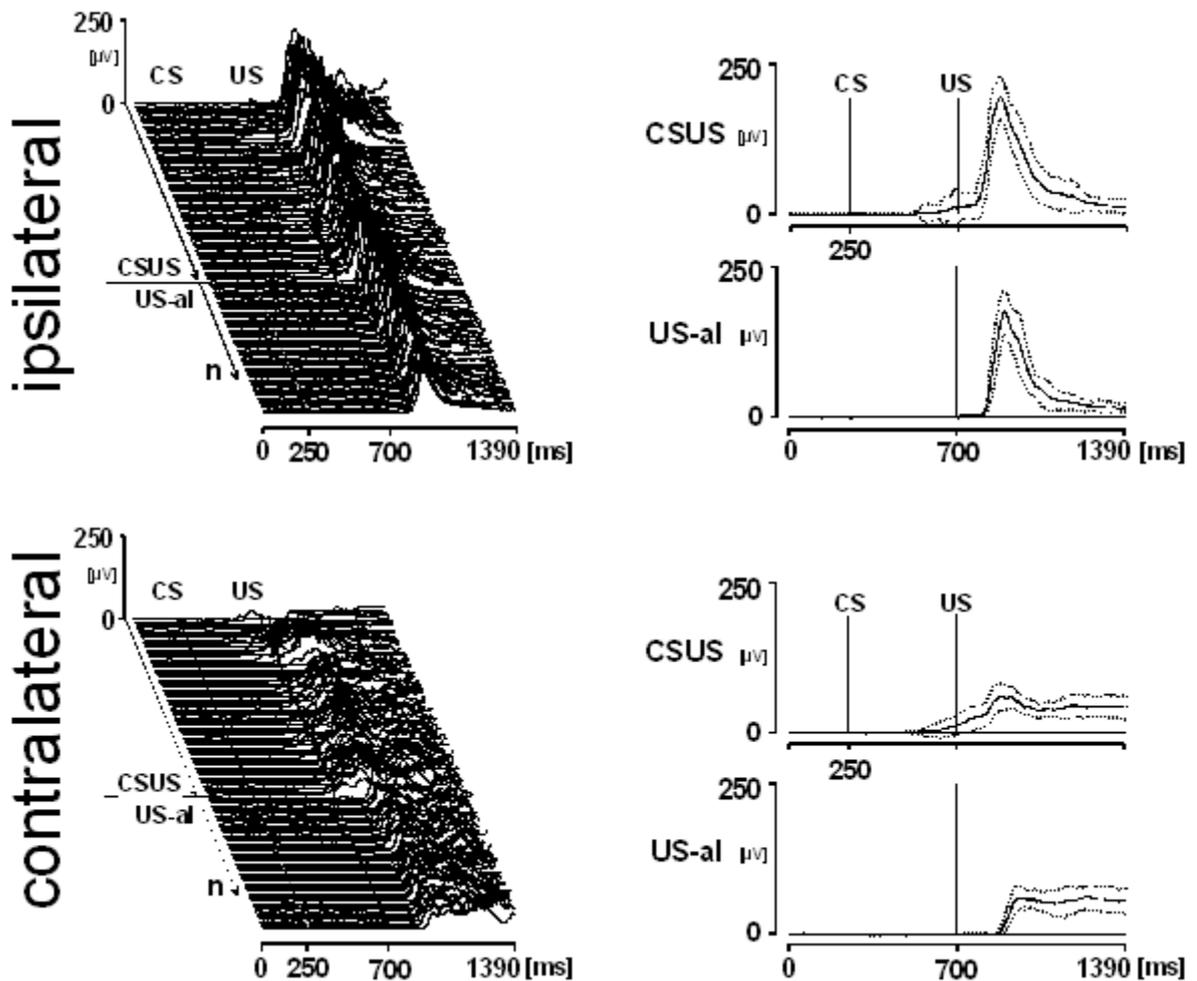


Abb. 3 Muskelantworten eines gesunden Probanden aus der Kontrollgruppe (CTRL9, siehe Tab. 1.1, Aufbau der Abbildung analog zu Abb. 2). *Linke Spalte:* Aktivität des ipsilateralen Musculus tibialis anterior (oben) bzw. contralateral (unten) während eines Versuchs zur Klassischen Konditionierung des elektrisch ausgelösten Flexorreflexes. Bei US-alone-Reizungen Auftreten unconditionierter Antworten (UR) nach US-Gabe. Bei gepaarter Reizung Beobachtung von konditionierten Antworten (CR) entsprechend der Muskelaktivität im CSUS-Fenster. Im Verlauf der reizgepaarten Versuche Zunahme der CR-Häufigkeit. *Rechte Spalte:* Auch in der Mittelung Nachweis von CR im CSUS-Fenster auf beiden Beinen.

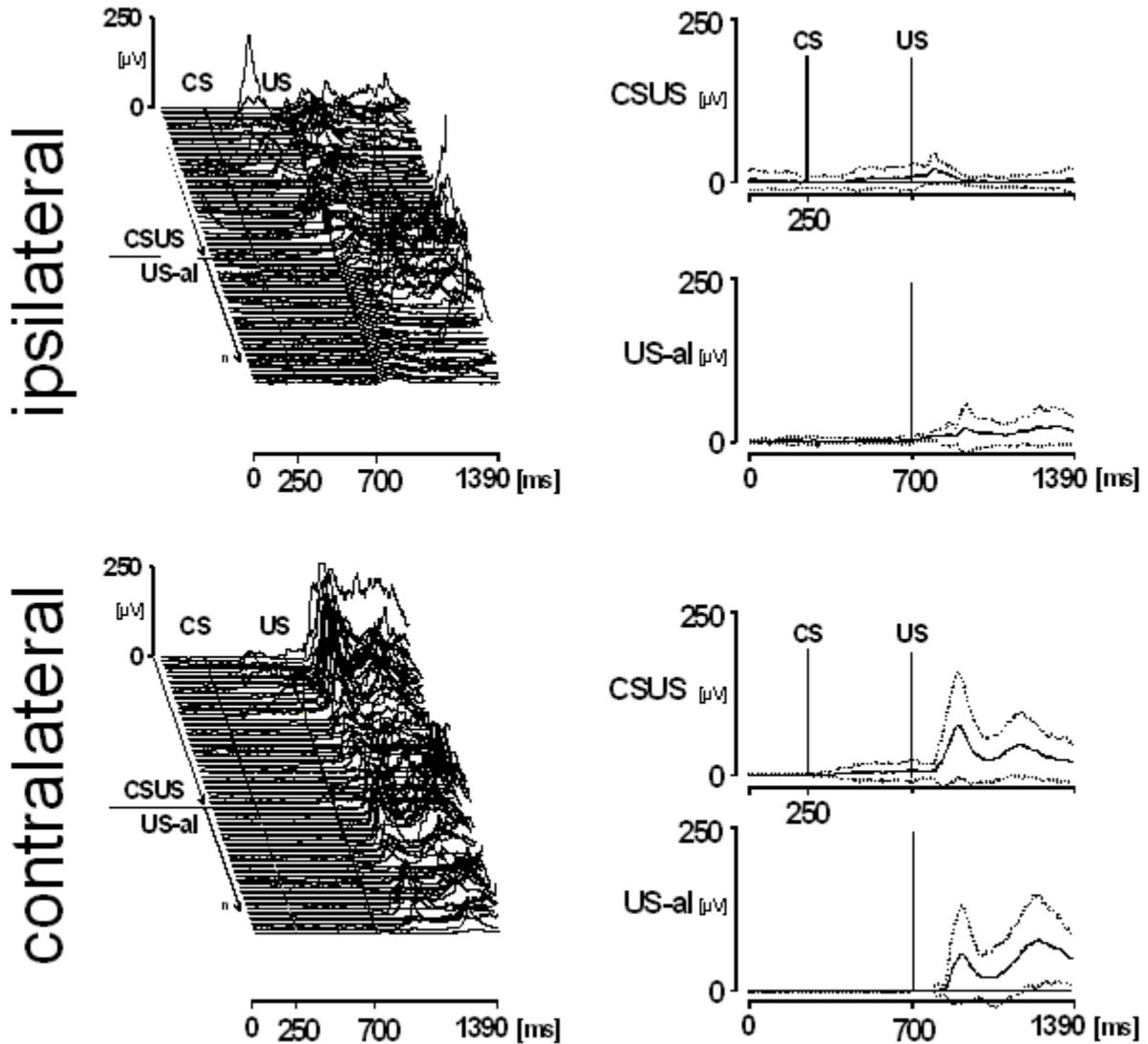


Abb. 4 Muskelantworten eines Probanden mit cerebellärer Läsion (CBL4, siehe Tab. 1.1, Aufbau der Abbildung analog zu Abb. 2). *Linke Spalte:* Aktivität des ipsilateralen Musculus tibialis anterior (oben) bzw. contralateral (unten) während eines Versuchs zur klassischen Konditionierung des elektrisch ausgelösten Flexorreflexes. Bei US-alone-Reizungen Auftreten unconditionierter Antworten (UR) nach US-Gabe. Bei gepaarter Reizung vereinzelt Beobachtung von konditionierten Antworten (CR) entsprechend der Muskelaktivität im CSUS-Fenster. Im Verlauf der reizgepaarten Versuche keine eindeutige Zunahme der CR-Häufigkeit. *Rechte Spalte:* Auch in der Mittelung Nachweis von CR im CSUS-Fenster auf beiden Beinen.

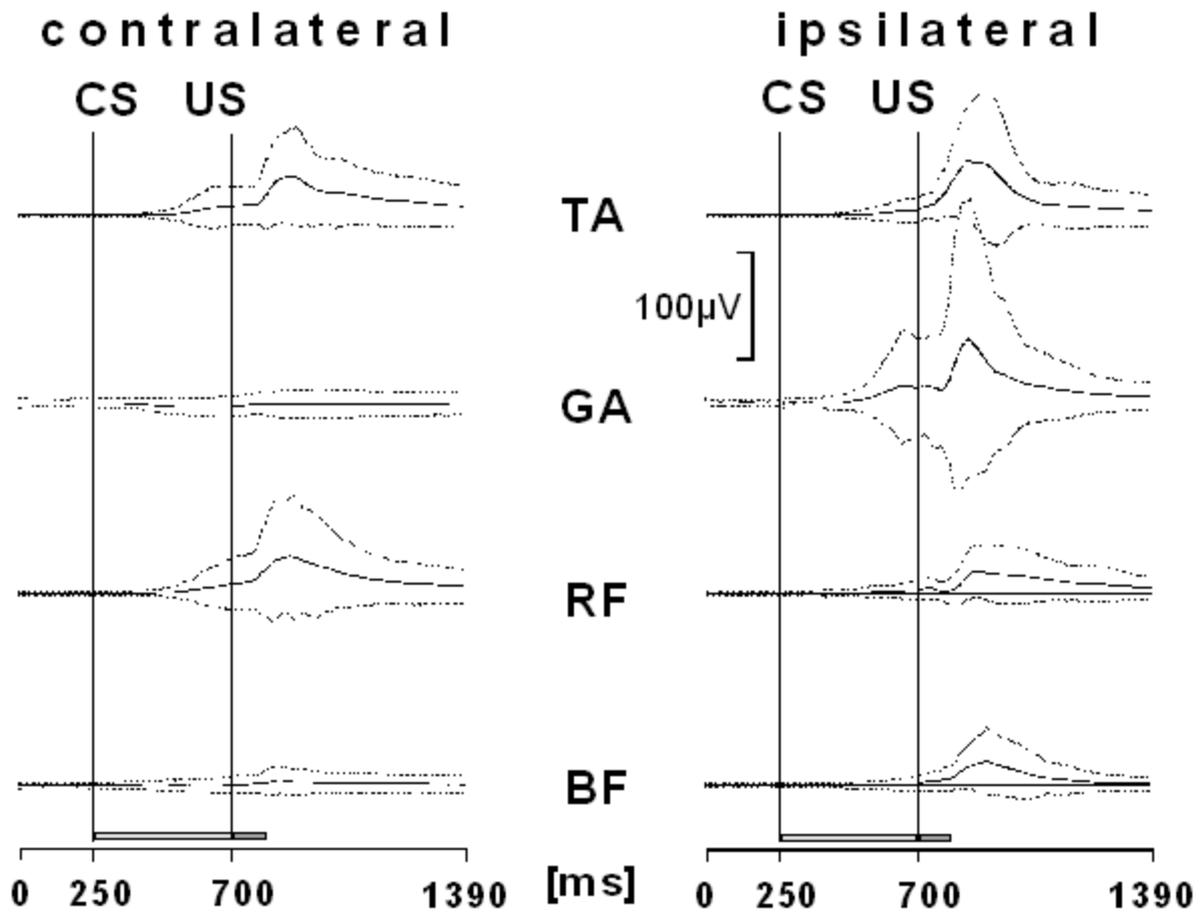


Abb. 5.1 Mittelung über die Flexorreflexantworten unterschiedlicher Muskelgruppen sämtlicher Probanden der JCTR-Gruppe unter CSUS-Bedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (gepunktete Linie) der Muskelaktivitäten des ipsilateralen und des contralateralen Musculus tibialis anterior (TA), Musculus gastrocnemius (GA), Musculus rectus femoris (RF) und des Musculus biceps femoris (BF) während gepaarter Reizgabe bei der klassischen Konditionierung. Der Beginn des konditionierenden Stimulus (akustische Reizung, CS) bei 250 ms und der des unconditionierten Stimulus (elektrische Reizung am ipsilateralen Bein, US) ist jeweils durch eine vertikale Linie markiert, die Dauer des CS (450 ms) und des US (100 ms) wird unten durch einen hellgrauen bzw. dunkelgrauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt. Muskelaktivität im CSUS-Fenster entspricht konditionierten Antworten.

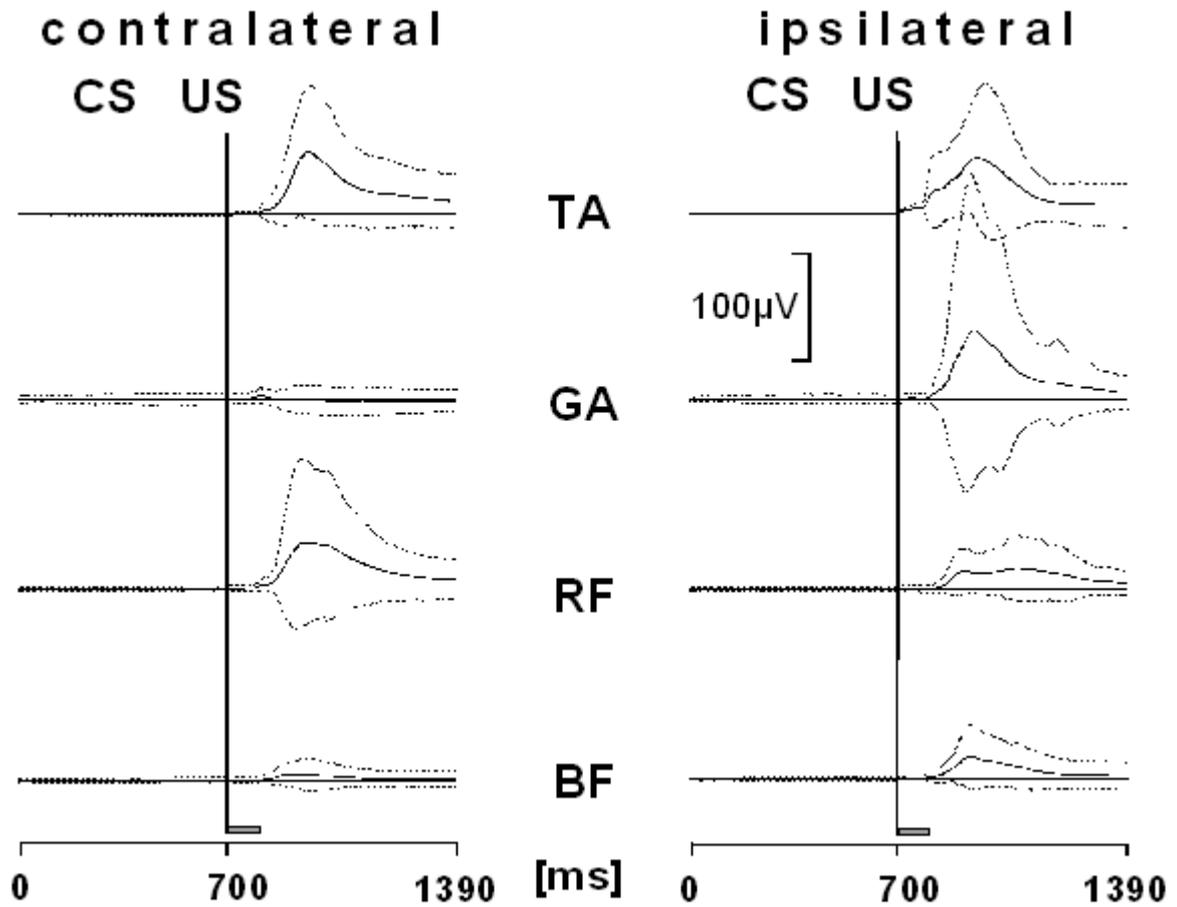


Abb. 5.2 Mittelung über die Flexorreflexantworten unterschiedlicher Muskelgruppen sämtlicher Probanden der JCTR-Gruppe unter US-alone-Bedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (gepunktete Linie) der Muskelaktivitäten des ipsilateralen und des kontralateralen Musculus tibialis anterior (TA), Musculus gastrocnemius (GA), Musculus rectus femoris (RF) und des Musculus biceps femoris (BF) während elektrischer Reizung. Der Beginn des unconditionierten Stimulus (elektrische Reizung am ipsilateralen Bein, US) ist durch eine vertikale Linie markiert, die Dauer des US (100 ms) wird unten durch einen grauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt.

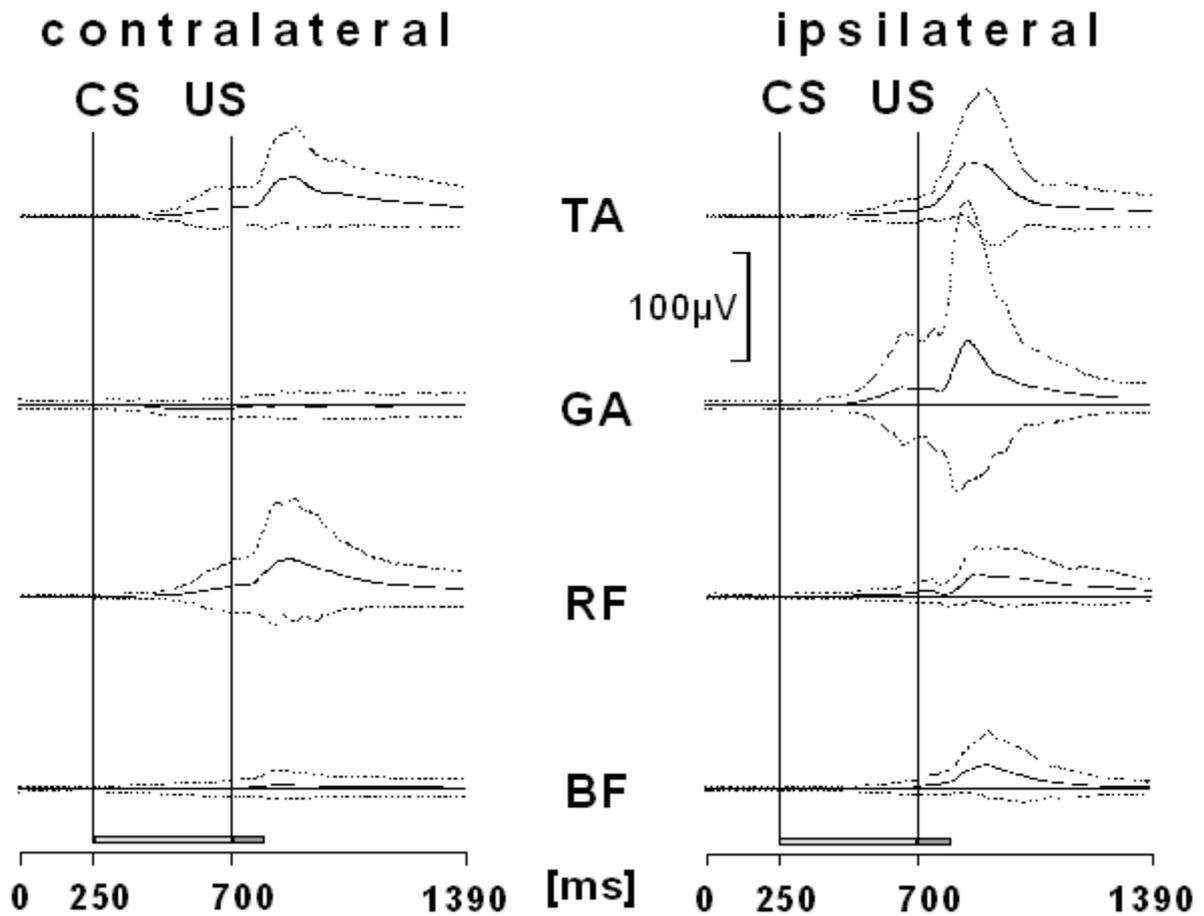


Abb. 6 Mittelung über die Flexorreflexantworten unterschiedlicher Muskelgruppen sämtlicher Probanden der CTRL-Gruppe unter CSUS-Bedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (gepunktete Linie) der Muskelaktivitäten des ipsilateralen und des contralateralen Musculus tibialis anterior (TA), Musculus gastrocnemius (GA), Musculus rectus femoris (RF) und des Musculus biceps femoris (BF) während gepaarter Reizgabe bei der klassischen Konditionierung. Der Aufbau der Abbildung entspricht dem von Abb. 5.1. Der Beginn des konditionierenden Stimulus (akustische Reizung, CS) bei 250 ms und der des unconditionierten Stimulus (elektrische Reizung am ipsilateralen Bein, US) ist jeweils durch eine vertikale Linie markiert, die Dauer des CS (450 ms) und des US (100 ms) wird unten durch einen hellgrauen bzw. dunkelgrauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt. Muskelaktivität im CSUS-Fenster entspricht konditionierten Antworten.

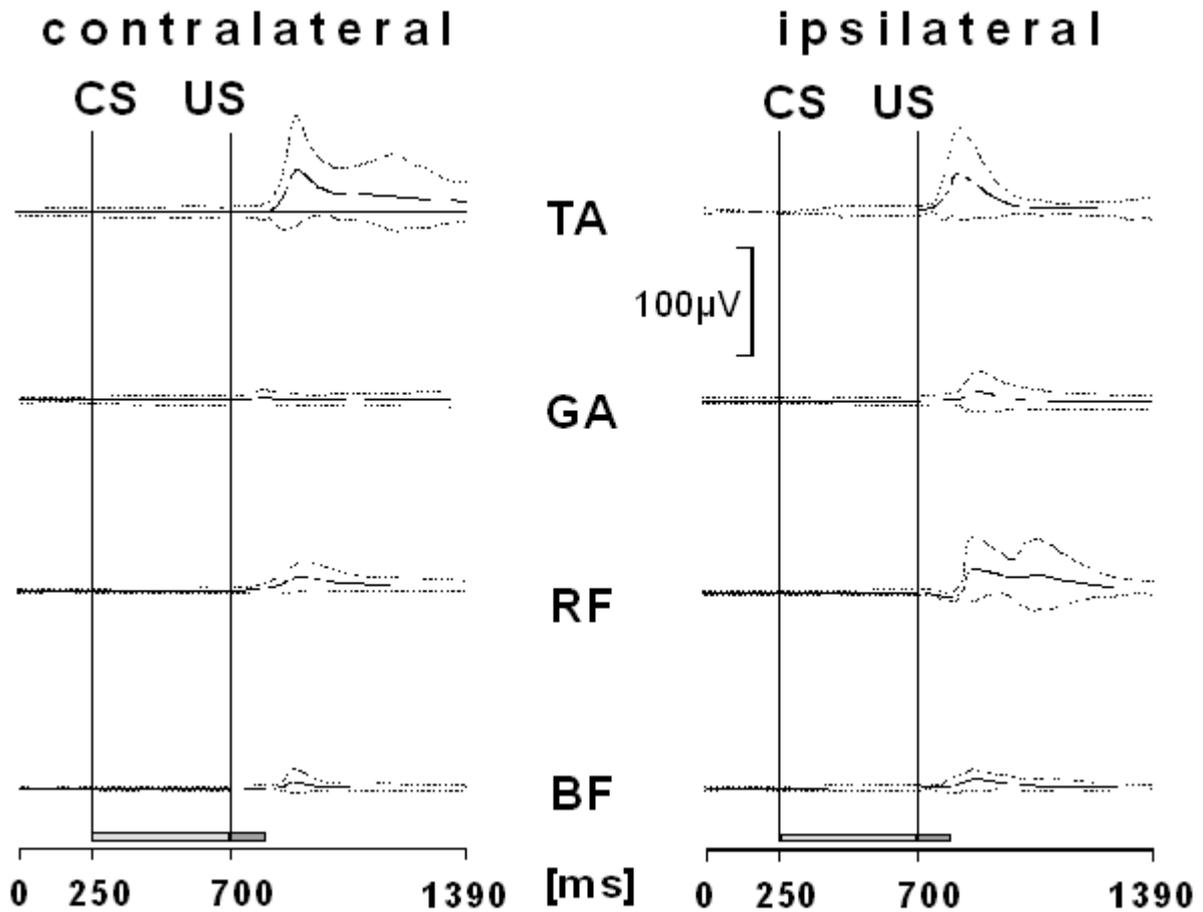


Abb. 7 Mittelung über die Flexorreflexantworten unterschiedlicher Muskelgruppen sämtlicher Probanden der CBL-Gruppe unter CSUS-Bedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (gepunktete Linie) der Muskelaktivitäten des ipsilateralen und des kontralateralen Musculus tibialis anterior (TA), Musculus gastrocnemius (GA), Musculus rectus femoris (RF) und des Musculus biceps femoris (BF) während gepaarter Reizgabe bei der klassischen Konditionierung. Der Aufbau der Abbildung entspricht dem von Abb. 5.1. Der Beginn des konditionierenden Stimulus (akustische Reizung, CS) bei 250 ms und der des unconditionierten Stimulus (elektrische Reizung am ipsilateralen Bein, US) ist jeweils durch eine vertikale Linie markiert, die Dauer des CS (450 ms) und des US (100 ms) wird unten durch einen hellgrauen bzw. dunkelgrauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt. Muskelaktivität im CSUS-Fenster entspricht konditionierten Antworten.

Anders aber als in den Gruppen CTRL und JCTR überwog in der CBL-Gruppe die muskuläre Aktivität der Extensoren sowohl contralateral als auch ipsilateral. Insbesondere konnte die bei den gesunden Probanden beobachtete ausgeprägte Aktivität der distalen Flexoren hier nur in abgeschwächter Form vorgefunden werden.

4.1.3 Latenzen der unkonditionierten Antworten UR der beiden Mm. tibiales anteriores

Da für die Beobachtung der Konditionierbarkeit des Flexorreflexes der M. tibialis anterior am aussagekräftigsten ist, soll die quantitative Erfassung im Folgenden auf diesen Muskel beschränkt bleiben.

In der JCTR-Gruppe betrug unter US-alone Bedingungen die mittlere Latenz für UR des ipsilateralen Beins $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{JCTR}} = 87 \pm 20$ ms und war signifikant kleiner ($P = 0.0001$) als auf dem contralateralen Bein mit $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{JCTR}} = 119 \pm 28$ ms (Tab. 2.1). Dieses zeitliche Muster blieb auch unter CSUS-Bedingungen bestehen mit $t(\text{URon, CSUS, i})_{\text{JCTR}} = 70 \pm 16$ ms ipsilateral und $t(\text{URon, CSUS, c})_{\text{JCTR}} = 90 \pm 15$ ms contralateral ($P = 0.0003$).

Neben dieser Beobachtung, dass unabhängig von der Reizpaarung die Muskelantworten am gereizten Bein stets früher erfolgten als am Ungereizten, galt für beide Beine, dass die Latenz der UR infolge der Reizpaarung abnahmen ($P = 0.0113$ ipsilateral bzw. $P = 0.0024$ contralateral).

Diese Beobachtungen galten in gleicher Form für die CTRL-Gruppe (Tab. 2.2): Hier war die Latenz ipsilateral mit $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{CTRL}} = 95 \pm 20$ ms signifikant kleiner ($P = 0.0252$) als contralateral $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{CTRL}} = 130 \pm 37$ ms bzw. unter CSUS-Bedingungen mit $t(\text{URon, CSUS, i})_{\text{CTRL}} = 88 \pm 25$ ms ipsilateral und $t(\text{URon, CSUS, c})_{\text{CTRL}} = 108 \pm 19$ ms contralateral ($P = 0.0252$).

Bei gepaarter Reizgabe war die Latenz der UR sowohl ipsilateral als auch contralateral im Vergleich zur ungepaarten Reizgabe kürzer, wobei der Unterschied auf beiden Seiten nicht signifikant war ($P = 0.2447$ ipsilateral und $P = 0.1112$ contralateral).

In der CBL-Gruppe (Tab. 2.2) betrug die Latenz der UR unter US-alone-Bedingungen ipsilateral $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{CBL}} = 110 \pm 61$ ms und contralateral $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{CBL}} = 116 \pm 30$ ms ($P = 0.1830$) bzw. unter CSUS-Bedingungen $t(\text{URon, CSUS, i})_{\text{CBL}} = 78 \pm 34$ ms ipsilateral und $t(\text{URon, CSUS, c})_{\text{CBL}} = 103 \pm 34$ ms contralateral ($P = 0.0524$). Beide

Gruppe						
JCTR	ipsilateral			contralateral		
Proband	p(CR)	t(CROn) [ms]	t(UROn) [ms]	p(CR)	t(CROn) [ms]	t(UROn) [ms]
	CSUS			CSUS		
JCTR1	0.18	373	82	0.00		119
JCTR2	0.44	274	78	0.75	195	82
JCTR3	0.00		65	0.03		109
JCTR4	0.05	337	93	0.03		92
JCTR5	0.39	165	58	0.11	154	95
JCTR6	0.07	321	53	0.52	130	105
JCTR7	0.13	289	103	0.00		108
JCTR8	0.01		68	0.50	258	86
JCTR9	0.00		81	0.01		85
JCTR10	0.01		82	0.14	349	88
JCTR11	0.74	208	51	0.33	189	60
JCTR12	0.79	232	*	0.78	197	*
JCTR13	0.51	283	58	0.03		90
JCTR14	0.07	355	59	0.38	270	60
JCTR15	0.09	*	53	0.23	160	76
JCTR16	0.03		58	0.10	134	94
JCTR17	0.00		80	0.30	375	83
JCTR18	0.14	254	41	0.30	167	86
JCTR19	0.17	315	88	0.06	313	94
Mittelw.	0.20	284	70	0.24	222	90
std	0.25	62	16	0.25	82	15
	US-alone			US-alone		
JCTR1			137			139
JCTR2			88			101
JCTR3			80			149
JCTR4			98			98
JCTR5			79			123
JCTR6			78			154
JCTR7			144			145
JCTR8			73			152
JCTR9			76			86
JCTR10			86			127
JCTR11			68			82
JCTR12			78			146
JCTR13			79			137
JCTR14			86			146
JCTR15			84			82
JCTR16			75			84
JCTR17			82			85
JCTR18			66			133
JCTR19			92			97
Mittelw.			87			119
std			20			28

Tab. 2.1 Latenzen der Muskelaktivitäten der beiden Mm. tibiales anteriores bei konditionierten Antworten t(CROn) und unkonditionierten Antworten t(UROn) sowie Auftrittswahrscheinlichkeit konditionierter Antworten p(CR) der Gruppe JCTR. * aus technischen Gründen keine Messung möglich.

Gruppe						
CTRL	ipsilateral			contralateral		
	p(CR)	t(CROn)	t(UROn)	p(CR)	t(CROn)	t(UROn)
Proband	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]
	CSUS			CSUS		
CTRL2	0.14	279	97	0.08	292	115
CTRL3	0.06	312	94	0.77	196	95
CTRL4	0.00		132	0.00		140
CTRL5	0.18	370	89	0.20	379	122
CTRL6	0.00		114	0.06	154	100
CTRL7	0.14	235	50	0.58	219	111
CTRL8	0.03		79	0.00		71
CTRL9	0.23	274	68	0.45	224	102
Mittelw.	0.13	283	88	0.27	235	108
std	0.13	52	25	0.28	77	19
	US-alone			US-alone		
CTRL1			65			111
CTRL2			115			169
CTRL3			88			89
CTRL4			134			158
CTRL5			97			151
CTRL6			83			68
CTRL7			86			169
CTRL8			94			108
CTRL9			95			150
Mittelw.			95			130
std			20			37

Gruppe						
CBL	ipsilateral			contralateral		
	p(CR)	t(CROn)	t(UROn)	p(CR)	t(CROn)	t(UROn)
Proband	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]
	CSUS			CSUS		
CBL2	0.00		68	0.00		146
CBL3	0.01		82	0.12	338	119
CBL4	0.36	259	59	0.15	218	91
CBL5	0.00		155	0.16	203	100
CBL6	0.33	166	48	0.28	288	62
CBL7	0.00		68	0.00		152
CBL8	0.00		88	0.01		89
Mittelw. ¹	0.18			0.18		
std ¹	0.20			0.07		
Mittelw.	0.09	213	78	0.09	262	103
std	0.16	66	34	0.10	63	34
	US-alone			US-alone		
CBL1			73			116
CBL2			68			75
CBL3			88			114
CBL4			86			93
CBL5			207			151
CBL6			57			*
CBL7			*			*
CBL8			188			149
Mittelw.			110			116
std			61			30

Tab. 2.2 Latenzen der Muskelaktivitäten der beiden Mm. tibiales anteriores bei konditionierten Antworten t(CROn) und unkonditionierten Antworten t(UROn) sowie Auftretswahrscheinlichkeit konditionierter Antworten p(CR) der Gruppen CTRL und CBL. * aus technischen Gründen keine Messung möglich ¹ Ermittlung der mittleren p(CR) aller Probanden aus CBL, bei denen p(CR) ≥ 0,05 (CBL3, CBL4, CBL5, CBL6).

Unterschiede waren nicht signifikant, wobei die Differenz unter CSUS-Bedingungen nur knapp das statistische Kriterium verfehlte.

Wie in den beiden anderen Gruppen verkürzte sich die Latenz für UR bei Reizpaarung auf beiden Beinen, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war ($P = 0.1159$ ipsilateral, $P = 0.2454$ contralateral).

Bei der statistischen Auswertung der UR-Latenzen des ipsilateralen M. tibialis anterior während US-alone Bedingungen konnten keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden ($P = 0.2902$), ebenso bei der Auswertung für das contralaterale Bein ($P = 0.4353$).

4.1.4 Latenzen der konditionierten Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores

Die quantitative Analyse der CR erfolgte nur, wenn ein Proband auf einem Bein eine Auftrittswahrscheinlichkeit von 5 % zeigte. Anders als bei den UR waren die Werte für die Latenz der CR in der JCTR-Gruppe am contralateralen Bein mit $t(\text{CRon, CSUS, c})_{\text{JCTR}} = 222 \pm 82$ ms **kürzer** ($P = 0.0236$) als die des ipsilateralen Beins mit $t(\text{CRon, CSUS, i})_{\text{JCTR}} = 284 \pm 62$ ms (Tab. 2.1).

Ebenso in der CTRL-Gruppe (Tab. 2.2), wo die Latenz für die CR auf dem contralateralen Bein mit $t(\text{CRon, CSUS, c})_{\text{CTRL}} = 235 \pm 77$ ms kürzer war als ipsilateral $t(\text{CRon, CSUS, i})_{\text{CTRL}} = 283 \pm 52$ ms). Allerdings war mit $P = 0.0688$ der Unterschied nicht signifikant.

Der Wert für $t(\text{CRon, CSUS, i})_{\text{CBL}}$ (Tab. 2.2) betrug am ipsilateralen Bein 213 ± 66 ms und war damit, im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen, kleiner als der des contralateralen Beins mit $t(\text{CRon, CSUS, c})_{\text{CBL}} = 262 \pm 63$ ms ($P = 0.2667$).

Die statistische Auswertung der CR-Latenzen des ipsilateralen M. tibialis anterior zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($P = 0.3690$), ebensowenig auf der contralateralen Seite ($P = 0.4476$).

4.1.5 Auftrittswahrscheinlichkeit konditionierter Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores

In der JCTR-Gruppe (Tab. 2.1) entwickelten 13 von 19 Probanden CR mit einer Auftrittswahrscheinlichkeit von 5 % am ipsilateralen bzw. contralateralen Bein

(ausgewogenes Verhältnis zwischen der Anzahl der Probanden mit $p(\text{CR}) = 5\%$ ipsilateral versus contralateral). In der CTRL-Gruppe (Tab. 2.2) lag die Zahl der Probanden mit $\text{CR} = 5\%$ bei 6 von 9 ipsilateral und 7 von 9 contralateral (Verhältnis ipsilateral zu contralateral 6:7) bzw. in der CBL-Gruppe bei 2 von 8 ipsilateral und 4 von 8 contralateral. Damit divergierte in dieser Gruppe das Verhältnis der Probanden mit 4:2 noch mehr zugunsten der contralateralen Seite.

Beim Vergleich der Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Gruppe, CR zu etablieren, galt für JCTR ipsilateral $p(\text{CR}, i)_{\text{JCTR}} = 20 \pm 25\%$ und war geringer als contralateral mit $p(\text{CR}, c)_{\text{JCTR}} = 24 \pm 25\%$. Der gleiche Trend, allerdings in deutlicherer Ausprägung, zeichnete sich für die CTRL-Gruppe ab. Dort betrug $p(\text{CR}, i)_{\text{CTRL}} = 13 \pm 13\%$ gegenüber $p(\text{CR}, c)_{\text{CTRL}} = 27 \pm 28\%$. Die CR-Wahrscheinlichkeit für das ipsilaterale Bein lag damit unter dem entsprechenden Wert der JCTR-Gruppe, wohingegen am contralateralen Bein größere Werte für $p(\text{CR})$ erzielt wurden.

In der Gruppe CBL waren die Werte für die Wahrscheinlichkeit $p(\text{CR})$ für beide Beine annähernd gleichgroß und unterschieden sich im Wesentlichen lediglich in ihrer Standardabweichung ($p(\text{CR}, i)_{\text{CBL}} = 9 \pm 16\%$ bzw. $p(\text{CR}, c)_{\text{CBL}} = 9 \pm 10\%$). Insgesamt lag der Zahlenwert auf einem deutlich niedrigeren Niveau als in den Gruppen JCTR und CTRL.

Für eine Untergruppe von CBL, bestehend aus denjenigen Probanden, die auf einem oder beiden Beinen konditionierte Antworten mit einer Häufigkeit 5% zeigten, wurde eine mittlere Konditionierungswahrscheinlichkeit von $p^*(\text{CR}, i)_{\text{CBL}} = 18 \pm 20\%$ bzw. $p^*(\text{CR}, c)_{\text{CBL}} = 18 \pm 7\%$ berechnet.

Der nicht-parametrische ANOVA-Test nach Kruskal-Wallis ergab für den Vergleich sämtlicher mittleren $p(\text{CR})$ sowohl ipsi- als auch contralateral zwischen den Gruppen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied ($P = 0.2518$) zwischen den Mittelwerten existiert. In der Gegenüberstellung zwischen der ipsilateralen bzw. contralateralen CR-Auftrittswahrscheinlichkeit der CBL-Gruppe und dem Ataxiegrad wurde weder für die Gesamtsumme noch für einzelne Teilbereiche der International Cooperative Ataxia Rating Scale (WFN) eine signifikante Korrelation zwischen Ataxie und CR-Inzidenz berechnet (Tab.1.2).

Um den zeitlichen Verlauf des assoziativen Lernens graphisch darzustellen, wurde jeweils für einen Block von 10 aufeinanderfolgenden Durchgängen die $p(\text{CR})$ ermittelt und aufgetragen (Abb. 8). Idealerweise beschreibt der Graph eine Exponentialfunktion erster Ordnung. In den

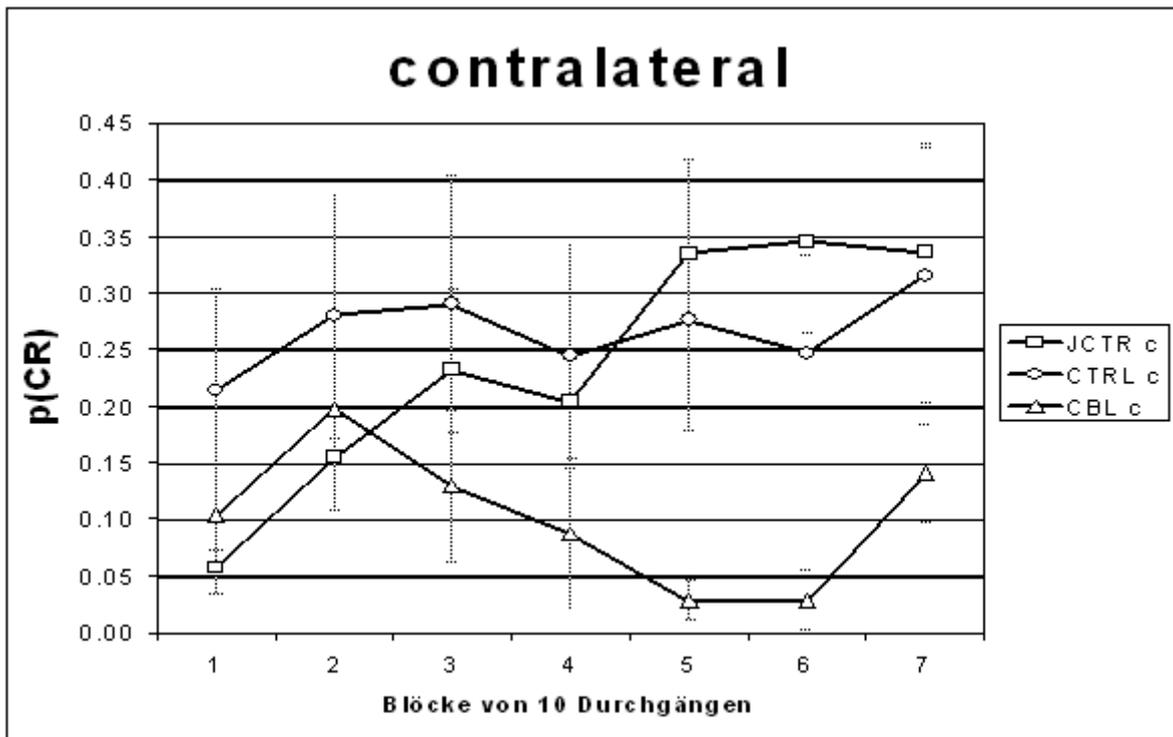
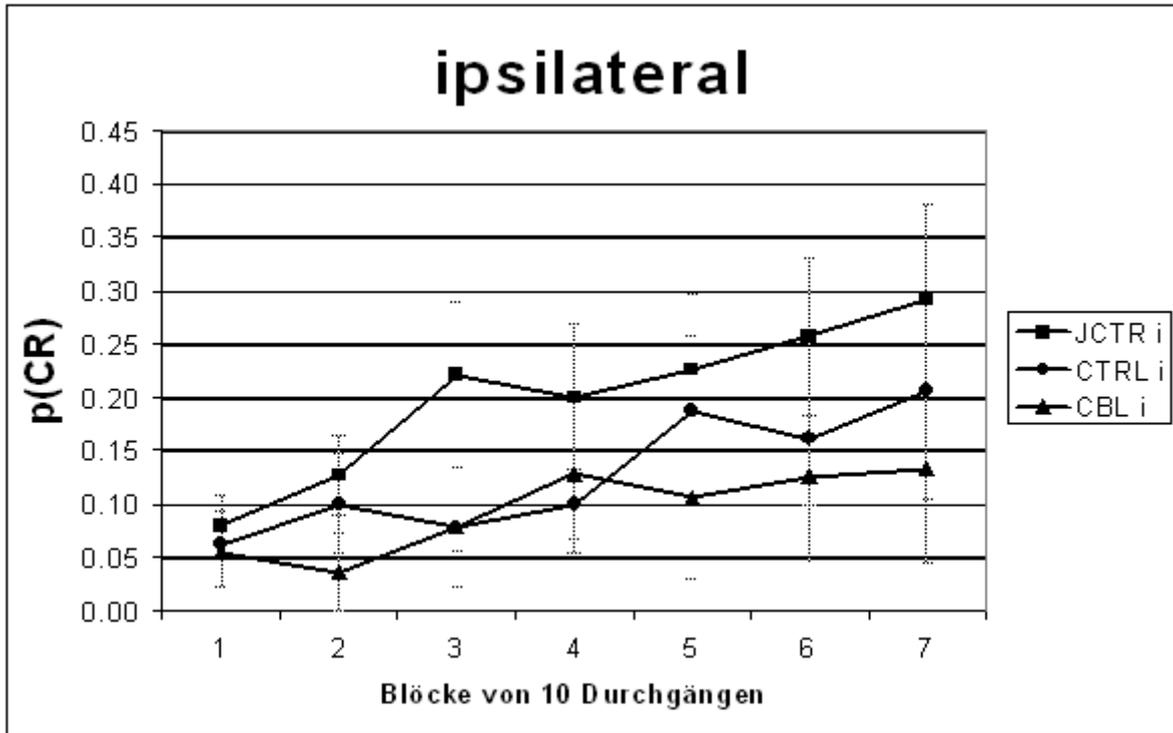


Abb. 8 Auftretswahrscheinlichkeiten konditionierter Antworten $p(\text{CR})$, aufgetragen in Blöcken von jeweils 10 Durchgängen. *Oben:* Mittelwert von $p(\text{CR})$ der jeweiligen Gruppe für das ipsilaterale Bein entsprechend der Blöcke 1 bis 7, zusammen mit dem jeweiligen Standardfehler. *Unten:* Blockweise gemittelte $p(\text{CR})$ und Standardfehler aller drei Gruppen, contralateral.

Gruppen JCTR und CTRL stieg zunächst die CR-Wahrscheinlichkeit von Block zu Block an während in den letzten Blöcken der Anstieg der Werten für $p(\text{CR})$ nur noch gering war bzw. in der JCTR-Gruppe contralateral konstant blieb.

Auch in der CBL-Gruppe wurde am ipsilateralen Bein ein Anstieg von $p(\text{CR})$ beobachtet während am contralateralen Bein mit fortschreitender Blocknummer die Werte für $p(\text{CR})$ wieder deutlich abnahmen.

Damit lassen sich die elektrophysiologischen Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

In den Gruppen JCTR und CTRL war für die Mm. tibiales anteriores eine klare Tendenz zu kürzeren Latenzen der UR-Muskelantworten am gereizten Bein, im Vergleich zum contralateralen ungereizten Bein, festzustellen, unabhängig davon, ob eine Reizpaarung vorlag (Reihenfolge "UR-ipsilateral - UR-contralateral").

Zusätzlich galt, dass auf beiden Beinen eine Verkürzung der UR-Latenz bei Reizpaarung auftrat.

Anders bei Betrachtung der CR-Latenz, wo die Reihenfolge "CR-contralateral - CR-ipsilateral" galt.

In der Gruppe der Patienten mit Kleinhirnerkrankungen wurde die Reihenfolge "UR-ipsilateral - UR-contralateral" lediglich bei Reizpaarung eindeutig beobachtet, wobei weder ipsilateral noch contralateral die Latenz der UR durch CS signifikant verringert wurde. Bezüglich der CR-Latenz galt die Reihenfolge "CR-ipsilateral - CR-contralateral".

Bezüglich der mittleren Auftretswahrscheinlichkeit von CR zeigte sich in den Gruppen JCTR und CTRL die Tendenz zu leicht größeren $p(\text{CR})$ contralateral als ipsilateral bei jedoch großen Standardabweichungen. In der CBL-Gruppe waren $p(\text{CR})$ beidseits annähernd gleichgroß und tendentiell kleiner als bei den gesunden Probanden. Insgesamt unterschieden sich jedoch die Werte für die mittlere $p(\text{CR})$ zwischen sämtlichen Gruppen bzw. den Seiten nicht signifikant voneinander.

4.2 Ergebnisse biomechanischer Parameter

Die in die Bodenplattform integrierten Kraftaufnehmer registrierten die vertikalen Bodenkräfte. Verrechnet mit den geometrischen Maßen der Plattform wurde die Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) ermittelt. Der CVP wurde in einem Diagramm mit der Auslenkung in der Frontalebene nach "links - rechts" als Abszisse und der

Auslenkung in der Sagittalebene nach “vorne - hinten” als Ordinate aufgetragen und ergab eine Vektorschleife (Abb. 10 bis 13). Die Auftragung der Vektorschleifen gegen die Zeit ergab den Trajektor, dessen Länge (absolute Trajektorienlängen $l(\text{traj})$) für jeden einzelnen Probanden und jede Gruppe berechnet wurde. Ferner wurde der Quotient $Q (A_x/A_y)$ aus der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y) ermittelt.

4.2.1 Vertikale Bodenkräfte

Da unter US-alone-Bedingungen im Zeitintervall 0 - 699 ms keine Reizapplikation erfolgte, befanden sich die Probanden im Stand unter Ruhebedingungen, sodass sich in diesem Intervall die vertikalen Bodenkräfte des linken und rechten Beines in allen drei Gruppen nur unwesentlich voneinander unterschieden (Abb. 9, untere Zeile).

Das Verabreichen von US zum Zeitpunkt 700 ms verursachte in der JCTR-Gruppe einen anfänglichen Kraftzuwachs am ipsilateralen, gereizten Bein (Abstoßen des gereizten Beins als Reaktion auf den Reiz) während am ungereizten Bein noch keine Veränderungen beobachtet wurden (Abb. 9, untere Zeile, links). In der Folge trat dann eine deutliche Kraftabnahme ipsilateral ein, wohingegen contralateral nahezu simultan dazu eine deutliche Kraftzunahme gemessen wurde. Es kam zur Kraftumverteilung der von anfänglich auf beide Beine gleich verteilten Gewichtskraft auf das Standbein. Beide Kraftwerte näherten sich gegen Ende des Beobachtungszeitraums wieder den Werten vor US-Gabe an.

Unter CSUS-Bedingungen traten in der JCTR -Gruppe deutlich früher, nämlich bereits im CSUS-Fenster, Veränderungen auf (Abb. 9, obere Zeile, links). In diesem Zeitbereich verhielten sich Kraftzunahme am gereizten Bein bzw. -abnahme am Standbein streng spiegelbildlich zueinander. Nach US-Gabe verhielten sich Kraftzuwachs bzw. -abnahme der beiden Beine weiterhin invers, jedoch nicht mehr streng spiegelbildlich.

In der CTRL- Gruppe wurde unter US-alone-Bedingungen ein frühzeitiger, erster Belastungsgipfel am contralateralen Bein beobachtet, gefolgt von einer Entlastung und einer abermaligen, stärker ausgeprägten und länger anhaltenden Belastung, die gegen Ende des Beobachtungszeitraums aber wieder abnahm (Abb. 9, untere Zeile, Mitte). Am ipsilateralen Bein konnte, ähnlich wie in der JCTR-Gruppe, zu dem Zeitpunkt der Anstiegsflanke für den zweiten Belastungsgipfel am contralateralen Bein eine Entlastung festgestellt werden, welche

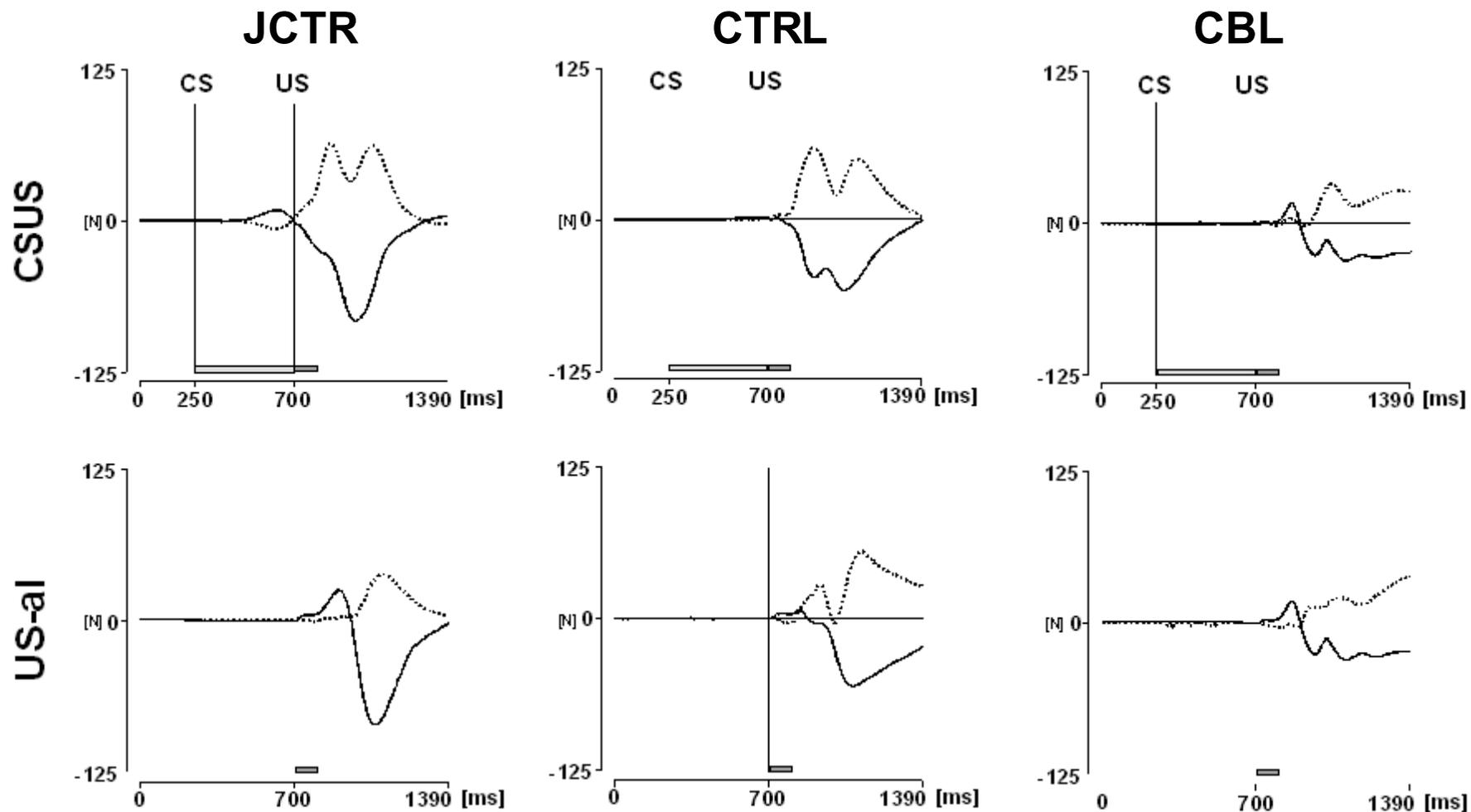


Abb. 9 Vertikale Gewichtskraft als Mittelwert der jeweiligen Gruppen, für beide Beine getrennt dargestellt. Mittelung der vertikalen Gewichtskraft aus den Einzelwerten aller zu einer Gruppe gehörenden Probanden für das ipsilaterale Bein (durchgezogene Linie) und das contralaterale Bein (gepunktete Linie) während gepaarter Reizgabe (obere Reihe) und US-alone-Reizung (untere Reihe). Der Beginn des konditionierenden Stimulus bei 250 ms (CS) und des unconditionierten Stimulus bei 700 ms (US) sind durch vertikale Linien markiert, die CS- und US-Dauer wird durch einen hellgrauen bzw. dunkelgrauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt. Veränderungen der Gewichtskraft im CSUS-Fenster sind auf konditionierte Antworten zurückzuführen.

sich wieder in inverser Form zur Belastung contralateral verhielt.

Unter CSUS-Bedingungen galten die gleichen Beobachtungen wie für die JCTR-Gruppe mit insbesondere streng spiegelbildlichem Muster im CSUS-Fenster (Abb. 9, obere Zeile, Mitte).

Ähnlich wie bei der JCTR-Gruppe verursachte auch bei der CBL-Gruppe die Verabreichung von US am gereizten Bein eine Kraftzunahme (Abstoßen des gereizten Beins von der ipsilateralen Seite), während am contralaterales Bein zunächst noch keine Veränderungen beobachtbar waren (Abb. 9, untere Zeile, rechts). In der Folge wurde aber schließlich das ipsilaterale Bein weniger belastet während das contralaterale Bein als Standbein zunehmend einen Kraftzuwachs erfuhr. Der Belastung am Standbein und die Entlastung des gereizten Beines verhielten sich jedoch weniger spiegelbildlich als in der JCTR-Gruppe zu beobachten war. Auch fand gegen Ende des Beobachtungsintervalls keine Annäherung der Kraftwerte der beiden Beine statt. Vielmehr war noch eine sich fortsetzende Gewichtsverteilung zugunsten des contralaterales Beines zu erkennen.

Bei gepaarter Reizgabe glich der Verlauf der Kräfteverteilung zwischen gereiztem Bein und contralateralem Bein den Verhältnissen unter US-alone-Bedingungen, d.h., es fanden keine wesentlichen Veränderungen infolge der Reizpaarung statt (Abb. 9, obere Zeile, rechts). Im Vergleich zur Reizpaarung der anderen beiden Gruppen fand hier eine lediglich angedeutete Veränderung der Kräfte im CSUS-Fenster statt. Auch reichte das Beobachtungsintervall von 1390 ms nicht dazu aus, die ursprünglichen Kraftverhältnisse vor Einsetzen des US wieder herzustellen.

4.2.2 Qualitative Analyse der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP)

In der JCTR-Gruppe erfolgte bei der ungepaarten Reizgabe zunächst eine muskuläre Aktivität in der Flexorengruppe des ipsilateralen Beins sowie des elektrisch gereizten M. tibialis anterior. Die Probanden stießen sich dadurch von der ipsilateralen Seite durch das gereizte Bein ab, sodass zunächst eine kurzzeitige CVP-Verlagerung nach rechts geschah (Abb. 10, unten). Diese wurde von einer länger anhaltenden CVP-Verlagerung nach links gefolgt, wo das contralaterale Bein infolge der Extensorenaktivität (siehe Absatz 4.1.2) stabilisiert wurde und als Standbein fungierte. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums bewegte sich der CVP wieder nach rechts ins Plattformzentrum.

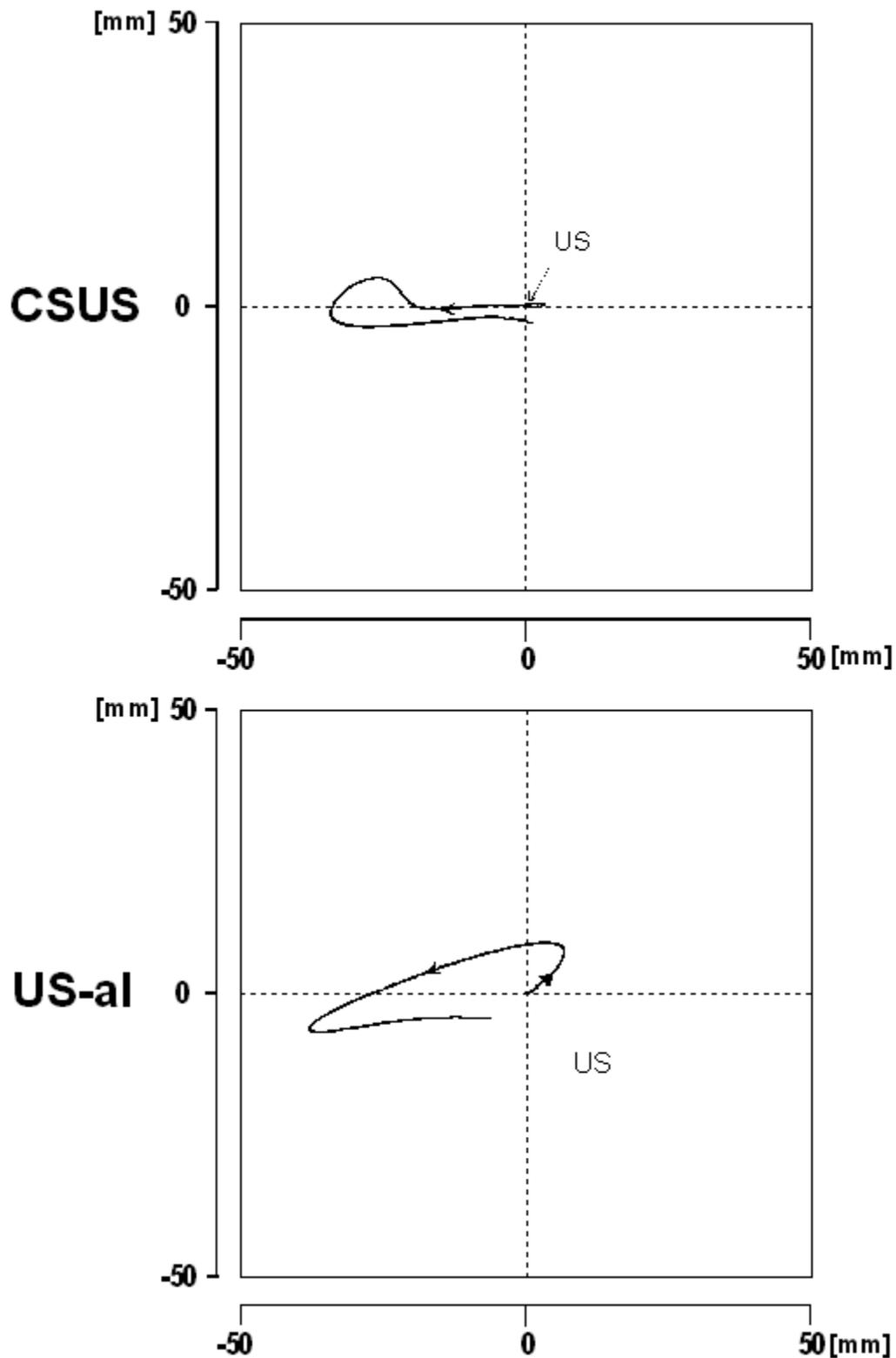


Abb. 10 Gemittelter CVP-Verlauf der JCTR-Gruppe im Zeitbereich 0 - 1390 ms. Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) bei Reizpaarung (*oben*) und unter US-alone-Bedingungen (*unten*). Bei Beginn (0 ms) liegt der CVP stets am Koordinatennullpunkt. Veränderung in x-Richtung entspricht einer CVP-Auslenkung nach lateral (rechts, ipsilateral - links, contralateral), Veränderung in y-Richtung nach frontal (vor - zurück).

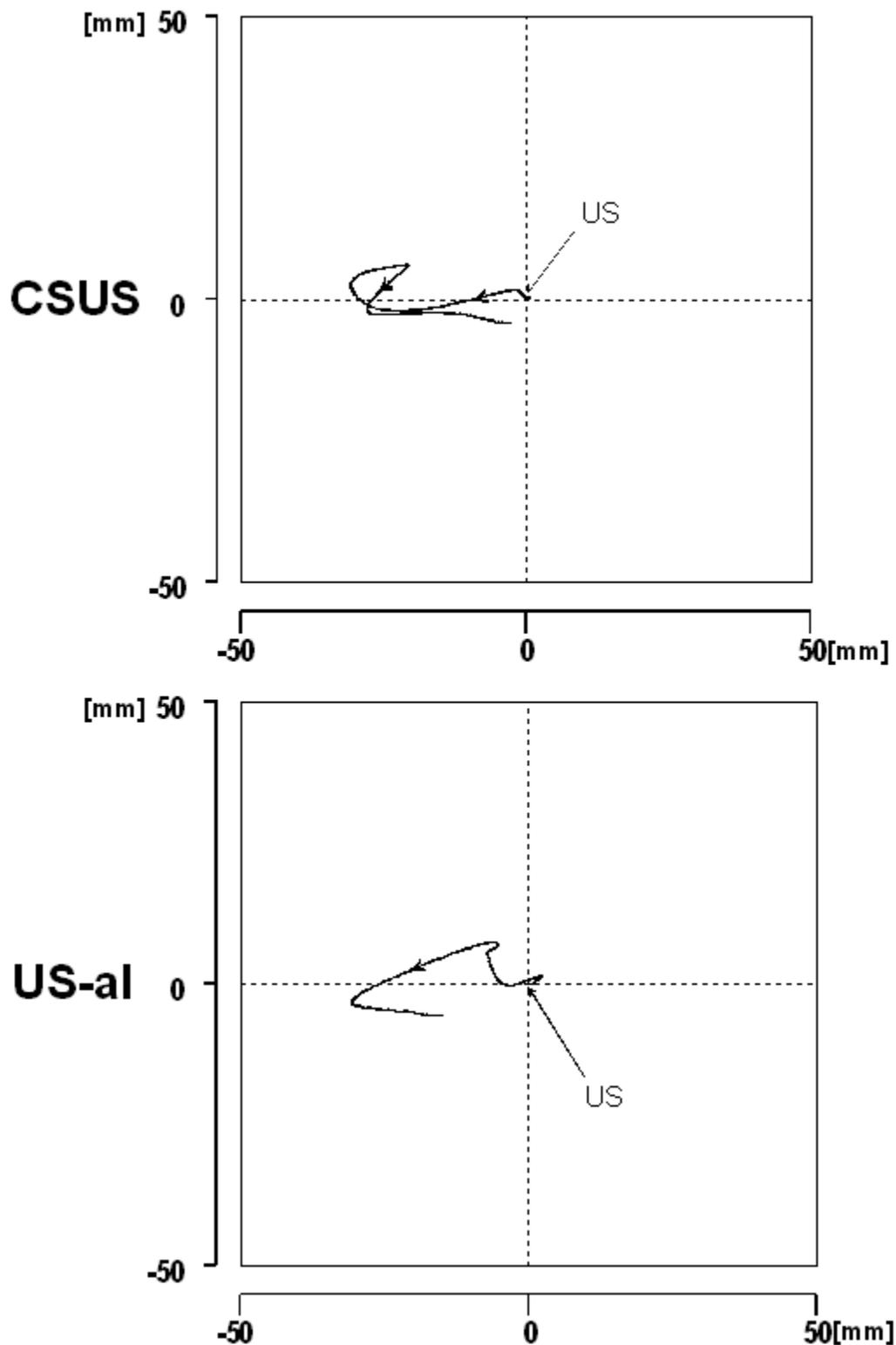


Abb. 11 Gemittelter CVP-Verlauf der CTRL-Gruppe im Zeitbereich 0 - 1390 ms. Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) bei Reizpaarung (*oben*) und unter US-alone-Bedingungen (*unten*). Bei Beginn (0 ms) liegt der CVP stets am Koordinatennullpunkt. Veränderung in x-Richtung entspricht einer CVP-Auslenkung nach lateral (rechts, ipsilateral - links, contralateral), Veränderung in y-Richtung nach frontal (vor - zurück).

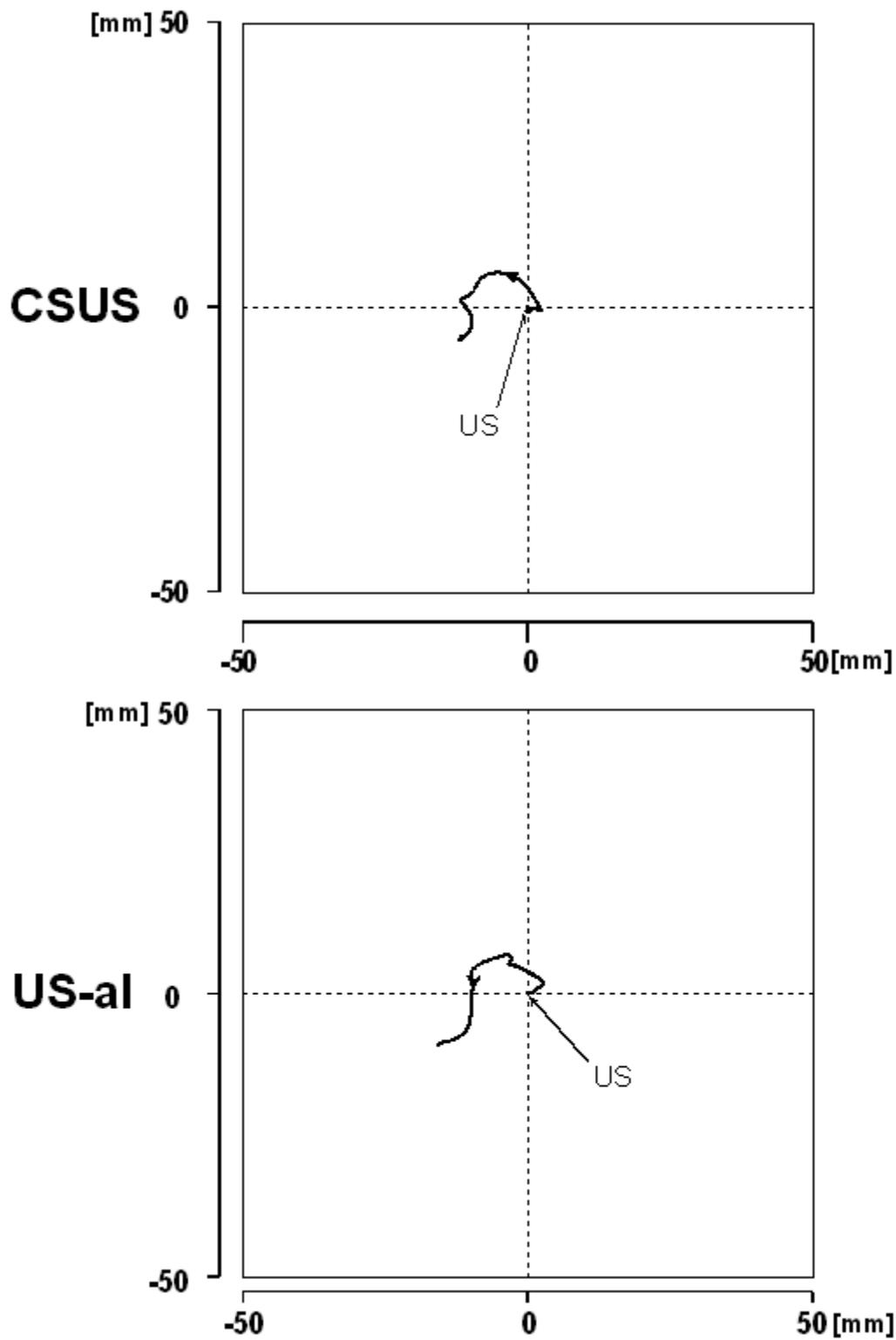


Abb. 12 Gemittelter CVP-Verlauf der CBL-Gruppe im Zeitbereich 0 - 1390 ms. Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) bei Reizpaarung (*oben*) und unter US-alone-Bedingungen (*unten*). Bei Beginn (0 ms) liegt der CVP stets am Koordinatennullpunkt. Veränderung in x-Richtung entspricht einer CVP-Auslenkung nach lateral (rechts, ipsilateral - links, contralateral), Veränderung in y-Richtung nach frontal (vor - zurück).

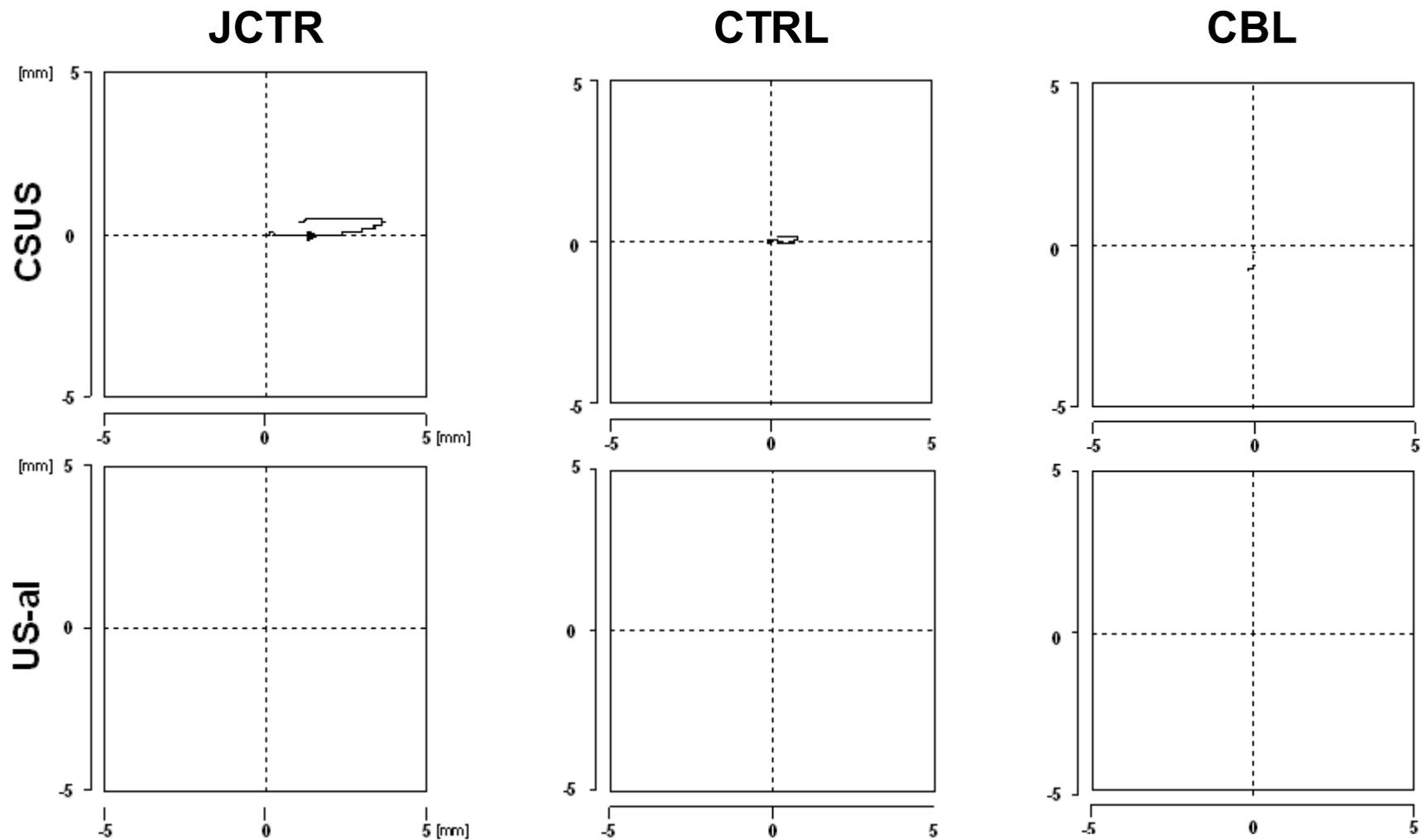


Abb. 13 Gemittelter CVP-Verlauf von 250 - 699 ms. *Linke Spalte:* Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP) in der JCTR-Gruppe bei Reizpaarung (*oben*) und unter US-alone-Bedingungen (*unten*) im Zeitbereich 250 - 699 ms (entspricht CSUS-Fenster bei Reizpaarung). Bei 250 ms (bei Gabe des CS bei Reizpaarung) liegt der CVP stets am Koordinatennullpunkt. Veränderung in x-Richtung entspricht einer CVP-Auslenkung in der Frontalebene (rechts - links), Veränderung in y-Richtung in der Sagittalebene (vor - zurück). Analog dazu CVP der Gruppe CTRL (*mittlere Spalte*) bzw. CBL (*rechte Spalte*).

Bei gepaarter Reizgabe erfolgte das Abstoßen von der ipsilateralen Seite durch Flexoren- und M. tibialis anterior-Kontraktion des gereizten Beins bereits *vor* Eintreten des US (Abb. 10 oben und Abb. 13 oben, links), sodass unmittelbar nach der elektrischen Reizung der CVP bereits auf die Standbeinseite verlagert wurde. Auch war die Rückverlagerung des CVP in das Plattformzentrum gegen Ende des Beobachtungszeitraums fast gänzlich abgeschlossen (Abb. 10). Unter US-alone-Bedingungen hingegen fand keine CVP-Auslenkung im CSUS-Fenster statt. Diese Beobachtungen galten in gleicher Form auch für die CTRL-Gruppe (Abb. 11 und 13, Mitte).

In der CBL-Gruppe wurde ebenfalls das für die CVP-Verlagerung auf das contralaterale Bein erforderliche Abstoßen vom gereizten Bein beobachtet, sowohl unter US-alone Bedingungen als auch bei Reizpaarung (Abb. 12 und 13 rechts). Eine Rückverlagerung des CVP ins Plattformzentrum innerhalb des Beobachtungszeitraums fand jedoch nicht statt. Auch gelang es den Probanden nicht, bei Reizpaarung das Abstoßen vom ipsilateralen Bein bereits vor dessen elektrischer Reizung zu bewerkstelligen. Insgesamt schien die Fähigkeit zur CVP-Verlagerung bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen eingeschränkt zu sein, was aus der geringeren Auslenkung des CVP hervorging. Allerdings wurde bei Reizpaarung im CSUS-Fenster dennoch eine CVP-Auslenkung beobachtet, wenngleich diese deutlich geringer ist und in eine andere Richtung verläuft als bei JCTR bzw. CTRL (Abb. 13).

4.2.3 Quantitative Analyse der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene (CVP)

Zur quantitativen Analyse des CVP wurde der Beobachtungszeitraum in drei Zeitbereiche untergliedert.

4.2.3.1 Ereignisse vor Eintritt des CS (Zeitbereich I, 0 - 249 ms)

Da in diesem Zeitbereich noch keinerlei Reizung erfolgte, eignete sich dieser Zeitbereich, etwaige Gruppenunterschiede, die nicht in der unterschiedlichen Fähigkeit der Reizbeantwortung begründet waren, festzustellen.

Trajektorienlängen $l(\text{traj})$ im Zeitbereich I

Bei ungepaarter Reizgabe unterschieden sich die Mittelwerte der absoluten Trajektorienlängen der drei Gruppen kaum voneinander, wobei die JCTR-Gruppe den größten Wert und die CBL-Gruppe den kleinsten Wert lieferte (Tab. 3). Ebenso bei gepaarter Reizgabe, wo die JCTR-Gruppe abermals den größten und die CBL-Gruppe den kleinsten Wert aufwies. Beim gruppeninternen Vergleich bestanden in keiner der drei Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen der Trajektorienlänge bei ungepaarter und gepaarter Reizgabe ($P_{\text{JCTR}} = 0.1732$, $P_{\text{CTRL}} = 0.1879$ bzw. $P_{\text{CBL}} = 0.0892$).

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y) im Zeitbereich I

Die Quotienten $Q (A_x/A_y)$ der einzelnen Gruppen unterschieden sich im Zeitbereich I nicht signifikant voneinander ($P = 0.3292$). Dies galt für Gruppen und Bedingungen (CSUS, US-alone, siehe Tab. 3).

4.2.3.2 Ereignisse zwischen CS und US (Zeitbereich II, 250 - 699 ms)

Dieser Zeitbereich deckte die Dauer zwischen dem Beginn des Tons ($t = 250$ ms) bis vor Beginn der elektrischen Reizung ($t = 700$ ms) ab, also genau den Zeitbereich, in dem CR zu erwarten waren.

Wie unter 4.2.2 bereits erwähnt, fanden unter CSUS-Bedingungen in diesem Zeitraum bei den gesunden Probanden das Abstoßen vom gereizten Bein statt. Entsprechend waren bei Reizpaarung in diesem Zeitbereich CVP-Auslenkungen nachweisbar (Abb. 13), wohingegen unter US-alone-Bedingungen keinerlei Veränderungen stattfanden.

Trajektorienlängen $l(\text{traj})$ im Zeitbereich II

Die Mittelwerte der absoluten Trajektorienlängen bei ungepaarter Reizgabe unterschieden sich in den drei Gruppen kaum voneinander, wobei die CTRL-Gruppe den größten und die CBL-Gruppe den kleinsten Wert lieferte (Tab. 3).

Unter CSUS-Bedingungen hingegen war der Wert in der JCTR-Gruppe am größten und in der

Zeitbereich I (0 - 250 ms)		
Gruppe	l(traj) [mm]	Q (Ax / Ay)
CSUS		CSUS
JCTR	5.98 ± 3.35	1.24 ± 1.00
CTRL	5.62 ± 2.04	1.16 ± 0.95
CBL	4.35 ± 1.40	1.40 ± 1.91
US-alone		US-alone
JCTR	6.68 ± 4.67	1.24 ± 1.03
CTRL	5.49 ± 2.01	1.19 ± 0.98
CBL	4.16 ± 1.31	1.34 ± 1.25

Zeitbereich II (250 - 700 ms)		
Gruppe	l(traj) [mm]	Q (Ax / Ay)
CSUS		CSUS
JCTR	27.29 ± 27.92	2.94 ± 3.01
CTRL	20.63 ± 8.20	2.19 ± 2.03
CBL	13.18 ± 4.77	1.35 ± 1.27
US-alone		US-alone
JCTR	12.24 ± 3.32	1.44 ± 1.16
CTRL	15.29 ± 4.49	1.38 ± 1.20
CBL	12.03 ± 3.97	1.19 ± 0.89

Zeitbereich III (700 - 1390 ms)										
Gruppe	l(traj) [mm]	Q(Ax/Ay)	A x [mm]	A y [mm]	t(v , x) [mm]			t(v , y) [mm]		
	CSUS	CSUS			Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3
JCTR	220.40 ± 150.29	3.87 ± 3.17	100.99 ± 83.02	28.41 ± 18.64	122	166	268	179	212	348
CTRL	192.30 ± 71.66	3.04 ± 1.71	71.65 ± 36.92	26.87 ± 12.02	149	176	256	208	235	286
CBL	141.93 ± 95.23	2.94 ± 1.67	55.47 ± 45.82	20.85 ± 14.83	194	222	317	200	238	348
	US-alone	US-alone								
JCTR	185.83 ± 135.47	2.53 ± 1.68	78.74 ± 75.30	31.11 ± 19.01	252	304	351	204	251	448
CTRL	166.80 ± 60.78	2.65 ± 1.66	59.90 ± 27.24	27.20 ± 14.80	216	317	354	219	273	322
CBL	117.69 ± 83.52	2.09 ± 1.46	48.36 ± 44.71	21.69 ± 12.42	206	318	403	164	206	286

Tab. 3 Quantitative CVP-Auswertung

CVP Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene **Ax** maximale CVP-Auslenkung in der Frontalebene ("rechts - links")
Ay maximale CVP-Auslenkung in der Sagittalebene ("vorne - hinten") **Q (Ax / Ay)** Quotient aus Ax und Ay **l(traj)** absolute Trajektorienlänge
t(|v|, x) Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene **t(|v|, y)** Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Sagittalebene

CBL-Gruppe am kleinsten. Dabei nahm die Trajektorienlänge in der JCTR-Gruppe am stärksten zu, gefolgt von der CTRL-Gruppe. In der CBL-Gruppe fiel der Unterschied am geringsten aus, wenngleich in allen drei Gruppen die Zunahme signifikant war ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001$ und $P_{CBL} = 0.0033$).

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (Ax) und der Sagittalebene (Ay) im Zeitbereich II

In beiden Gruppen JCTR und CTRL (Tab. 3) nahm der Wert des Quotienten $Q(Ax/Ay)$ infolge der Reizpaarung hochsignifikant zu ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001$). In der CBL-Gruppe hingegen bestand kein signifikanter Unterschied ($P = 0.2898$).

4.2.3.3 Ereignisse nach US (Zeitbereich III, 700 - 1390 ms)

Dieser Zeitbereich erfasste die Vorgänge nach US-Gabe. Die CVP-Verlagerung auf das contralaterale Bein war dabei deutlich stärker ausgeprägt als die initiale Verlagerung auf das gereizte Bein, unabhängig davon, ob eine gepaarte oder ungepaarte Reizung vorlag.

Trajektorienlängen $l(traj)$ im Zeitbereich III

Die Mittelwerte der absoluten Trajektorienlängen $l(traj)$ unter US-alone-Bedingungen waren in der JCTR-Gruppe am größten und in der CBL-Gruppe am kleinsten, ebenso unter CSUS-Bedingungen (Tab. 3). Dabei war bei allen Gruppen eine deutliche Zunahme bei reizgepaarten Versuchen im Vergleich zu US-alone-Versuchen zu beobachten, die jedoch in der JCTR-Gruppe am größten und in der CBL-Gruppe am geringsten war. Die statistische Überprüfung lieferte für alle drei Gruppen einen P-Wert von $P < 0.0001$, die Werte der ungepaarten Reizgabe unterschieden sich somit hochsignifikant von denen der gepaarten.

Maximale Auslenkung des CVP in der Frontalebene (Ax) und Sagittalebene (Ay)

Bezüglich der maximalen Auslenkung in der Frontalebene unter US-alone-Bedingungen war der Zahlenwert für die JCTR-Gruppe am größten und für die CBL-Gruppe am kleinsten, ebenso unter CSUS-Bedingungen (Tab. 3). Dabei war die Zunahme der maximalen

Auslenkung in der Frontalebene bei Reizpaarung in der JCTR-Gruppe gegenüber Versuchen mit ungepaarter Reizung am deutlichsten ausgeprägt, gefolgt von der CTRL-Gruppe und schließlich der CBL-Gruppe. Für alle drei Gruppen war der Unterschied signifikant mit $P < 0.0001$ für die Gruppen JCTR und CTRL und $P = 0.0004$ für die CBL-Gruppe.

Die maximale Auslenkung in der Sagittalebene (A_y) bei US-alone-Reizungen war in der JCTR-Gruppe am größten und in der CBL-Gruppe am kleinsten, ebenso bei Reizpaarung. Der größte Unterschied zwischen A_y bei CSUS-Reizung und bei US-alone-Reizung war in der JCTR-Gruppe zu beobachten ($P = 0.0005$). Am zweitgrößten war der Unterschied in der CBL-Gruppe ($P = 0.0158$) und am geringsten in der CTRL-Gruppe ($P = 0.3637$, nicht signifikant). Im Gegensatz zu A_x aber handelte es sich in allen drei Gruppen um eine **Abnahme** der maximalen Auslenkung bei Reizpaarung.

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y) im Zeitbereich III

Unter US-alone-Bedingungen war $Q(A_x/A_y)$ in der CTRL-Gruppe am größten und in der CBL-Gruppe am kleinsten. Unter CSUS-Bedingungen (Tab. 3) war $Q(A_x/A_y)$ in der JCTR-Gruppe am größten und abermals in der CBL-Gruppe am kleinsten.

Wie im Zeitintervall zwischen CS-Gabe und US-Gabe (Zeitbereich II, 250 - 699 ms), wuchs unter CSUS-Bedingungen der Mittelwert von Q in allen drei Gruppen an, am ausgeprägtesten in der JCTR-Gruppe ($P < 0.0001$), gefolgt von CBL ($P < 0.0001$) und zuletzt von CTRL ($P = 0.0005$).

Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene $t(|v|, x)$ und in der Sagittalebene $t(|v|, y)$

Die Erfassung der Zeitpunkte für die betragsmäßig maximale Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontal- und Saggitalebene erlaubte Aussagen über **zeitliche** Veränderungen des CVP-Verlaufsmusters (Tab. 3). Aufgrund zahlreicher Ausreißer in den Daten der Einzelkurven wurde hier als Lageparameter anstatt des Mittelwerts der Median gewählt, der gegen Ausreißer robuster ist.

Der zeitliche Unterschied in den Medianen $t(|v|, x)$ zwischen ungepaarter und gepaarter

Reizgabe war in der CTRL-Gruppe am größten und betrug 141 ms, gefolgt von JCTR (138 ms) und CBL mit 96 ms ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001$, $P_{CBL} = 0.0004$). In allen drei Gruppen lagen die Zeitpunkte $t(|v|, x, CSUS)$ stets vor $t(|v|, x, US-al)$.

In Bezug auf $t(|v|, y)$ war der Unterschied zwischen gepaarter und ungepaarter Reizgabe in der JCTR-Gruppe am größten (39 ms), gefolgt von der CTRL-Gruppe (38 ms) und der CBL-Gruppe (32 ms). Während in den Gruppen JCTR und CTRL der Zeitpunkt $t(|v|, y)$ unter CSUS-Bedingungen kleiner war als unter US-alone-Bedingungen, war dies in der CBL-Gruppe umgekehrt. Für alle drei Gruppen wurde ein hochsignifikanter Unterschied mit $P < 0.0001$ ermittelt.

Damit lassen sich die biomechanischen Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

Die CVP-Verlagerungen in den Gruppen JCTR und CTRL bestanden in einer frühen, kleineren Komponente mit Auslenkung nach rechts (gereiztes Bein), gefolgt von einer deutlich größeren Auslenkung nach links (Standbein) und schließlich einer Rückkehr in den Bereich des Koordinatenursprungs. Bei Reizpaarung fand eine erste, kleinere CVP-Auslenkung bereits im CSUS-Fenster statt. In der CBL-Gruppe konnte bei Reizpaarung ebenfalls eine kleine CVP-Auslenkung im CSUS-Fenster nachgewiesen werden. Diese war aber nach hinten und nicht nach rechts gerichtet. Eine Rückkehr des CVP zum Koordinatenursprung innerhalb des Beobachtungszeitraums fand nicht statt.

Während sich in den Gruppen JCTR und CTRL die für jedes Bein getrennt dargestellten vertikalen Bodenkräften über weite Strecken invers und insbesondere im CSUS-Fenster bei Reizpaarung streng spiegelbildlich zueinander verhielten, wurde dies für die Probanden der CBL-Gruppe nicht beobachtet.

Im Zeitbereich I unterschieden sich weder die Trajektorienlängen noch der Quotienten $Q(A_x/A_y)$ zu CSUS-Bedingungen von denen zu US-al-Bedingungen in keiner der drei Gruppen signifikant voneinander.

Im Zeitintervall zwischen CS-Gabe und US-Gabe erfolgte in allen drei Gruppen eine signifikante Zunahme der Trajektorienlänge infolge der Reizpaarung, wobei diese Beobachtung in den Gruppen JCTR und CTRL besonders stark ausgeprägt und hochsignifikant war. Dies galt auch für die Quotienten $Q(A_x/A_y)$ für JCTR und CTRL während bei CBL keine signifikanten Veränderungen stattfanden.

Im Zeitintervall ab US-Gabe bis Versuchsende nahm hinsichtlich der Trajektorienlänge die Paarung der Reizgabe auf die JCTR-Gruppe den größten Einfluss, gefolgt von der Gruppe

CTRL und CBL ($P_{\text{JCTR}} = P_{\text{CTRL}} = P_{\text{CBL}} < 0.0001$). Bezüglich der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene bestand in allen drei Gruppen eine signifikante Zunahme infolge der Reizpaarung. Bei der Auslenkung in der Sagittalebene hingegen erfolgte eine *Abnahme*, am ausgeprägtesten in JCTR und nicht signifikant bei CTRL. Daraus resultierte eine in allen drei Gruppen hochsignifikante Zunahme von $Q(Ax/Ay)$, am stärksten in JCTR, gefolgt von CBL und CTRL.

Die Zeitpunkte der betragsmäßig größten Geschwindigkeit $t_m(|v|, x)$ bzw. $t_m(|v|, y)$ änderten sich infolge der Reizpaarung sowohl in x-Richtung (Frontalebene) als auch in y-Richtung (Sagittalebene) in allen drei Gruppen hochsignifikant. Mit Ausnahme von $t_m(|v|, y)$ in der CBL-Gruppe wurden in allen anderen Gruppen frühere Zeitpunkte unter CSUS-Bedingungen gemessen als bei US-alone-Versuchen. Während unter US-alone-Bedingungen $t_m(|v|, x)$ in allen Gruppen größer war als $t_m(|v|, y)$, galt bei Reizpaarung für alle Gruppen $t_m(|v|, x) < t_m(|v|, y)$.

4.3 Ergebnisse der Raumparameter

Als Raumwinkel α wurde der Bereich bezeichnet, der den Winkel zwischen Schienbein und Oberschenkel mit Scheitel im Kniegelenk des gereizten Beins aufspannte. Der Winkel β beschrieb die Projektion des Raumwinkels α auf die Horizontalebene.

4.3.1 Qualitative Analyse der Raumparameter

Bei gepaarter Reizgabe waren sowohl in der JCTR-Gruppe als auch in der CTRL-Gruppe eindeutig Winkelveränderungen im CSUS-Fenster nachweisbar, wie an dem Abweichen der Mittelwertskurven der Winkel α und β von der Nulllinie sowie der Zunahme der Standardabweichungen abzulesen ist (Abb. 14). In der CBL-Gruppe waren bei der qualitativen Analyse des Winkels α keine Winkelveränderung in diesem Zeitbereich zu beobachten. Beim Winkel β hingegen trat auch in der CBL-Gruppe eine Zunahme der Standardabweichung im CSUS-Fenster auf. Diese war jedoch sehr gering ausgeprägt und ohne einer Änderung des Mittelwertes im CSUS-Fenster. Desweiteren waren die Amplituden der Winkelveränderungen und insbesondere deren Streuung in den beiden Gruppen JCTR und CTRL um ein vielfaches größer als in der CBL-Gruppe (Abb. 14).

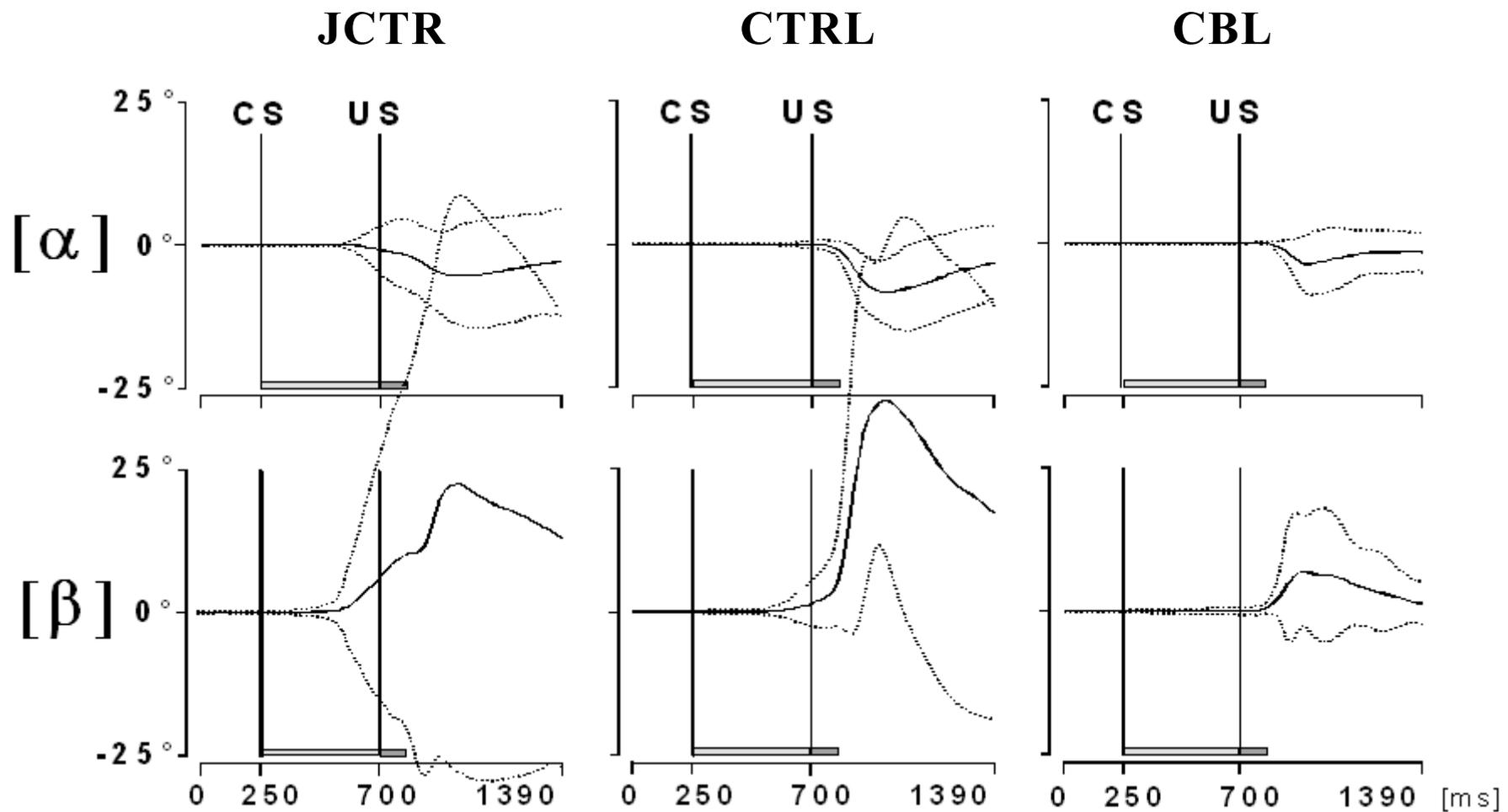


Abb. 14 Änderung des Flexionswinkel $[\alpha]$ am Kniegelenk des gereizten Beins und dessen Projektion $[\beta]$ auf die Horizontalebene unter CSUS-Bedingungen. Gruppenmittelwert und Standardabweichung (gepunktete Linie) der Änderung des Raumwinkels $[\alpha]$ (obere Reihe) und dessen Projektion $[\beta]$ (untere Reihe) am ipsilateralen Bein bei gepaarter Reizgabe im Gruppenvergleich. Der Beginn des konditionierenden Stimulus bei 250 ms (CS) und des unconditionierten Stimulus bei 700 ms (US) sind durch vertikale Linien markiert, die CS- und US-Dauer wird durch einen hellgrauen bzw. dunkelgrauen Balken parallel zur Zeitachse angezeigt. Veränderungen von $[\alpha]$ bzw. $[\beta]$ im CSUS-Fenster sind auf konditionierte Antworten zurückzuführen.

4.3.2 Latenz der Winkelveränderung $t(\text{Onset})$ von α und β

Die mittleren Latenzen bis zur Winkelveränderung von α bei ungepaarter Reizgabe unterschieden sich in den drei Gruppen kaum voneinander (Tab. 4), wobei für die CBL-Gruppe die größte ($t(\text{Onset}, \alpha, \text{US-al}) = 146 \pm 48 \text{ ms}$) und für die CTRL-Gruppe die kleinste Latenz ($t(\text{Onset}, \alpha, \text{US-al}) = 105 \pm 23 \text{ ms}$) aus den Einzelwerten der Probanden berechnet wurde.

Bei Reizpaarung wurde in allen drei Gruppen die Tendenz zu kürzeren Latenzen für α beobachtet, wobei auch hier in der CTRL-Gruppe die Latenz am kürzesten ($t(\text{Onset}, \alpha, \text{CSUS}) = -74 \pm 97 \text{ ms}$) und in der CBL-Gruppe am längsten ($t(\text{Onset}, \alpha, \text{CSUS}) = 126 \pm 48 \text{ ms}$) war. Der Unterschied zwischen der Latenz bei Reizpaarung und ungepaarter Reizung war in den Gruppen JCTR und CTRL am ausgeprägtesten und nur in diesen beiden Gruppen signifikant ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001, P_{CBL} = 0.2527$).

Für den Winkel β war $t(\text{Onset})$ unter US-alone-Bedingungen in der CBL-Gruppe am größten ($t(\text{Onset}, \beta, \text{US-al}) = 121 \pm 48 \text{ ms}$) und in den Gruppen JCTR und CTRL nahezu gleichgroß (Tab. 4). Wie für den Winkel α wurden auch für β bei Reizpaarung kürzere Latenzen beobachtet. Dabei war $t(\text{Onset}, \beta, \text{CSUS})_{CTRL} = -151 \pm 96 \text{ ms}$ am kleinsten und $t(\text{Onset}, \beta, \text{CSUS})_{CBL} = 45 \pm 84 \text{ ms}$ am größten (Tab. 4). In allen drei Gruppen war der Unterschied signifikant ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001, P_{CBL} = 0.0249$).

Damit lassen sich die Ergebnisse der Raumparameter wie folgt zusammenfassen:

Sowohl für den Winkel α als auch für β waren in allen drei Gruppen die Mittelwerte der Latenzen für die Winkelveränderung unter CSUS-Bedingungen kürzer als unter US-al-Bedingungen, wobei mit Ausnahme von $t(\text{Onset}-\alpha)$ in der CBL-Gruppe alle Unterschiede signifikant waren.

JCTR	Raumwinkel α	Projektion β
Proband	t(Onset) fmsl	t(Onset) fmsl
CSUS		
JCTR1	10	-160
JCTR2	-100	-160
JCTR3	-20	0
JCTR4	-160	-180
JCTR5	-220	-300
JCTR6	80	20
JCTR7	-40	-60
JCTR8	-150	-170
JCTR9	-180	-210
JCTR10	140	110
JCTR11	-70	-210
JCTR12	-160	-200
JCTR13	70	*
JCTR14	70	-90
JCTR15	-280	-300
JCTR16	-20	-100
JCTR17	40	-80
JCTR18	-70	-40
JCTR19	50	-70
Mittelw.	-53	-122
std	116	108
US-al		
JCTR1	170	130
JCTR2	140	60
JCTR3	130	110
JCTR4	120	120
JCTR5	130	110
JCTR6	100	*
JCTR7	160	120
JCTR8	120	110
JCTR9	80	60
JCTR10	160	100
JCTR11	100	*
JCTR12	180	120
JCTR13	160	*
JCTR14	100	*
JCTR15	120	100
JCTR16	70	70
JCTR17	140	100
JCTR18	130	80
JCTR19	170	130
Mittelw.	131	101
std	31	24

Tab. 4 Raumparameteranalyse
t(Onset) Latenz der Winkelveränderung von α
bzw. β * aus technischen Gründen keine
Messung möglich.

CTRL	Raumwinkel α	Projektion β
Proband	t(Onset) fmsl	t(Onset) fmsl
CSUS		
CTRL1	70	-30
CTRL2	*	*
CTRL3	-140	-170
CTRL4	-180	-170
CTRL5	-30	-90
CTRL6	50	-20
CTRL7	-150	-220
CTRL8	-150	-220
CTRL9	-60	-290
Mittelw.	-74	-151
std	97	96
US-al		
CTRL1	90	70
CTRL2	*	*
CTRL3	100	90
CTRL4	150	150
CTRL5	90	130
CTRL6	100	90
CTRL7	90	80
CTRL8	90	80
CTRL9	130	110
Mittelw.	105	100
std	23	28

CBL	Raumwinkel α	Projektion β
CSUS		
CBL1	100	110
CBL2	130	50
CBL3	140	-120
CBL4	200	120
CBL5	180	140
CBL6	90	20
CBL7	50	50
CBL8	120	-10
Mittelw.	126	45
std	48	84
US-al		
CBL1	90	80
CBL2	140	80
CBL3	160	140
CBL4	220	140
CBL5	200	200
CBL6	110	90
CBL7	90	70
CBL8	160	170
Mittelw.	146	121
std	48	48

5 Diskussion

5.1 Diskussion elektrophysiologischer Parameter

5.1.1 Elektrische Reizstärke

Die verwendeten mittleren Reizstärken betragen ca. das zehnfache der vorher ermittelten sensiblen Reizschwelle (Tab.1.1) und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Im Vergleich zu ähnlich aufgebauten Experimenten lagen die hier verwendeten Reizstärken um mehr als den Faktor 2 darüber (Kolb et al., 2006). Allerdings erfolgte in der erwähnten Arbeit die Reizung an der Fußsohle und nicht wie hier über dem N.tibialis im Bereich des Malleolus medialis. Wie jedoch Andersen et al. (2003) zeigte, variieren sensible Reizschwelle und Schmerzschwelle in Abhängigkeit der genauen Lokalisation bereits innerhalb der Fußsohle schon beträchtlich, sodass die unterschiedlichen Werte der Arbeiten dadurch erklärt werden können und plausibel erscheinen.

Darüber hinaus erfolgte bei Kolb et al. (2006) die elektrische Reizapplikation über dünne Nadelelektroden, wodurch bei gleicher Stromstärke eine höhere Stromdichte als bei den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Elektroden zu erwarten ist und somit in der Folge höhere Stromstärken erforderlich sind.

5.1.2 Unkonditionierte Antworten: UR

Latenzen der unkonditionierten Antworten UR der beiden Mm. tibiales anteriores unter US-alone-Bedingungen

Neurophysiologisch gesehen handelt es sich beim Flexorreflex um einen polysynaptischen Reflex mit möglicher Reflexausbreitung auf weitere Spinalsegmente sowie auf die Gegenseite der Segmenthälfte der Rückenmarksebene unter Einbezug von primär nicht involvierten Extremitäten. Im Gegensatz zu monosynaptischen Reflexen unterliegen polysynaptische Reflexe bei gleichbleibender Reizung einer deutlich größeren Variabilität hinsichtlich Latenz, Dauer, Amplitude und Ausbreitung. Auch wird eine sukzessive Abnahme der Reflexantwort bei fortdauernder gleichförmiger Reizdarbietung beschrieben (Habituation; Kolb et al., 1998).

In Bezug auf die in dieser Studie gemessenen Latenzen der unconditionierten Antworten UR der beiden Mm. tibiales anteriores unter US-alone-Bedingungen $t(\text{URon})$ ergab sich folgendes Bild:

Unter US-alone-Bedingungen betrug die Werte für die UR-Latenzen für den ipsilateralen M. tibialis anterior (TA) für die JCTR-Gruppe $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{JCTR}} = 87 \pm 20 \text{ ms}$ (Tab. 2.1) und bewegten sich damit in der Größenordnung, die bereits für eine Gruppe junger und gesunder Probanden (Durchschnittsalter: 30 Jahre) für den Flexorreflex im Liegen beschrieben wurden ($84,2 \pm 12,4 \text{ ms}$; Timmann et al., 1994; Kolb et al., 1996).

Für die CTRL-Gruppe betrug in dieser Studie $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{CTRL}} = 95 \pm 20 \text{ ms}$ (Tab. 2.2) und lag damit etwas über dem Wert der JCTR-Gruppe, wobei das höhere Durchschnittsalter der Kontrollgruppe ($25,5 \text{ a} \pm 1,0 \text{ a}$ vs $41,6 \pm 8,8 \text{ a}$, Tab.1.1) eine mögliche Erklärung für den allerdings nur minimal größeren Zahlenwert liefert.

Dieser Unterschied zwischen den Altersgruppen war im Vergleich dazu in einer weiteren, wiederum im Liegen durchgeführten Studie, noch viel ausgeprägter: Kolb et al. (2000) ermittelten für eine zu cerebellären Patienten bzgl. der Altersstruktur ähnliche gesunde Kontrollgruppe (Durchschnittsalter: $48,8 \pm 14,2 \text{ a}$) einer mittlere Latenz von $103,6 \pm 36,8 \text{ ms}$ (Kolb et al., 2000). Diese hob sich damit deutlich von dem bereits erwähnten, ebenfalls im Liegen gemessenen Wert von $84,2 \pm 12,4 \text{ ms}$ der jungen und gesunden Probanden ab (Timmann et al., 1994; Kolb et al., 1996).

Für die CBL-Gruppe betrug $t(\text{URon, US-al, i})_{\text{CBL}} = 110 \pm 61 \text{ ms}$ (Tab.2.2) bei einem durchschnittlichen Alter von $42,1 \pm 10,3 \text{ a}$ (Tab.1.1) und lag damit unter dem Wert, der von Probanden mit cerebellären Läsionen in der bereits erwähnten, im Liegen durchgeführten Studie erzielt wurde ($124,6 \pm 37,4 \text{ ms}$, durchschnittliches Alter $49,6 \pm 15,6 \text{ a}$; Kolb et al., 2000). Dabei betrug der durchschnittliche Gruppenwert auf der International Cooperative Ataxia Rating Scale (WFN, siehe Anhang 9.4) in der vorliegenden Studie $31,3 \pm 8,8$ (entspricht 31,3% von 100 Zählern maximal) gegenüber einem Wert von $7,6 \pm 6,6$ auf der nach Klockgether modifizierten Ataxia Rating Scale in der Studie im Liegen (entspricht 21,7% von 35 Zählern maximal; Klockgether et al., 1990).

Die von Welsh und Harvey (1989) beschriebene deutliche Verlängerung von UR-Latenzen bei cerebellär geschädigten Kaninchen schlug sich bei diesem Experiment nur in der Tendenz zu längeren Latenzen mit größerer Streuung in der CBL-Gruppe nieder, erreichte aber kein signifikantes Ausmaß.

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden durch Biofeedback permanent über die

Lage ihres Körperschwerpunkts informiert und dazu angehalten, ihn nach Möglichkeit in einer konstanten Position zu halten, doch muss vor allem bei den Patienten mit Kleinhirnerkrankungen aufgrund der anzunehmenden Standataxie davon ausgegangen werden, dass die Lage des Körperschwerpunkts von Reizung zu Reizung z.T. beträchtlich variieren kann. Dies bedeutet aber in der Folge, dass der Muskeltonus der den Stand aufrecht erhaltenden Muskeln sich ständig ändert. Wie jedoch bereits Rossi und Decchi (1994) belegten, wirkt sich die Muskelvordehnung modulierend auf das Reflexgeschehen aus. Kolb et al. (1997) sprechen dabei von einer synaptischen Faszilitation aufgrund erhöhter muskulärer Hintergrundaktivität.

Verglichen mit den Werten des ipsilateralen Beins war die mittlere contralaterale Latenz durch alle Gruppen hindurch deutlich größer (mit $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{JCTR}} = 119 \pm 28 \text{ ms}$ und $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{CTRL}} = 130 \pm 37 \text{ ms}$ bzw. $t(\text{URon, US-al, c})_{\text{CBL}} = 116 \pm 30 \text{ ms}$, Tab. 2.1 und 2.2). Mit Ausnahme der CBL-Gruppe war dieser Unterschied statistisch signifikant. Erklärt wird dieser Unterschied durch die Reflexverschaltung. Damit ein am ipsilateralen Bein gesetzter Reiz eine muskuläre Reflexantwort contralateral auslösen kann, muss eine polysynaptische Verschaltung auf die Gegenseite der Rückenmarksebene stattfinden. Zwischen den Gruppen bestand, wie schon bereits ipsilateral, kein signifikanter Unterschied in den contralateralen mittleren Latenzen. Die auf der ipsilateralen Seite gemachte Beobachtung von *tendenziell* größeren Latenzen der CBL-Gruppe traf hier jedoch nicht zu (s.a. Kolb et al., 2006).

Latenzen der unkontingierten Antworten UR der beiden Mm. tibiales anteriores unter CSUS-Bedingungen

Bezüglich der Latenzen von UR unter CSUS-Bedingungen wurde in allen drei Gruppen, sowohl für das ipsilaterale als auch für das contralaterale Bein eine Verkürzung im Vergleich zur ungepaarten Reizgabe beobachtet. Allerdings waren die Unterschiede nur in der JCTR-Gruppe signifikant.

Dass bei Reizpaarung im Paradigma der Klassischen Konditionierung die Gabe des CS auch den Beginn des UR beeinflusst, wird in der Literatur als synaptische Faszilitation diskutiert. Anders als die bei der ungepaarten Reizung diskutierten Form der Faszilitation steht hier nicht das Ausmaß der Muskelvordehnung im Vordergrund sondern die vorhergehende

konditionierte Antwort CR, die für eine Verkürzung der Latenz der UR verantwortlich gemacht wird (Weisz and LoTurco, 1988).

5.1.3 Konditionierte Antworten: CR

Die physiologische Bedeutung konditionierter Antworten besteht vermutlich in einem für das Individuum zusätzlichen Schutz vor äußeren Einflüssen. Beim elektrisch ausgelösten Flexorreflex wird die Entfernung des gereizten Beines aus der Gefahrenzone und die Stabilisierung des Standes mit Kokontraktion der agonistischen und antagonistischen Muskulatur frühzeitig durchgeführt bzw. vorbereitet. Um bei diesem Experiment kognitive Prozesse weitgehend von der Einflussnahme auf die Messergebnisse auszuklammern, wurden folgende Punkte beachtet:

Durch Anwendung des Standard Delay Paradigmas für die Klassische Konditionierung (Gormezano and Kehoe, 1975) erfolgte die Präsentation des US definitionsgemäß unabhängig vom Verhalten des Probanden, welcher den US somit nicht verhindern konnte. Ferner wurde das Interstimulusintervall zwischen CS und US mit 450 ms so kurz gewählt, dass in diesem Zeitraum bei in den Versuchsaufbau nicht eingeweihten Probanden mit hoher Wahrscheinlichkeit keine kognitiv bedingten Willkürbewegungen zu erwarten waren. Die Dauer von 450 ms orientierte sich dabei an dem Wert, für den bei der Klassischen Konditionierung des Lidschlussreflexes maximale Auftrittswahrscheinlichkeiten erzielt wurden (Solomon et al., 1989; Woodruff-Pak et al., 1990).

Latenzen der konditionierten Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores

Während für UR die Latenzen aufgrund synaptischer Verschaltungsvorgänge ipsilateral kürzer waren als contralateral, wurden für die konditionierten Antworten auf der contralateralen Seite kürzere Latenzen gemessen (Tab.2.1 und 2.2). In der JCTR-Gruppe war der Unterschied signifikant, während in der CTRL-Gruppe das Signifikanzniveau von 5 % knapp verfehlt wurde, was vermutlich in dem geringen Umfang der Stichprobe der konditionierenden CTRL-Probanden begründet lag. In der Tabelle 2.2 ist jedoch ersichtlich, dass die Tendenz zu früheren CR in der CTRL-Gruppe bei 4 von 6 Probanden, welche beidseits CR etablierten, eindeutig festzustellen war.

Diese Beobachtung traf für die CBL-Gruppe nicht zu: dort war die Latenz für CR auf der

ipsilateralen Seite sogar kleiner als contralateral. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass der Mittelwert für das ipsilaterale Bein lediglich aus zwei Probandenmittelwerten gebildet wurde bzw. der des contralateralen Beins aus vier Probanden zustande kam.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der im Liegen durchgeführten Studie (Timmann et al., 2000) zeichnete sich eine eindeutige Tendenz für kürzere CR-Latenzen in der vorliegenden Studie ab (283 ± 52 ms vs. $336,8 \pm 74,1$ ms in der CTRL-Gruppe und 213 ± 66 ms vs. $323,3 \pm 62,0$ ms in der CBL-Gruppe). Wie auch in der Studie von Timmann et al. (2000) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der CTRL- und der CBL-Gruppe. Das bedeutet, dass die Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Studie für sich einheitlich sind, was wiederum die Wahrscheinlichkeit, dass die Unterschiede in den Latenzen zwischen den Studien lediglich auf einer zufälligen Streuung beruhen, verringert. Dieser Unterschied ist auf die bei Rossi und Decchi (1994) beschriebene Abhängigkeit des Reflexes von seinen Auslösebedingungen (hier Stehen vs. Liegen) zurückzuführen. Besonders interessant allerdings erscheint in diesem Zusammenhang, dass der bereits bei US-alone Bedingungen bestehende Unterschied von etwas kürzeren Latenzen für beide Gruppen in der vorliegenden Studie (95 ± 20 ms vs. $103,6 \pm 36,8$ ms für CTRL und 110 ± 61 ms vs. $124,6 \pm 37,4$ ms für CBL) bei CR noch deutlich stärker ausgeprägt war, d.h., dass möglicherweise die Bedeutung der Auslösebedingungen im Falle der Konditionierung noch verstärkt wird.

Auftrittswahrscheinlichkeit der konditionierten Antworten CR der beiden Mm. tibiales anteriores

Wie Rossi und Decchi (1994) zeigten, richtet sich der Flexorreflexe nach den Bedingungen, zu denen er ausgelöst wird. So kann das Reflexmuster entscheidend von propriozeptiven Informationen wie Veränderung der Körperlage, von z.B. liegend in stehend, modifiziert und auch von efferenten absteigenden motorischen Bahnen moduliert werden (Schomburg, 1990). Es stellt sich nun die Frage, ob eine Veränderung der Bedingungen von liegend zu stehend nicht nur auf das Reflexmuster sondern auch auf die Auftrittswahrscheinlichkeit konditionierter Antworten Auswirkungen hat.

In dieser Studie lag die mittlere Auftrittswahrscheinlichkeit für CR auf dem ipsilateralen Bein in der JCTR-Gruppe bei $p(\text{CR-i})_{\text{JCTR}} = 20 \pm 25$ %, in der CTRL-Gruppe bei $p(\text{CR-i})_{\text{CTRL}} = 13 \pm 13$ % und in der CBL-Gruppe bei $p(\text{CR-i})_{\text{CBL}} = 9 \pm 16$ %. Dabei bestand

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen. Beim Vergleich mit den Werten für die Klassische Konditionierung des Flexorreflexes im Liegen (Timmann et al., 2000) wurden dort eindeutig höhere Auftretswahrscheinlichkeiten in der Gruppe der gesunden Probanden vorgefunden. Für die gesunde Probandengruppe galt $p(\text{CR}) = 29,6 \pm 19,9$ %, wobei diese Gruppe von der Altersstruktur am ehesten mit der CTRL-Gruppe, also mit dem Wert $p(\text{CR}) = 13 \pm 13$ %, vergleichbar ist.

Der Vergleich der Werte für die Kleinhirnpatienten fällt genau umgekehrt aus: die mittlere Auftretswahrscheinlichkeit für CR betrug dort $p(\text{CR}) = 5,0 \pm 5,2$ % und lag damit deutlich unter dem Wert der Patienten mit Kleinhirnerkrankungen in dieser Studie. Der Vergleich des Ataxiegrades der beiden CBL-Gruppen gestaltet sich schwierig und ist nur mit Einschränkungen gültig, da unterschiedliche Skalen zur Beurteilung verwendet wurden (International Cooperative Ataxia Rating Scale (WFN) in der vorliegenden Studie vs. Ataxia Rating Scale, modifiziert nach Klockgether et al. (1990)). Dabei erzielte die CBL-Gruppe bei Timmann et al. (2000) einen Prozentrang von 21,7% mit $7,6 \pm 6,6$ von 35 maximal möglichen Zählern auf der Ataxie-Skala nach Klockgether et al. gegenüber 31,3% mit $31,3 \pm 8,8$ von 100 Zählern maximal in dieser Studie.

Der Wert $p(\text{CR})$ für das CBL-Kollektiv in der vorliegenden Studie ist deutlich größer als $p(\text{CR})$ zu liegenden Bedingungen obwohl die *gesunden* Probanden im Mittel eine um ca. die Hälfte *höhere* Auftretswahrscheinlichkeit $p(\text{CR})$ *im Liegen* aufwiesen und der Ataxiegrad in der vorliegenden Studie einen höheren Prozentrang hinsichtlich des maximal erreichbaren Wertes erreichte.

Dies bedeutet, dass das in dieser Studie untersuchte cerebelläre Patientenkollektiv trotz mit Einschränkungen stärker ausgeprägter Ataxie ein besseres Lernergebnis erzielte. Auch wurde keine signifikante Korrelation zwischen der CR-Auftretswahrscheinlichkeit und dem Ataxiegrad für die CBL-Gruppe in der vorliegenden Studie nachgewiesen (Tab. 1.2). Dies kann nur bedingt mit der "performance hypothesis" in Einklang gebracht werden, welche ein Defizit bei der Erfüllung erlernter Aufgaben nicht in erster Linie auf ein Lerndefizit zurückführt sondern einem rein motorischen Defizit bei der Ausführung des Erlernten zuschreibt (Welsh and Harvey, 1992). Die Annahme, dass die höheren $p(\text{CR})$ der CBL-Gruppe in dieser Studie in der unterschiedlichen Körperlage (stehend anstatt liegend) begründet liegen könnte, wird durch den Vergleich der gesunden Kontrollgruppen, die höhere $p(\text{CR})$ für die Probanden im Liegen zeigten, abgeschwächt. Ein nicht zu vernachlässigender Aspekt für die divergenten Werte für $p(\text{CR})$ ist in der Unterschiedlichkeit der Pathologie der

Kleinhirnerkrankungen der beiden Gruppen zu sehen. Während in dieser Studie ausschließlich Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen teilnahmen, bestand das Probandenkollektiv bei Timmann et al. (2000) überwiegend aus Probanden mit fokalen Läsionen. In der Literatur wird spekuliert über die Beteiligung von Teilen der cerebellären Kerne an der Modulation des Flexorreflexes (Timmann et al., 1996). Diese gilt auch in Bezug auf Konditionierungsvorgänge dieses Reflexes. Es ist also vorstellbar, dass im Rahmen fokaler Läsionen insbesondere für die Klassische Konditionierung des Flexorreflexes relevante Strukturen geschädigt sind und somit ein erhebliches Lerndefizit zu erwarten ist während insgesamt gesehen das klinische Bild der Ataxie weniger stark ausgeprägt ist. Diese Beobachtung liegt ein Prinzip der funktionellen Kompartimentierung des Kleinhirns nahe und wurde auch schon in vorhergehenden Studien beschrieben (Dichgans and Diener, 1984; Timmann et al., 1996).

Zu beachten ist, dass der relativ hohe Wert für p(CR) ipsilateral in dieser Studie ausschließlich von zwei Kleinhirnpatienten getragen wird, während der Rest der Probanden ipsilateral kaum CR zeigten. Für das hier untersuchte Probandenkollektiv wurde keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Ataxie und der Fähigkeit, CR zu zeigen, festgestellt (Tab.1.2).

Zusammenfassend führen diese Beobachtungen einer größeren Lernleistung trotz deutlich ausgeprägter Ataxie und einer niedrigeren Lernleistung des gesunden Vergleichskollektivs zur Annahme, dass sowohl die Fähigkeit der Etablierung von CR als auch der regelrechten Ausführung des Flexorreflexes an Kleinhirnstrukturen gebunden sind, primär aber voneinander aber unabhängig sind. Beide Funktionen münden jedoch in der gemeinsamen "motorischen Endstrecke", sodass eine Differenzierung bei ataktischen Patienten deutlich erschwert ist

Konditionierte Antworten des M. tibialis ant. wurden auf der Seite contralateral zur Reizung bei den Gruppen JCTR und CTRL häufiger beobachtet als ipsilateral (Tab. 2.1 und 2.2), der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($P = 0.2518$). Allerdings basiert diese statistische Aussage auf einer sehr kleinen Patientengruppe ($n = 8$), weshalb ein Unterschied an einer größeren Gruppe durchaus denkbar ist.

5.2 Diskussion biomechanischer Parameter

5.2.1 Vertikale Bodenkräfte und CVP-Verlauf

Die Lage des Körperschwerpunkts und folglich auch dessen Projektion auf die Horizontalebene (CVP) ist das Ergebnis aus einer Vielzahl von Muskel- und Körperbewegungen und wird aus den vertikalen Bodenkräften (siehe Absatz 4.2.1) ermittelt. Der CVP stellt somit ein Summenmaß dar, anhand dessen aufschlussreiche Erkenntnisse über motorische Lernvorgänge bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen gewonnen werden konnten.

Unter US-alone-Bedingungen erfolgte eine CVP-Exkursion zunächst zur Seite des gereizten Beins, der eine Verschiebung des Körperschwerpunkts auf die Seite des contralateralen Beins (Standbein) folgte. Dieses Phänomen zu Beginn der Vektorschleife wird in der Literatur als “medio-lateral preparatory Balance-Adjustment” (ML PBA) des “Center-of-pressure” bezeichnet (Andersen et al, 2003; Bent et al., 2001; McIlroy et al., 1999). Dabei erfolgt die initiale Verlagerung nach “medial” aus der Sicht des contralateralen Beins (Standbein) und nach “lateral” aus der des gereizten Beins.

ML PBAs wurden zunächst für willentliche, also nicht reflektorisch ausgelöste Bewegungen beschrieben. Dort wurde das Auftreten von ML PBA als vorbereitende Maßnahme für die folgende Verschiebung des Körperschwerpunkts hin zum Standbein als protektives Manöver gegen seitliche Standinstabilität interpretiert (McIlroy et al., 1999). Erst nachdem eine ausreichende Stabilisierung durch das contralaterale Bein (Standbein) gewährleistet ist, wird in der Folge das ipsilaterale Bein angehoben. McIlroy et al. (1999) zeigte, dass diese Reihenfolge nicht nur für willentliche sondern auch für Reflexbewegungen im Rahmen des Flexorreflexes gilt. Dabei besteht folgender Konflikt: Zum einen wird das gereizte Bein vom Reizort reflektorisch entfernt (“Flucht”). Andererseits muss aber erst die Stabilität im Stand gewährleistet, d.h. zunächst etabliert bzw. erhöht werden. Dies wird aber nur durch ML PBAs mit Verlagerung des CVP zunächst in Richtung des auslösenden Reizes erreicht.

Wie verhält es sich nun bei gesunden Probanden (Gruppen JCTR und CTRL), wenn bei der klassischen Konditionierung ein konditionierender Reiz CS dem unkonditioniertem Reiz US vorausgeht?

Die Antwort lautet, dass ML PBA bereits im CSUS-Fenster einsetzen und weitgehend abgeschlossen waren, bevor der US eintrat (Abb. 10 und 11, insbesondere Abb. 13). Der CVP

befand sich am Ende des CSUS-Zeitfensters nach initialer Exkursion nach ipsilateral fast wieder am Ursprung des Koordinatenkreuzes. So konnte fast unmittelbar nach US-Gabe die Verlagerung des CVP auf das Standbein, die das eigentliche, den Stand stabilisierende Moment darstellte, erfolgen.

Auch in der CBL-Gruppe fand bereits im CSUS-Fenster eine Abweichung des CVP vom Koordinatenursprung statt (Abb. 12 und insbesondere 13). Dies deutet auf das Vorliegen konditionierter Antworten hin, entspricht aber nicht dem Bild vollwertiger, suffizienter ML PBA.

Hufschmidt et al. (1980) konnten anhand vertikaler und horizontaler Kräfteanalysen Schwankungen des Körperschwerpunkts mit neurologischen Funktionsstörungen in Verbindung bringen. In der vorliegenden Studie erfolgte die Analyse des aus den vertikalen Bodenkräften ermittelten CVP (keine Erfassung der horizontalen Kräfte), also der Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene. Dies stellt eine Reduktion der Verhältnisse des Center-of-Body-Mass dar und ist in der Literatur eine gängige Größe zur Bestimmung posturaler Instabilität bei Probanden mit cerebellären Störungen (Dichgans and Mauritz, 1983; Diener et al., 1982). Kolb et al. (2004) wiesen anhand des CVP konditionierte Antworten bei der Klassischen Konditionierung posturaler Reflexe nach (s. 5.2.2.3).

5.2.2 Quantitative CVP-Analyse

In der graphischen Analyse des CVP-Verlaufs konnte bereits gezeigt werden, dass sich die Resultate der im EMG beobachteten konditionierten Antworten auch auf die CVP-Exkursion im CSUS-Zeitfenster auswirkten. Dabei war bei den Gruppen JCTR und CTRL eine CVP-Auslenkung im CSUS-Fenster sowie eine Veränderung der Form der Vektorschleife infolge Reizpaarung deutlich ersichtlich während in der CBL-Gruppe diese Veränderungen diskret ausfielen aber dennoch Indizien für motorische Lernvorgänge lieferten. Die quantitative Analyse erhärtete die Hinweise auf Konditionierungsvorgänge in der CBL-Gruppe.

5.2.2.1 Ereignisse vor Eintritt des CS (Zeitbereich I, 0 - 249 ms)

Trajektorienlängen $l(\text{traj})$ im Zeitbereich I

Im Zeitbereich I, also vor Verabreichung jeglicher Reize, unterschieden sich die Bedingungen

für die Probanden in keiner Hinsicht. Es sind also identische Ergebnisse der absoluten Trajektorienlängen für die gleiche Gruppe im CSUS- und im US-alone-Paradigma anzunehmen. Dass die Ergebnisse dennoch nicht identisch waren, liegt in natürlich bedingten Schwankungen der Körperschwerpunktslage zu Ruhebedingungen, denen jedes Individuum unterworfen ist, begründet. Erst bei unendlicher Einzelversuchszahl pro Proband wären die Werte exakt identisch. Trotz der nun hier begrenzten Zahl von Messungen aber lieferte die Durchführung des Mann-Whitney-Tests für alle drei Gruppen das zu erwartende Ergebnis, dass sich die Trajektorienlängen nicht signifikant voneinander unterschieden.

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y) im Zeitbereich I

Die Ergebnisse für die Quotienten Q (A_x/A_y) zu gepaarter und ungepaarter Reizgabe unterschieden sich, wie bereits bei den Trajektorienlängen, in keiner der drei Gruppe signifikant voneinander.

Für allen drei Gruppen galt, dass der Quotient Q (A_x/A_y) im Mittel stets einen Wert > 1 annahm. Dies bedeutet, dass die Auslenkung des CVP zu Ruhebedingungen im Stehen in der Frontalebene leicht überwog, was in Einklang zu den Ergebnissen von Dichgans und Mauritz (1983) steht.

5.2.2.2 Ereignisse zwischen CS und US (Zeitbereich II, 250 - 699 ms)

Trajektorienlängen $l(\text{traj})$ im Zeitbereich II

Der Vergleich der absoluten Trajektorienlängen im Zeitbereich II zeigte eine signifikante Zunahme der Trajektorienlänge infolge der Reizpaarung für alle drei Gruppen, wenngleich der Unterschied in der CBL-Gruppe geringer ausfiel ($P_{JCTR} = P_{CTRL} < 0.0001$ und $P_{CBL} = 0.0033$).

Da für die Gruppen JCTR und CTRL im EMG eindeutig CR nachgewiesen wurden (u.a. Abschnitt 4.1), wurde daraus geschlossen, dass die hochsignifikante Zunahme der Trajektorienlängen in diesem Zeitbereich bei Reizpaarung aus CVP-Auslenkungen resultierte, die auf konditionierte Antworten zurückzuführen waren. Dies bedeutet, dass der CVP als Summenmaß sämtlicher auf den Körperschwerpunkt einwirkender Muskeln und Bewegungen,

einen sensitiven Analyseparameter zur Erfassung assoziativer motorischer Lernprozesse darstellt.

In der CBL-Gruppe unterschieden sich die Trajektorienlängen zu den unterschiedlichen Bedingungen ebenfalls signifikant voneinander, allerdings war der Unterschied deutlich weniger ausgeprägt als in den Gruppen JCTR und CTRL (Abnahme der P-Werte von

$P_{JCTR} = 0.1732$ bzw. $P_{CTRL} = 0.1879$ im Zeitbereich I auf $P < 0.0001$ in beiden Gruppen im Zeitbereich II vs. Abnahme von $P_{CBL} = 0.0892$ im Zeitbereich I auf $P_{CBL} = 0.0033$ im Zeitbereich II). Das Hinzuziehen der Abbildungen der CVP-Auslenkungen im Zeitbereich II (Abb. 13) belegt jedoch, dass auch in dieser Gruppe ein assoziativer Lernprozess vorlag und der Unterschied in den Trajektorienlängen nicht auf einer zufälligen Schwankung (z.B. im Rahmen der Ataxie) beruht:

Man beachte, dass in Abbildung 13 bei allen drei Gruppen unter US-alone-Bedingungen **im Mittel** keine Auslenkung des Trajektors vorhanden war, die Trajektorienlängen samt Standardabweichungen aber dennoch nicht 0 betragen. Dies ist jedoch kein Widerspruch. Die Trajektorienlängen entstanden aus natürlich bedingten Schwankungen der Körperschwerpunktslage unter Ruhebedingungen bzw. beruhten auf ständige kleine Korrekturbewegungen zum Erhalt des Körpergleichgewichts.

In der Abbildung 13 ist aber unter US-alone Bedingungen dennoch lediglich ein Punkt zu sehen, da hier der CVP als Mittelwerte **ohne** Streuungsmaß dargestellt ist. Um diesen Punkt herum fanden die Schwankungen statt, deren Streuung unter US-alone-Bedingungen im gesamten Beobachtungszeitraum II in alle Richtungen gleich war (unter Wahrung des Verhältnisses Q (A_x/A_y)).

Bei Reizpaarung fand bei den Gruppen JCTR und CTRL aufgrund der Etablierung konditionierter Antworten im Mittel eine CVP-Auslenkung statt (jeweils kleine Vektorschleife in Abb. 13). Dies bedeutet, dass im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 250 - 699 ms die Streuungen nicht mehr in alle Richtungen gleich häufig bzw. gleich stark auftraten sondern sich in eine Richtung häuften und eine Veränderung des Mittelwerts erwirkten (zunehmend "gerichtete" Streuung).

Obwohl nun in der CBL-Gruppe der Unterschied zwischen $l(\text{traj, US-al})$ zu $l(\text{traj, CSUS})$ zum Zeitbereich II im Vergleich zum Zeitbereich I deutlich weniger ausgeprägt war als in den Gruppen JCTR und CTRL und möglicherweise auf einer Schwankung z.B. im Rahme der Ataxie hätte beruhen können, belegt die Tatsache, dass keine indifferente sondern eine "gerichtete" CVP-Streuung vorliegt, dass auch in der CBL-Gruppe CR etabliert wurden.

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y) im Zeitbereich II

Wie bereits schon zum Zeitbereich I, nahm auch hier der Quotient $Q(A_x/A_y)$ stets Werte > 1 an. Darüber hinaus wurde eine Zunahme des Zahlenwerts unter CSUS-Bedingungen in allen drei Gruppen festgestellt, was eine Zunahme der maximalen Auslenkung in der Frontalebene im Verhältnis zur maximalen Auslenkung in der Sagittalebene bedeutet. Diese Veränderung war in den Gruppe JCTR und CTRL hochsignifikant und belegt einen assoziativen Prozess. Die auch in der CBL-Gruppe beobachtbare Tendenz der Zunahme von $Q(A_x/A_y)$ war jedoch nicht signifikant.

5.2.2.3 Ereignisse nach US (Zeitbereich III, 700 - 1390 ms)

Trajektorienlängen $l(\text{traj})$ im Zeitbereich III

Die absoluten Trajektorienlängen im Zeitbereich III unterschieden sich bei Reizpaarung in allen drei Gruppen hochsignifikant von denen unter US-alone- Bedingungen und belegen einen assoziativen Lernprozeß.

Die Analyse des CVP zum Nachweis von CR wurde bereits bei Kolb et al. (2004) angewandt wobei als US das plötzliche Auslenken einer Bodenplattform (Perturbation) eine Standinstabilität erzeugte und einen posturalen Reflex auslöste (UR). Bei der gesunden Kontrollgruppe kam es bei Reizpaarung zu einer signifikanten Verkürzung der Trajektorienlänge des CVP wobei bereits vor US-Gabe eine CVP-Auslenkung in entgegengesetzte Richtung der durch den US ausgelösten CVP-Verlagerung beobachtet wurde. Auch war die Amplitude des UR vermindert, wobei keine dieser Beobachtungen in signifikantem Ausmaß in der CBL-Gruppe vorhanden war.

Quotient der maximalen Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und Sagittalebene (A_y) im Zeitbereich III

Auch für $Q(A_x/A_y)$ bestanden in allen drei Gruppen hochsignifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Reizpaarung und der singulären Reizgabe. Dies untermauert weiter das Vorliegen eines plastischen Prozesses auch für die CBL-Gruppe.

Maximale Auslenkung des CVP in der Frontalebene (A_x) und der Sagittalebene (A_y)

Die maximale CVP-Auslenkung (A_x) in der Frontalebene zeigte in allen drei Gruppen eine hochsignifikante **Zunahme** bei CS-Gabe. Demgegenüber stand eine sehr viel geringere **Abnahme** der Auslenkung in der Sagittalebene, welche lediglich in den Gruppen JCTR und CBL signifikant war.

Auffallend ist, dass in der CBL-Gruppe die Absolutwerte der Auslenkungen deutlich geringer waren als in den beiden anderen Gruppen. Diese Beobachtung trifft auch auf die Trajektorienlängen des Zeitbereichs III zu und spiegelt auch die Beobachtungen der Abbildungen 10 bis 12 wider, wo die Kurven der CVP-Verlaufs der CBL-Gruppe kleiner waren. Trotz dieses in der CBL-Gruppe beobachteten von den beiden anderen Gruppen abweichenden CVP-Verlaufs, der im Zusammenhang mit den pathologischen Veränderungen des Kleinhirns zu sehen ist, fanden aber auch in dieser Gruppe signifikante Veränderungen bei CS-Gabe statt. Diese erlauben, auch im Zeitbereich III in dieser Gruppe von einem motorischen Lernprozess zu sprechen.

Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene $t(|v|, x)$ und in der Sagittalebene $t(|v|, y)$

Alle bisherigen quantitativen Analysen des CVP bezogen sich auf Ausmaß und Gestalt der CVP-Auslenkung, jedoch nicht über deren zeitlichen Ablauf.

Die Analyse des *Zeitpunkts* der betragsmäßig größten *Geschwindigkeit* der CVP-Auslenkung ermöglichte, Veränderungen der Dynamik reflektorischer Bewegungen und des zeitlichen Ablaufs bei CS-Gabe zu erfassen. Zu den Zeitpunkten $t(|v|, x)$ und $t(|v|, y)$ erreichte die CVP-Exkursion die größte Dynamik. Anders als bei den bisherigen Parametern wurden anstatt der Mittelwerte die Lageparameter Median, das Quartil zu 25 %, Quartil 1 (Q_1), und das Quartil zu 75 %, Quartil 3 (Q_3), gebildet. Der Median bzw. die Quartile sind gegen Ausreißer robuster, zumal nicht von einer normalverteilten Streuung der Messwerte in Bezug auf den Mittelwert ausgegangen werden kann.

Unter US-alone-Bedingungen trat in allen drei Gruppen $t(|v|, x, \text{US-al})$ **nach** $t(|v|, y, \text{US-al})$ auf während bei Reizpaarung in allen drei Gruppen $t(|v|, x, \text{CSUS})$ **vor** $t(|v|, y, \text{CSUS})$ beobachtet wurde. Diese Änderung im zeitlichen Ablauf der Zeitpunkte der maximalen Auslenkungsgeschwindigkeit des CVP war statistisch hochsignifikant und ist Ausdruck eines

Konditionierungsvorganges. Allerdings unterscheidet sich das Bewegungsmuster der CBL-Gruppe von dem der gesunden Probanden. Während bei Reizpaarung in den Gruppen JCTR und CTRL im CSUS-Fenster CVP-Auslenkungen in der Frontalebene dominierten, erfolgte in der CBL-Gruppe die Auslenkung fast ausschließlich in der Sagittalebene (Abb. 13), gefolgt von einer überwiegenden Auslenkung nach rechts unmittelbar nach Gabe des US (Abb.12, oben). Der dazu im Vergleich "geschwungene" Bewegungsablauf der gesunden Probanden (Abb. 10 und 11) erfolgte in der CBL-Gruppe tendenziell in einzelnen Bewegungskomponenten. Dieses Phänomen der Zerlegung einer komplexen Bewegung in ihre Einzelvektoren bei Kleinhirnschädigungen wird in der Literatur als Dekomposition bezeichnet. Sie tritt insbesondere bei Mehrgelenkbewegungen auf, die in Einzelgelenkbewegungen zerlegt werden weil diese weniger gestört sind und ist Ausdruck der Ataxie (Timmann and Kolb, 2003; Bastian and Thach, 2002; Ghez, 1991).

5.3 Diskussion der Raumparameter

Das mit Ultraschallmikrophonen arbeitende Meßsystem ist zur Analyse von Bewegungen konstruiert worden. Dabei hat es sich bisher insbesondere bei orthopädischen Fragestellungen (Illyes and Kiss, 2005; Malmstrom et al., 2003; Wang et al., 2005) aber auch bei neurologischen Untersuchungen bewährt. Hermsdörfer entwickelte standardisierte Untersuchungsprozeduren zur Analyse von repetitiven Willkürbewegungen der oberen Extremität (Hermsdörfer, 2002; Hermsdörfer et al., 2003). Darauf aufbauend und modifiziert erfolgte in der vorliegenden Studie die Anwendung des Ultraschall-Meßsystems zur Analyse von Reflexen und zum Nachweis assoziativer Lernprozesse.

5.3.1 Raumwinkel α und dessen Projektion β auf die Horizontalebene

Die räumlichen Koordinaten der gereizten unteren Extremität im dreidimensionalen Raum wurden mit drei kleinen Mikrofonen (Markern) erfasst, die im dreidimensionalen Raum ein Dreieck bilden, sodass drei mögliche Winkel im Dreieck bestimmbar sind. In diesem Experiment wurde ausschließlich der Knie-Flexionswinkel untersucht und wurde als Raumwinkel α bezeichnet (s. 3.6.3).

Die Winkelbestimmung bietet den Vorteil, dass die Information aller *drei* Marker eines Beines, aus deren Koordinaten der Flexionswinkel wird, in einem *einzigem* Parameter sinnvoll

zusammengefasst wird und dabei anschaulicher ist, als die isolierte Betrachtung der drei zur Winkelberechnung erforderlichen Marker, welche die Analyse von *neun* Parametern (x , y und z -Koordinate für jeden der drei Marker) bedeuten würde. Der Winkel ist also ein Summenmaß. Dabei ändert sich α solange nicht, als die relative Position der Marker im Raum zueinander gleich bleibt, selbst wenn sich die durch die drei Marker aufgespannte Ebene ständig in ihrer Lage im Raum verändert. Der Winkel α stellt damit ein Maß für den Flexionsgrad im Kniegelenk dar, jedoch nicht die "Position" der Extremität im dreidimensionalen Raum.

Der Winkel β stellte die Projektion von α in z -Richtung auf die Horizontalebene dar, welche zwischen der x -Achse und der y -Achse aufgespannt wird. Dies entspricht einer Sicht von oben auf die Versuchsperson. Da der Winkel β durch eine Projektion zustande kommt, ist er, im Gegensatz zu α , nicht robust gegen Veränderungen der "Position" der Extremität im Raum, die durch eine Rotation bzw. Abduktion/Adduktion im Hüftgelenk verursacht wird.

Im Rahmen einer Studie zur Analyse von Sägebewegungen des Arms berechnete Hermsdörfer (2002) den Messfehler für die Winkelprojektion des Ellbogen-Flexionswinkels (Raumwinkel) auf die Sagittalebene (Projektionswinkel, Blick von der Seite). Dieser entstand, wenn die Bewegungsbahnen der Marker nicht in der Bezugsebene lagen, d.h. wenn die Bewegung nicht exakt in der Sagittalebene erfolgte. Dieser Messfehler betrug lediglich knapp 10° wenn eine Bewegung in einem Winkel von immerhin 45° diagonal zur Bezugsebene (Sagittalebene) ausgeführt wurde, allerdings basierend auf der Annahme, dass mindestens *ein* Winkelsegment (also eine Markerlinie) in der Bezugsebene (Sagittalebene) liegt.

Im Unterschied dazu kann in der vorliegenden Studie jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass eine oder sogar alle beiden Bewegungsbahnen in der Bezugsebene (Projektionsebene, hier: Horizontalebene) liegen, denn anders als bei Hermsdörfer (2002) handelt es sich nicht um planbare Willkürbewegungen sondern um eine reflektorische Bewegung. Es muß damit gerechnet werden, dass diese potentiell in allen ihr seitens der Gelenkanatomie zur Verfügung stehenden Freiheitsgraden stattfindet und einer großen Variabilität hinsichtlich ihrer Auslösungsbedingungen unterliegt (z.B. Rossi and Decchi, 1994), womit sich der Messfehler für die Winkelprojektion zu jedem Zeitpunkt bedeutend ändert. Der Winkel β kann sich dabei prinzipiell aus zwei Gründen ändern: Erstens bei Flexion im Kniegelenk (Änderung von α) und zweitens bei Rotation bzw. Abduktion/Adduktion im Hüftgelenk (Abb. 15). Dabei kann im Extremfall α unverändert bleiben.

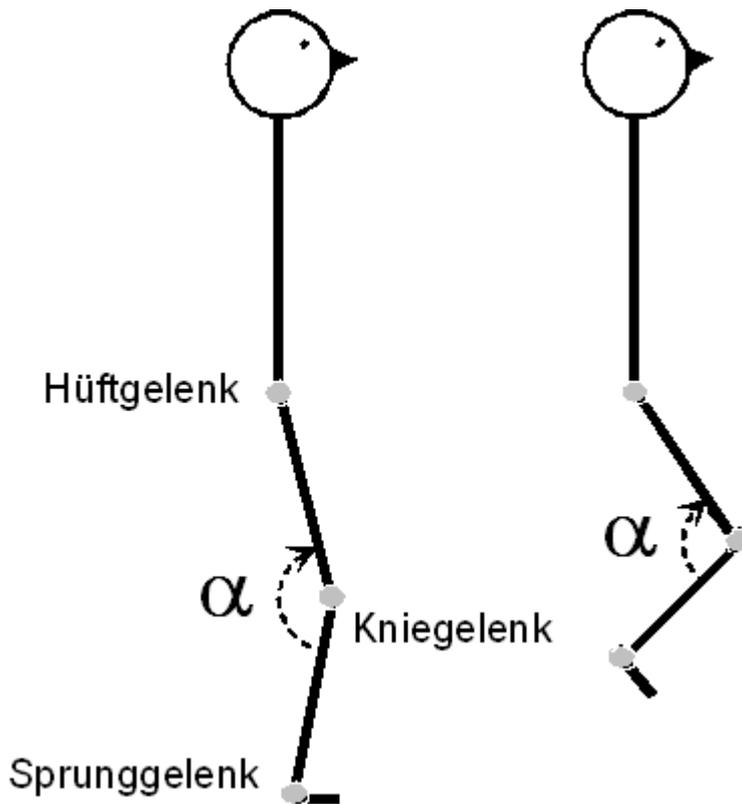
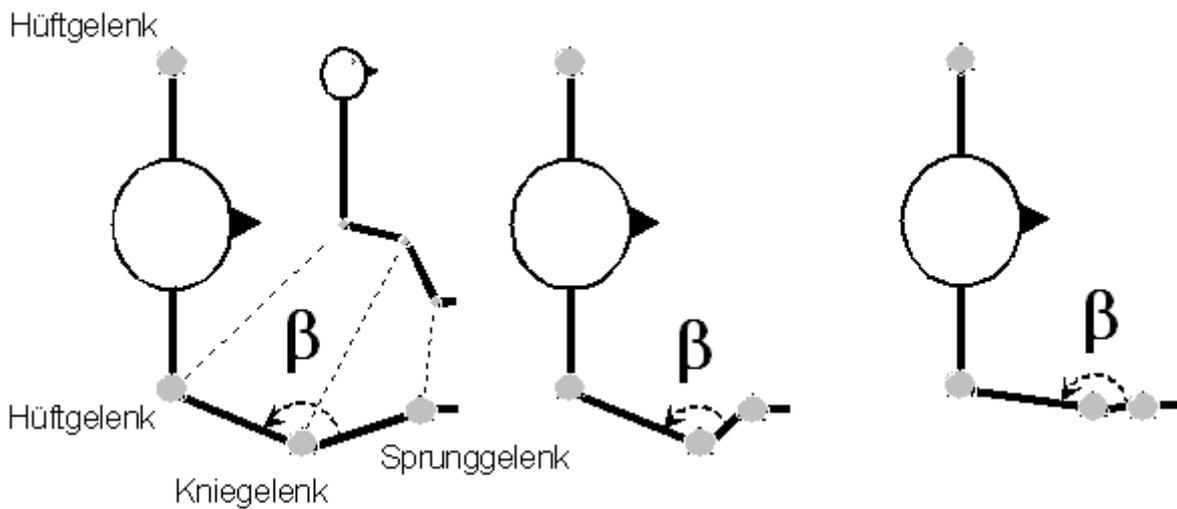


Abb. 15

Obere beiden Figuren, links: Proband, von der Seite, im Stand unter Ruhebedingungen, Beine nur minimal flektiert. Der Winkel α stellt den Flexionswinkel des Kniegelenks des zu reizenden Beins dar.

Obere beiden Figuren, rechts: Proband, von der Seite, im Stand, nach elektrischer Reizung, deutliche Flexion im Kniegelenk. Der Winkel α ist aufgrund der Flexion deutlich verringert, der Stand wird ausschließlich durch das contralaterale Standbein gesichert (nicht dargestellt).



Untere Figurenreihe: Blick auf die Probanden von oben. **Links:** zur Verdeutlichung der Veränderung von β , welches die vertikale Projektion von α auf die Horizontalebene darstellt, ist ein Proband mit deutlicher Flexion und leichter Außenrotation im Hüftgelenk und leichter Flexion im Kniegelenk abgebildet. **Mitte:** Im Vergleich zu links erfolgte lediglich eine Zunahme der Flexion im Kniegelenk (α wurde kleiner), woraufhin auch β kleiner wurde. **Rechts:** Im Vergleich zur Mitte fand lediglich eine Innenrotation im Hüftgelenk statt. Obwohl der Flexionsgrad des Knies (und somit α) gleich blieb, wurde dennoch β größer.

Die beiden Faktoren "Position" und "Flexionswinkel" können sich unabhängig voneinander verhalten und sowohl additiv als auch kompetitiv sein, d.h. α und "Position" der Extremität können beim Reflex so verändert werden, dass sie beide für sich alleine genommen schon jeweils eine Vergrößerung von β bedeuten würden und sich somit additiv hinsichtlich der Größe von β verhalten. Allerdings könnten sich α und die "Position" der Extremität genau gegenläufig verhalten und sich im Extremfall komplett oder zumindest partiell aufheben. Daraus resultiert, dass eine Veränderung von β keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Bewegung erlaubt, d.h., die Veränderung von β ist *mehrdeutig*, im Gegensatz zu α .

Dennoch birgt die Erfassung von β folgenden Vorteil: Die *Sensitivität* von β zur Erfassung von Bewegungen im CSUS-Fenster ist dadurch potentiell höher als die von α , denn es ist theoretisch vorstellbar, dass z.B. ausschließlich eine "Positionsänderung" der Extremität ohne Flexion erfolgt, die der alleinigen Bestimmung von α entgeht. Andererseits existiert für β aber auch "blinder Bereich", nämlich, wenn α und die "Position" der Extremität exakt gegenläufig sind und sich aufheben.

Für die praktische Versuchsdurchführung und quantitative Auswertung sind diese Grenzfälle aber unerheblich. Bei einer Zahl von insgesamt 120 Einzelreizungen pro Proband ist es als sehr unwahrscheinlich anzunehmen, dass ein bedeutender Teil der Messungen in den "blinden Bereich" von β fällt. Ansonsten gilt, dass, selbst wenn sich α und die "Position" der Extremität partiell konkurrierend zueinander verhalten, sie sich dennoch nicht aufheben und β somit Bewegungen im CSUS-Fenster erfasst. Dieser Sachverhalt wird bei der Diskussion der Latenz der Winkelveränderung von α und β nochmals aufgegriffen werden.

5.3.2 Latenz $t(\text{Onset})$ der Winkelveränderung von α und β

In den beiden Gruppen JCTR und CTRL wurde eine Verringerung von $t(\text{Onset}, \alpha)$ bei Reizpaarung beobachtet, die hochsignifikant und so stark ausgeprägt war, dass $t(\text{Onset}, \alpha, \text{CSUS})$ in beiden Gruppen im Mittel kleiner als 0 ms (Zeitpunkt US) war (Tab. 4). Da für beide Gruppen im EMG eindeutig CR nachgewiesen wurden (u.a. Abschnitt 4.1), wurde daraus geschlossen, dass die gemessene Verkürzung der Latenzen für die Winkelveränderung auf CR zurückzuführen waren. Dies bedeutet, dass die Messung des Flexionswinkels α mit einem Ultraschallsystem eine geeignete Methode zum Nachweis klassischer Konditionierungsvorgänge darstellt.

In der CBL-Gruppe konnte für $t(\text{Onset}, \alpha)$ ebenfalls die Tendenz zur Verkürzung der Latenz

beobachtet werden, diese war jedoch gering und nicht signifikant ($P_{CBL} = 0.2527$) und wurde als Hinweis aber nicht als Beweis zur Etablierung von CR interpretiert.

Anders hingegen bei $t(\text{Onset}, \beta)$, wo auch in der CBL-Gruppe die Verkürzung der Latenz bei Reizpaarung deutlich ausgeprägt und auch signifikant war ($P_{CBL} = 0.0249$), sodass für den Winkel β konditionierte Antworten CR nachgewiesen wurden.

Für den Nachweis von CR hat sich die zeitliche Änderung des Winkels β als geeigneter Parameter und deutlich sensitiveres Maß als der Winkel α erwiesen. Selbst wenn sich α und die "Position" der Extremität hinsichtlich der quantitativen Größenänderung von β in einem bestimmten Teil der Fälle gegenläufig verhalten, und dies muss der Wahrscheinlichkeit nach für einen Teil der Fälle angenommen werden, heben sie sich lediglich in einem zu vernachlässigendem Teil komplett auf und führen immer noch zu einer Veränderung von β , die ein Erfassen von CR im CSUS-Fenster erlaubt.

Ausblick

Die vorliegende Studie konnte anhand der bereits etablierten Methodik der EMG-Analyse (elektrophysiologische Parameter) aber auch anhand der für die Untersuchung der Klassischen Konditionierung neu eingeführten Ansätze der Raumparameteranalyse und der Analyse biomechanischer Parameter eindeutig konditionierte Antworten nachweisen, sowohl bei den gesunden Probanden als auch, mit geringerer Auftrittswahrscheinlichkeit, in der CBL-Gruppe. Dazu eigneten sich insbesondere Summenmaße wie der CVP und die Projektion des Knieflexionswinkels auf die Horizontalebene, die das Ergebnis einer Summe von Muskelaktivitäten und deren Zusammenspiel darstellen. Dabei gelang es, trotz der bei CBL-Patienten zugrunde liegenden Ataxie, CR nachzuweisen. In der Zusammenschau mit anderen, ähnlich aufgebauten Studien konnte hier trotz eines höheren Ataxiegrads eine höhere CR-Auftrittswahrscheinlichkeit beobachtet werden (bei eingeschränkter Vergleichbarkeit aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Ataxieskalen, s. 5.1.3).

Sowohl das Auftreten von Ataxie als auch die Etablierung von CR sind wesentlich durch die Integrität cerebellärer Strukturen beeinflusst, die vorliegende Studie lieferte aber keinen Anhalt für eine enge Korrelation zwischen den beiden cerebellären Funktionsbereichen. Dies spricht für das in der Literatur diskutierte Prinzip der funktionellen Kompartimentierung des Kleinhirns (Dichgans and Diener, 1984; Timmann et al., 1996).

In der Zukunft könnten weitere Studien an Patienten mit klar lokalisierten cerebellären Läsionen mithilfe der hier neu eingeführten sensitiven Analyse der Summenmaße weitere Beiträge zur Klärung der funktionellen Kompartimentierung liefern.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte die Klassische Konditionierung des Flexorreflexes im Stand bei gesunden Probanden und Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen. Dabei wurde insbesondere die Frage untersucht, inwiefern das Kleinhirn an assoziativen Lernprozessen beteiligt ist und welche Parameter sich zum Nachweis klassisch konditionierter Antworten eignen.

Die Auslösung des Flexorreflexes (unkonditionierte Antwort, UR) erfolgte durch einen elektrischen Reiz (unkonditionierter Stimulus, US) des Nervus tibialis. Eine Sitzung umfasste pro Proband 50 Durchgänge mit alleiniger elektrischer Reizung (US-alone), denen 70 Durchgänge mit zusätzlicher Gabe von akustischen Signalen (CS) vorausging (gepaarte Reizung, CSUS-Bedingungen). Das akustische Signal wurde über Kopfhörer als konditionierender Reiz (CS) 450 ms vor US-Gabe dargeboten. Bei erfolgreicher Konditionierung entwickelte der Proband im Laufe des Experiments konditionierte Reflexantworten (CR), die vor US-Gabe auftraten. Zur Erfassung von CR bzw. UR dienten die Muskelaktivitätsmessung mittels EMG, biomechanische Parameter (vertikalen Bodenkräfte und Projektion des Körperschwerpunkts auf die Horizontalebene, CVP) sowie Raumparameter (Flexionswinkel α des Kniegelenks des gereizten Beins bzw. die als β bezeichnete Projektion des Winkels α auf die Horizontalebene). Die Probanden wurden in drei Gruppen eingeteilt: junge, gesunde Probanden (JCTR), Patienten mit degenerativen Kleinhirnschädigungen (CBL) und eine dazu nach Geschlechterverhältnis und Altersstruktur ähnliche Kontrollgruppe (CTRL).

In den Gruppen JCTR und CTRL waren die Latenzen von UR-Muskelantworten am gereizten Bein deutlich kürzer als am contralateralen Bein, wobei bei Reizpaarung zusätzlich eine Verkürzung der UR-Latenz auf beiden Beinen beobachtet wurde. In der CBL-Gruppe wurden weder ipsilateral noch contralateral die Latenzen durch CS signifikant verringert. Die CBL-Patienten waren jedoch in der Lage, CR zu etablieren, wenngleich die CR-Auftretswahrscheinlichkeit tendenziell geringer war als bei JCTR und CTRL.

Die Analyse des CVP der Gruppen JCTR und CTRL zeigte, dass sich die in den EMG-Aufzeichnungen beobachteten konditionierten Antworten auch anhand der CVP-Exkursionen nachweisen ließen, ebenso, wenn auch in geringerem Umfang, in der CBL-Gruppe.

Die räumliche Bewegungsanalyse zeigte in den Gruppen JCTR und CTRL eine Verkürzung

der Latenzen für die Winkelveränderung von α und β bei Reizpaarung, wodurch CR belegt werden konnten. In der CBL-Gruppe waren lediglich anhand β eindeutig CR nachweisbar. Dabei unterscheidet sich der Winkel α von β darin, dass letzterer nicht nur Veränderungen des Knieflexionswinkels erfasst sondern auch durch Rotation bzw. Abduktion/Adduktion im Hüftgelenk beeinflusst wird.

Zusammenfassend konnten sowohl anhand elektrophysiologischer und biomechanischer Parameter sowie bei der Raumparameteranalyse jeweils eindeutig konditionierte Antworten bei den gesunden Probanden nachgewiesen werden. Auch in der CBL-Gruppe waren CR nachweisbar, wenngleich bei geringerer Auftrittswahrscheinlichkeit. Dazu eigneten sich insbesondere Summenmaße wie der CVP und die Projektion des Knieflexionswinkels auf die Horizontalebene, die die Summe einer Vielzahl von Muskelaktivitäten und deren Zusammenspiel erfassen. Im Vergleich zu anderen, ähnlich aufgebauten Studien mit Probanden im Liegen, erzielte die hier untersuchte CBL-Gruppe tendenziell eine höhere CR-Auftrittswahrscheinlichkeit bei jedoch stärker ausgeprägter Ataxie.

7 Summary

The aim of this study was to investigate the role of the human cerebellum in associative motor learning processes.

Therefore, we tested the electrically evoked withdrawal reflex during stance in healthy control-subjects and patients with degenerative cerebellar lesions using classical conditioning.

To elicit the withdrawal reflex (unconditioned response, UR) an electrical stimulus was applied to the subject's tibial nerve as unconditioned stimulus (US). Coterminating with, but preceding it by 450 ms, a tone was presented via headphones as the conditioning stimulus (CS) which could result in a conditioned response (CR). A session consisted of 70 trials of paired stimuli (CSUS) and a final block of 50 US-alone trials. Subjects stood on a platform equipped with straingauges in the corresponding corners. Responses were recorded biomechanically (by measuring the vertical ground forces from which the centre of vertical pressure (CVP) was derived), electrophysiologically (by EMG measurements of the main muscle groups on both legs) and spatially (by recording the flexion-angle α of the ipsilateral knee-joint and its vertical projection β onto the horizontal plane). Participants were classified into a group of young and healthy control-subjects (JCTR), patients with degenerative cerebellar lesions (CBL) and a second group of healthy control-subjects (CTRL) matched to CBL on age and sex.

In JCTR- and CTRL-subjects, onsets of the UR of the ipsilateral tibial muscle were found to be elicited earlier than those of the contralateral muscle. In paired trials the application of CS resulted in shortened UR-onsets on both sides. Although in CBL-subjects CR were detected but at a lower incidence than in healthy controls, CS did not affect UR-onsets significantly.

In the JCTR- and CTRL-group but also in CBL-subjects, CR could be proven by specific changes in CVP-excursions due to CS. In JCTR- and CTRL-subjects, onsets of changes of α and β were shortened by applying CS. In CBL-patients, CR could be clearly observed in β only. Unlike α , the angle β indicates not only flexion in the knee-joint but comprises also movements like rotation and adduction/abduction in the hip joint.

In summary, CR could be detected by electrophysiological, biomechanical and spatial methods particularly in JCTR- and CTRL-subjects. CR were found also in CBL-patients but at a lower incidence. In comparison to similar studies, CBL-patients established CR at a higher incidence in this current study, although ataxia was more severe.

8 Literatur

1. Andersen OK, Sonnenborg F, Matjacic Z, Arendt-Nielsen L (2003) Foot-sole reflex receptive fields for human withdrawal reflexes in symmetrical standing position. *Exp Brain Res* 152:434-443
2. Bastian A, Thach WT (2002) Structure and function of the cerebellum. In: Manto MU, Pandolfo M (eds) *The Cerebellum and its Disorders*. Cambridge University Press, New York, 49 - 68
3. Bent LR, Potvin JR, Brooke JD, McIlroy WE (2001) Medio-lateral balance adjustments preceding reflexive limb withdrawal are modified by postural demands. *Brain Res* 914:100-105
4. Bloedel JR, Bracha V (1995) On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement control and the elusive engrams of memory. *Behav Brain Res* 68:1-44
5. Clarke RW, Harris J (2004) The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 46:163-172
6. Crenna P, Frigo C (1984) Evidence of phase-dependent nociceptive reflexes during locomotion in man. *Exp Neurol* 85:336-345
7. Dichgans J, Diener HC (1984) Clinical evidence for functional compartmentalization of the cerebellum. In: Dichgans J, Bloedel JR, Precht W (eds) *Cerebellar functions*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 126-147
8. Dichgans J, Mauritz KH (1983) Patterns and mechanisms of postural instability in patients with cerebellar lesions. *Adv Neurol* 39:633-643
9. Diener HC, Dichgans J, Bruzek W, Selinka H (1982) Stabilization of human posture during induced oscillations of the body. *Exp Brain Res* 45:126-132
10. Gormezano I, Kehoe EJ (1975) Classical conditioning: Some methodological-conceptual issues. In: Estes WK (ed) *Handbook of learning and cognitive processes*, Vol.2. *Condition and Behavior Theory*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc, Hillsdale,

New Jersey, 143-179

11. Gormezano I, Kehoe EJ, Marshal BS (1983) Twenty years of classical conditioning research with the rabbit. *Prog Psychobiol Physiol Psycho* 10:197-275
12. Grimby L (1963) Normal plantar response: integration of flexor and extensor reflex components. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 26:39-50
13. Hagbarth KE (1960) Spinal withdrawal reflexes in the human lower limbs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:222-227
14. Hermsdörfer J (2002) *Bewegungsmessung zur Analyse von Handfunktionen*. Books on Demand, München
15. Hermsdörfer J, Blankenfeld H, Goldenberg G (2003) The dependence of ipsilesional aiming deficits on task demands, lesioned hemisphere, and apraxia. *Neuropsychologia* 41:1628-1643
16. Hufschmidt A, Dichgans J, Mauritz KH, Hufschmidt M (1980) Some methods and parameters of body sway quantification and their neurological applications. *Arch Psychiatr Nervenkr* 228:135-150
17. Illyes A, Kiss RM (2005) Method for determining the spatial position of the shoulder with ultrasound-based motion analyzer. *J Electromyogr Kinesiol* 16 (1): 79-88
18. Ito M (1984) *The Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York
19. Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A (1967a) The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol Scand* 70:369-388
20. Jankowska E, Jukes MG, Lund S, Lundberg A (1967b) The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta Physiol Scand* 70:389-402
21. Ghez C (1991) Posture. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel T.M. (eds) *Principles of Neural Science*. Appleton & Lange, Norwalk, 596 - 607

22. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J (1990) Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: Natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 153:297-305
23. Kolb FP, Timmann D, Baier PC, Diener HC (2000) Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients. 2. Impaired unconditioned responses. *Exp Brain Res* 130:471-485
24. Kolb TF, Lachauer S, Schoch B, Gerwig M, Timmann D, Kolb FP (2006) Comparison of the electrically evoked leg withdrawal reflex in cerebellar patients and healthy controls. *Exp Brain Res* 177: 493-508
25. Kolb FP, Timmann D, Baier C and Diener HC (1998) Cerebellar involvement in habituation during classical conditioning of human lower limb withdrawal reflex. *Pflüg Arch -Eur J Physiol* 435(6), R69
26. Kolb FP, Timmann D, Baier C, Weiller C, Diener HC (1996) The involvement of the human cerebellum in non associative- (startle-) and associative (lower limb flexion reflex) processes. Electrophysiological data supported by imaging techniques. *Soc Neurosci Abstr* 22:500
27. Kolb FP, Sü K, Timmann D (1997) A reliable method for sustaining a pre-defined pre-innervation level. *Pflüg Arch -Eur J Physiol* 434:137-143
28. Kolb FP, Lachauer S, Maschke M, Timmann D (2004) Classically conditioned postural reflex in cerebellar patients. *Exp Brain Res* 158:163-179
29. Kugelberg E, Eklund K, Grimby L (1960) An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 83:394-410
30. Amarenco P, Hauw JJ, Caplan LR (1993) Cerebellar infarctions. In: Lechtenberg R (ed) *Handbook of cerebellar diseases*, Marcel Dekker, Inc., New York, 251 - 290
31. Malmstrom EM, Karlberg M, Melander A, Magnusson M (2003) Zebris versus Myrin: a comparative study between a three-dimensional ultrasound movement analysis and an

- inclinometer/compass method: intradevice reliability, concurrent validity, intertester comparison, intratester reliability, and intraindividual variability. *Spine* 28:E433-E440
32. Maschke M, Erichsen M, Drepper J, Jentzen W, Muller SP, Kolb FP, Diener HC, Timmann D (2002) Limb flexion reflex-related areas in human cerebellum. *NeuroReport* 13:2325-2330
 33. McIlroy WE, Bent LR, Potvin JR, Brooke JD, Maki BE (1999) Preparatory balance adjustments precede withdrawal response to noxious stimulation in standing humans. *Neurosci Lett* 267:197-200
 34. Meinck HM, Piesiur-Strehlow B, Koehler W (1981) Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 52:140-150
 35. Meinck HM, Küster S, Benecke R, Conrad B (1985) The Flexor Reflex - influence of stimulus parameters on the reflex response. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 61:287-298
 36. Pavlov, IP (1926) *Die höchste Nerventätigkeit (das Verhalten) von Tieren*. J.F. Bergmann Verlag, München
 37. Rossi A, Decchi B (1994) Flexibility of lower limb reflex responses to painful cutaneous stimulation in standing humans: Evidence of load-dependent modulation. *J Physiol* 481:521-532
 38. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC (2005) The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 77:353-395
 39. Schomburg ED (1990) Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res* 7:265-340
 40. Schomburg ED, Petersen N, Barajon I, Hultborn H (1998) Flexor reflex afferents reset the step cycle during fictive locomotion in the cat. *Exp Brain Res* 122:339-350
 41. Schouenborg J (2002) Modular organisation and spinal somatosensory imprinting. *Brain Res Brain Res Rev* 40:80-91

42. Shahani BT, Young RR (1971) Human flexor reflexes. *J Neurosurg* 34:616-627
43. Solomon PR, Bennett L, James J, Morse DL (1989) Acquisition of classically conditioned eyeblink response in humans over life span. *Psychology and Aging* 4:34-41
44. Thompson RF (1986) The neurobiology of learning and memory. *Science* 233:941-947
45. Timmann D, Belting C, Schwarz M, Diener HC (1994) Influence of visual and somatosensory input on leg EMG responses in dynamic posturography in normals. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 93:7-14
46. Timmann D, Baier PC, Diener HC, Kolb FP (2000) Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients. 1. Impaired conditioned responses. *Exp Brain Res* 130:453-470
47. Timmann D, Kolb FP, Baier C, Rijntjes M, Müller SP, Diener HC (1996) Cerebellar activation during classical conditioning of the human flexion reflex: A PET-study. *NeuroReport* 7:2056-2060
48. Timmann D, Kolb FP (2003) Motorische und kognitive Störungen bei cerebellären Erkrankungen (Motor and cognitive disorders in cerebellar disease). *Akt Neurologie* 30:1-10
49. Wang SF, Teng CC, Lin KH (2005) Measurement of cervical range of motion pattern during cyclic neck movement by an ultrasound-based motion system. *Man Ther* 10:68-72
50. Weisz DJ, LoTurco JJ (1988) Reflex facilitation of the nictitating membrane response remains after cerebellar lesion. *Behav Neurosci* 102:203-209
51. Welsh JP, Harvey JA (1992) The role of the cerebellum in voluntary and reflexive movements: history and current status. In: Llinás R, Sotelo C (eds) *The cerebellum revisited*. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, pp 301-334
52. Welsh JP, Harvey JA (1989) Cerebellar lesions and the nictitating membrane reflex: Performance deficits of the conditioned and unconditioned response. *J Neurosci* 9:299-311

53. Willer JC (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3:69-80
54. Woodruff-Pak DS, Logan GL, Thompson RF (1990) Neurobiological substrates of classical conditioning across the life span. *Ann N Y Acad Sci* 608: 150-173
55. Zehr EP, Stein RB (1999) What functions do reflexes serve during human locomotion? *Prog Neurobiol* 58:185-205

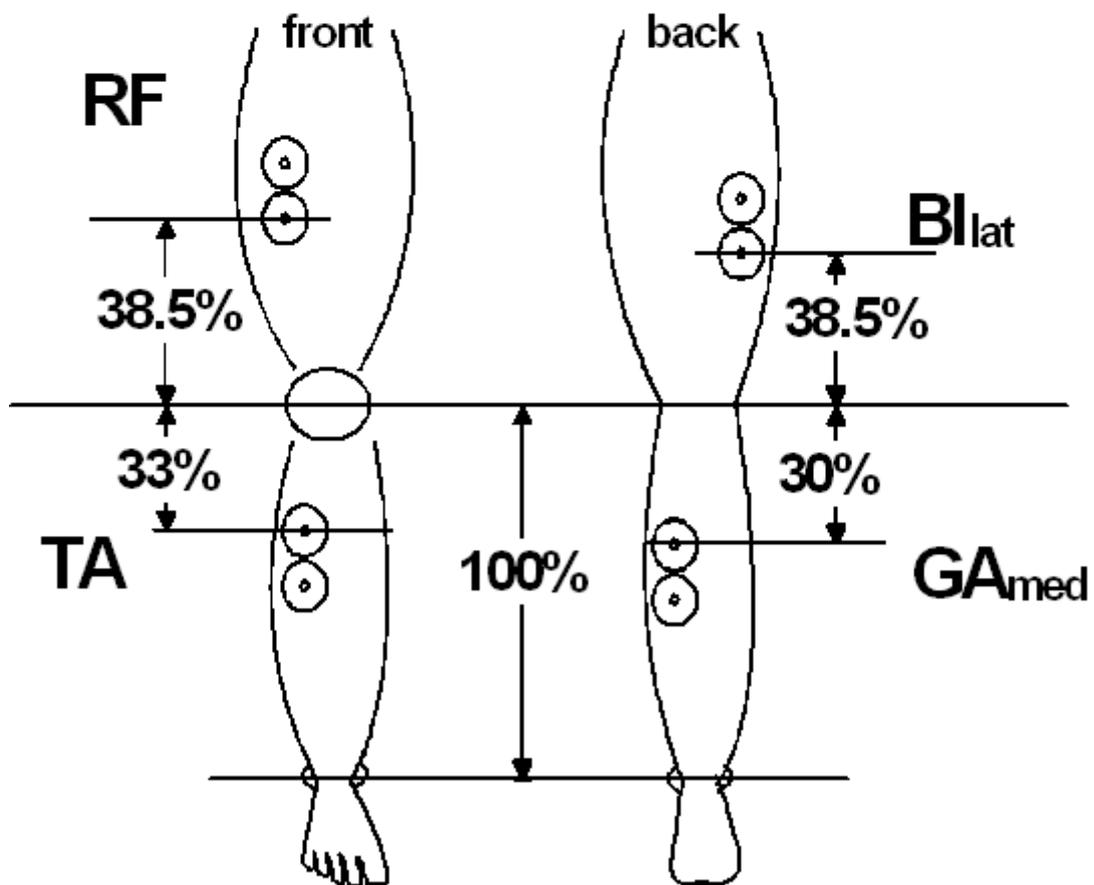
9 Anhang

9.1 Positionen der Oberflächenelektroden für das EMG

Placement of electrodes

name:

date:



9.2 Abkürzungen

US	unconditioned stimulus: unconditionierter Reiz
CS	conditioning stimulus: konditionierender Reiz
UR	unconditioned response: unconditionierte Antwort
CR	conditioned response: konditionierte Antwort
CSUS-Fenster	Zeitintervall zwischen CS-Gabe ($t = 250$ ms) und US-Gabe ($t = 700$ ms)
CVP	Center of vertical pressure
ML PBA	medio-lateral preparatory Balance-Adjustment
TA	M. tibialis anterior
GA	M. gastrocnemius
RF	M. rectus femoris
BF	M. biceps femoris
Ax	maximale CVP-Auslenkung in der Frontalebene
Ay	maximale CVP-Auslenkung in der Sagittalebene
$Q(Ax/Ay)$	Quotient aus Ax und Ay
$l(\text{traj})$	Trajektorienlänge
Q_1, Q_3	Quartil 1 zu 25%, Quartil 3 zu 75%
Me	Median
$t(\text{URon})$	Latenz der UR
$t(\text{CROn})$	Latenz der CR

$p(\text{CR})$	Auftrittswahrscheinlichkeit von CR
$t(v , x)$	Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Frontalebene
$t(v , y)$	Zeitpunkt der betragsmäßig größten Geschwindigkeit der CVP-Auslenkung in der Sagittalebene
T_s	sensible Reizschwelle in ms
IDCA	Idiopathische cerebelläre Ataxie
ADCA	Autosomal-dominante cerebelläre Ataxie
sPNP	sensible Polyneuropathie
FRDA	Friedreich - Ataxie
EOCA	Early Onset cerebelläre Ataxie
JCTR	Gruppe der jungen und gesunden Probanden
CTRL	Gesunde Kontrollgruppe
CBL	Gruppe der cerebellären Patienten
ZNS	Zentralnervensystem
EMG	Elektromyographie

9.3 Einverständniserklärung und Aufklärungsbogen

Lehrstuhl für Neurophysiologie

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT

Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Professor Dr. G. ten Bruggencate

Physiologisches Institut, Pettenkofenstrasse 12, 80336 München

Studientitel:	Untersuchungen zur Pathophysiologie des Kleinhirns unter dem Aspekt unterschiedlicher Formen des motorischen Lernens.	Prof. Dr. Florian Kolb Pettenkofenstrasse 12 80336 München Telefon: 49-89/5996-224
Aufklärungsbogen:	Flexorreflex	Telefax: 49-89/5996-216 e-mail: u7224ah@mail.lrz-muenchen.de http://www.lrz-muenchen.de/~kolb/kolb.htm

2. Januar 2001

Probanden-/Patienteninformation und Einverständniserklärung

Wie heißt die Untersuchung? Wir möchten Sie einladen, an einer Untersuchung zur Bedeutung des Kleinhirns an motorischen Lernprozessen teilzunehmen. Wir untersuchen Patienten mit Kleinhirnstörungen und gesunde Kontrollpersonen.

Wer führt die Untersuchung durch? Die Untersuchung wird durchgeführt von Frau Prof. Dr. D. Timmann und Herrn Prof. Dr. F.P. Kolb. Frau Timmann arbeitet als Assistenzärztin in der neurologischen Universitätsklinik Essen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.-C. Diener; Tel.: 0201-723-2594) und Herr Kolb ist am Physiologischen Institut der Universität München (Institutsvorstand Prof. Dr. G. ten Bruggencate, Tel.: 089-5996-252) tätig.

Was wird gemacht? Die Untersuchung soll helfen zu klären, welche Bedeutung das Kleinhirn

für motorische Lernvorgänge hat. Dafür wird ein sogenannter Fluchreflex untersucht. Sie werden im Verlauf der Untersuchung auf einer Meßplattform stehen, die fortlaufend ihren Körperschwerpunkt registriert, der Ihnen über einen Bildschirm angezeigt wird. Ihre Fußsohle wird über zwei Oberflächenelektroden elektrisch gereizt. Die Reizungen erfolgen alle 20-40 Sekunden, insgesamt etwa 100 mal. Über Kopfhörer werden Sie gleichzeitig Töne hören. Mittels Oberflächenelektroden werden von Muskeln der Beine, des Rückens und des Bauchs die elektrisch ausgelösten Reflexantworten gemessen. Die Oberflächenelektroden werden auf die vorher rasierte und mit Alkohol entfettete Haut geklebt. Die gesamte Untersuchungszeit beträgt ca. 1 1/2 Stunden. Während dieser Zeit wird über Oberflächenelektroden Ihre Herzrhythmus (EKG) kontinuierlich und über eine Oberarmmanschette Ihr Blutdruck im Abständen von etwa 10 Minuten überwacht.

Risiken und Nebenwirkungen Die Rasur und die Behandlung mit Alkohol kann zu einer kurzzeitigen Irritation der Haut führen. Die Applikation der Elektroden und die elektrische Reizung sind unangenehm und können als schmerzhaft empfunden werden.

Was ist das Ziel der Untersuchung? Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung hat für Sie persönlich keine direkte diagnostische, therapeutische oder prognostische Bedeutung. Es handelt sich um eine rein wissenschaftliche Untersuchung. Es soll die Frage beantwortet werden, ob Lernen von motorischen Aufgaben bei gestörter Kleinhirnfunktion prinzipiell unmöglich oder aber möglich, wenn auch erschwert ist. Das hat praktische Bedeutung für die Rehabilitation von Patienten mit Kleinhirnstörungen, z.B. bei der Beantwortung der Frage, ob eine krankengymnastische Behandlung grundsätzlich sinnvoll ist.

Vertraulichkeit der Untersuchungsergebnisse: Alle Untersuchungsergebnisse werden streng vertraulich behandelt. Bei einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse bleibt Ihre Anonymität gewahrt.

Einverständniserklärung

Ich habe den vorliegenden Aufklärungsbogen gelesen. Alle meine Fragen sind von den Untersuchern beantwortet worden. Ich habe verstanden, daß die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und von mir jederzeit abgebrochen werden kann. Meine Unterschrift bestätigt, daß ich den Aufklärungsbogen gelesen habe und daß ich bereit bin an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Datum:

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Projektleiters

9.4 International Cooperative Ataxia Rating Scale (World Federation of Neurology)

I – POSTURE AND GAIT DISTURBANCES

1 – Walking capacities

(Observed during a 10 meter test including a half-turn, near a wall, at about 1.5 meter)

0 = Normal

1 = Almost normal naturally, but unable to walk with feet in tandem position

2 = Walking without support, but clearly abnormal and irregular

3 = Walking without support, but with considerable staggering; difficulties in half turn

4 = Walking with autonomous support no longer possible: the patients uses the episodic support of the wall for a 10-meter test

5 = Walking only possible with one stick

6 = Walking only possible with two sticks or with a stroller

7 = Walking only with accompanying person

8 = Walking impossible, even with accompanying person (wheelchair)

2 – Gait speed

(Observed in patients with preceding scores 1-3; preceding score 4 gives automatically score 4 in this test)

0 = Normal

1 = Slightly reduced

2 = Markedly reduced

3 = Extremely slow

4 = Walking with autonomous support no longer possible

3 – Standing capacities, eyes open

(The patient is asked first to try to stay on one foot, if impossible, to stand with feet in tandem position; if impossible, to stand feet together; for the natural position, the patient is asked to find a comfortable standing position)

0 = Normal: able to stand on one foot more than 10 s

- 1 = Able to stand with feet together, but no longer able to stand on one foot more than 10 s
- 2 = Able to stand with feet together, but no longer able to stand with feet in tandem position
- 3 = No longer able to stand with feet together, but able to stand in natural position without support, with no or moderate sway
- 4 = Standing in natural position without support, with considerable sway and considerable corrections without support, with no or moderate sway
- 5 = Unable to stand natural position without strong support of one arm
- 6 = Unable to stand at all, even with strong support of two arms

4 – Spread of feet in natural position without support, eyes open

(The patient is asked to find a comfortable position; then the distance between medial malleoli is measured)

- 0 = Normal (< 10 cm)
- 1 = Slightly enlarged (> 10 cm)
- 2 = Clearly enlarged (25 cm < spread < 35 cm)
- 3 = Severely enlarged (> 35 cm)
- 4 = Standing in natural position impossible

5 – Body sway with feet together, eyes open

- 0 = Normal
- 1 = Slight oscillations
- 2 = Moderate oscillations (< 10 cm at the level of the head)
- 3 = Severe oscillations (> 10 cm at the level of the head), threatening the upright position
- 4 = Immediate falling

6 – Body sway with feet together, eyes closed

- 0 = Normal
- 1 = Slight oscillations
- 2 = Moderate oscillations (< 10 cm at the level of the head)

3 = Severe oscillations (> 10 cm at the level of the head), threatening the upright position

4 = Immediate falling

7 – Quality of sitting position

0 = Normal

1 = With slight oscillations of the trunk

2 = With moderate oscillations of the trunk and legs

3 = With severe dysequilibrium

4 = Impossible

POSTURE AND GAIT SCORE:
x/34

(STATIC SCORE)

II – KINETIC FUNCTIONS

8 – Knee-tibia test (decomposition of movement and intention tremor)

right left

(The test is performed in the supine position, but the head is tilted, so that the visual control is possible.

The patient is requested to raise on leg and then place the heel on the knee, and then slide the heel down the anterior tibial surface of the resting leg towards the hankle. On reaching the ankle joint, the leg is again raised in the air to a height of approximately 40 cm and the action is repeated. At least 3 movements of each limb must be performed for proper assessment.)

0 = Normal

1 = Lowering of heel in continuous axis, but the movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow

2 = Lowering jerkily in the axis

3 = Lowering jerkily with lateral movements

4 = Lowering jerkily with extremely strong lateral movements or test impossible

9 – Action tremor in the heel-to-knee test

right left

(Same test as preceding one: the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the

patient holds the heel on the knee a few seconds before sliding down the anterior tibial surface; visual control is required)

0 = No trouble

1 = Tremor stopping immediately when the heel reaches the knee

2 = Tremor stopping in less than 10 s after reaching the knee

3 = Tremor continuing for more than 10 s after reaching the knee

4 = Uninterrupted tremor or test impossible

10 – Finger-to-nose test: decomposition and dysmetria

right left

(The subject sits on a chair; the hand is resting on the knee before the beginning of the movement; visual control is required. Three movements of each limb must be performed for proper assessment.)

0 = No trouble

1 = Oscillating movement without decomposition of movement

2 = Segmented movement in 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching nose

3 = Segmented movement in more than 2 phases and/or considerable dysmetria in reaching nose

4 = Dysmetria preventing the patient from reaching nose

11 – Finger-to-nose test: Intention tremor of the finger

right left

(The studied tremor is that appearing during the ballistic phase of the movement; the patient is sitting comfortably, with his hand resting on his/her thigh; visual control is required; three movements of each limb must be performed for proper assessment.)

0 = No trouble

1 = Simple swerve of the movement

2 = Moderate tremor with estimated amplitude < 10 cm

3 = Tremor with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm.

4 = Severe tremor with estimated amplitude > 40 cm

12 – Finger-finger test (action tremor and/or instability)

right left

(The sitting patient is asked to maintain medially his/her 2 index fingers pointing at each other for about 10 s, at a distance of about 1 cm, at the level of the thorax, under visual control)

0 = Normal

1 = Mild instability

2 = Moderate oscillations of finger with estimated amplitude < 10 cm

3 = Considerable oscillations of finger with estimated amplitude between 10 cm and 40 cm.

4 = Jerky movements > 40 cm of amplitude

13 – Pronation-supination alternating movements

right left

(The subject, comfortably sitting on a chair, is asked to raise his/her forearm vertically and to make alternative movements of the hand. Each hand is moved and assessed separately)

0 = Normal

1 = Slightly irregular and slowed

2 = Clearly irregular and slowed, but without sway of the elbow

3 = Extremely irregular and slowed movement, with sway of the elbow

4 = Movement completely disorganised or impossible

14 – Drawing of the Archimedes' spiral on a predrawn pattern

(The subject is comfortably settled in front of a table, the sheet of paper being fixed to avoid artefacts. The subject is asked to perform the task without timing requirements. The same conditions of examination must be used at each examination: same table, same pen. The dominant hand is examined. For assessment, see joined examples at the end of the scale)

0 = Normal

1 = Impairment, the line quitting the pattern slightly, but without hypermetric swerve

2 = Line completely out of the pattern with recrossings and/or hypermetric swerve

3 = Major disturbance due to hypermetria and decomposition

4 = Drawing completely disorganised or impossible

KINETIC SCORE: x/52

III – SPEECH DISORDERS

15 – Dysarthria: fluency of speech

(The patient is asked to repeat several times a standard sentence, always the same, for instance: “A mischievous spectacle in Czechoslovakia”)

0 = Normal

1 = Mild modification of fluency

2 = Moderate modification of fluency

3 = Considerable slow and dysarthric speech

4 = No speech

16 – Dysarthria: clarity of speech

0 = Normal

1 = Suggesting of slurring

2 = Definite slurring, most words understandable

3 = Severe slurring, speech not understandable

4 = No speech

DYSARTHRIA SCORE: x/8

IV – OCULOMOTOR DISORDERS

17 – Gaze evoked nystagmus

(The subject is asked to look laterally at the finger of the examiner; the movements assessed are mainly horizontal, but they may be oblique, rotatory or vertical)

0 = Normal

1 = Transient

2 = Persistent but moderate

3 = Persistent and severe

18 – Abnormalities of the ocular pursuit

(The subject is asked to follow the slow lateral movement of the examiner)

0 = Normal

1 = Slightly saccadic

2 = Clearly saccadic

19 – Dysmetria of the saccade

(The 2 index fingers of the examiner are placed in each temporal visual field of the patient, whose eyes are in the primary position; the patient is then asked to look laterally at the finger, on the right and on the left; the average overshoot or undershoot of the 2 sides is then estimated)

0 = Absent

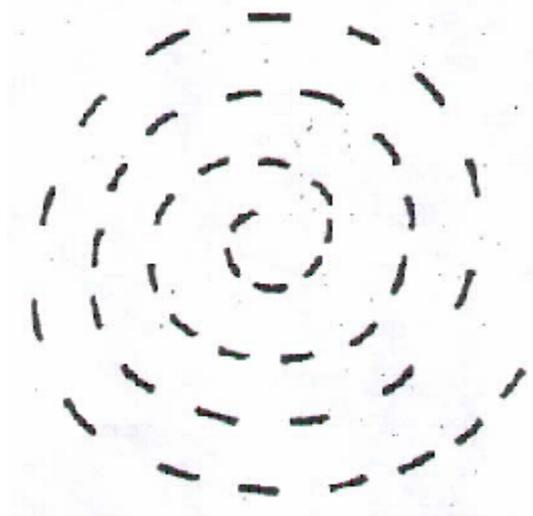
1 = Bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade

OCULOMOTOR MOVEMENT SCORE: x/6

TOTAL ATAXIA SCORE: x/100

Predrawn pattern of the Archimedes' Spiral

(The patients asked to draw the spiral with the dominant hand without time indications. Time to complete the task may be measured)



SCORE:

TIME: seconds

Scoring of the disturbances of drawing in the Archimedes' Spiral test

SCORE 1



SCORE 2



SCORE 3



SCORE 4



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Dazu sei mein Dank insbesondere den zahlreichen Probanden, die weder Zeit noch Unannehmlichkeiten gescheut haben, Frau Prof. Götz, dass ich an ihrem Lehrstuhl die Arbeit durchführen konnte und Frau Prof. Timmann-Braun für die Rekrutierung und Betreuung der Patienten.

Desweiteren möchte ich Herrn Kolb für seine uneingeschränkte und unermüdliche Unterstützung in jeglicher Hinsicht, seine große Geduld aber vor allem für seine menschliche Art danken.

Diese Arbeit wird in meinen Erinnerungen auch immer an meine Freunde geknüpft sein, an Christian Apfelbacher, der mir in zahlreichen Gesprächen Motivation zum wissenschaftlichen Arbeiten gegeben hat, an Tobias Heimbeck (Danke fürs Korrekturlesen und die Aufheiterung), an Thakdanai Marueanthong, der mir bis zuletzt seelisch beistand, an Horst Föhre (Danke für das tolle Essen) und an Wolfram Föhre, auf dessen Unterstützung ich mich in allen Belangen verlassen konnte.

Gewidmet sei diese Arbeit meinen Eltern Elisabeth und Alfred Kaulich und meinen Großeltern Maria und Anton Nagl, ohne deren Rückhalt und Unterstützung in meine Ausbildung seit Jahrzehnten mir diese Promotion niemals möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Thomas Kaulich

Geboren am 10.11.1977 in Moosburg/Isar
Jahnstr.11
80469 München
089/24400192
thomas.kaulich@web.de

Schule:

- 1984 – 1988: Grundschule an der Münchner Strasse, Moosburg a. d. Isar
- 1988 – 1997: Karl Ritter von Frisch-Gymnasium, Moosburg a. d. Isar
- 06/97: Abitur
- 09/97 – 10/98: Zivildienst im Pflegebereich (Urologie und Nuklearmedizin) an der Universitätsklinik Würzburg

Studium:

- 11/98 – 06/05: Studium der Humanmedizin an der LMU München
- 08/00: Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
- 08/01: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1.Staatsexamen)
- 04/04: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2.Staatsexamen)
- 04/04 – 07/04: PJ-Tertial in der Nephrologischen Abteilung des Krankenhauses München-Harlaching
- 08/04 – 11/04: PJ-Tertial in der Abteilung für Allgemeinchirurgie an der Universitätsklinik Pitié-Salpêtrière in Paris
- 12/04 – 03/05: PJ-Tertail in der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses München-Harlaching
- 04/05: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3.Staatsexamen)
- 10/98 – 12/04: Stipendium gemäß des Bayerischen Begabtenförderungsgesetzes

Beruf:

- Seit 10/05: Assistenzarzt in der 3. Medizinischen Klinik am Zentralklinikum Augsburg:
 - 10/05 – 06/06: Infektiologische Station
 - 07/06 – 12/06: Gastroenterologische Station
 - 01/07 – 07/07: Internistische Intensivstation
 - seit 07/07: Interdisziplinäre Notaufnahme