

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Über die Habituation posturaler Reflexantworten bei Kleinhirnerkrankten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Achim Schwabe
aus Karlsruhe
(2005)

Dekan: Univ.- Prof. Dr. rer. Nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Univ.- Prof. Dr. D. Timmann-Braun
2. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. J. Klepper

Tag der mündlichen Prüfung: 19.August 2005

Veröffentlichungen:

Schwabe, A., Drepper, J., Maschke, M., Diener, H.C., Timmann, D. (2004):

The role of the human cerebellum in short- and long-term habituation of postural responses. *Gait and Posture* 19: 16-23.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<i>Allgemeine Einleitung</i>	5
1.2	<i>Anatomische und funktionelle Voraussetzungen</i>	5
1.3	<i>Kleinhirn und Lernen</i>	10
1.4	<i>Halte- und Stellreflexe</i>	11
1.5	<i>Posturographie</i>	12
1.6	<i>Adaptation und Habituation</i>	13
1.7	<i>Kleinhirn und Adaptation von Reflexen</i>	14
1.7.1	<i>Adaptation und Habituation von Haltere reflexen</i>	14
1.8	<i>Fragestellung</i>	18
2	Patienten und Kontrollpersonen	19
2.1	<i>Patienten mit Kleinhirnerkrankungen</i>	19
2.2	<i>Gesunde Kontrollpersonen</i>	21
3	Methoden	22
3.1	<i>Versuchsablauf</i>	22
3.2	<i>Datenauswertung</i>	25
4	Ergebnisse	27
4.1	<i>Kurzzeithabituation</i>	27
4.2	<i>Langzeithabituation</i>	33
5	Diskussion	36
6	Zusammenfassung	42
7	Literatur	43
8	Anhang	52
8.1	<i>Abkürzungen und Erläuterungen</i>	52
8.2	<i>International Cooperative Ataxia Rating Scale</i>	53
9	Danksagung	61
10	Lebenslauf	62

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle des menschlichen Kleinhirns bei der Anpassung von Haltere reflexen. Nachdem die Rolle des menschlichen Kleinhirns bei der Kurzzeithabituierung von Reflexen bereits wiederholt untersucht wurde, lag das Hauptaugenmerk in der vorliegenden Arbeit auf den Langzeitveränderungen von Haltere reflexen. Dazu wurden sowohl Patienten mit zerebellärer Dysfunktion als auch gesunde Probanden über einen Zeitraum von fünf Tagen getestet.

Im Folgenden werden kurz die unterschiedlichen Einteilungsmöglichkeiten des Kleinhirns hinsichtlich Phylogenese und Funktion, sowie seines mikro- und makroanatomischen Aufbaus dargestellt. Außerdem wird kurz auf die Funktion des Kleinhirns und die durch Schädigung bestimmter Kleinhirnareale funktionsbedingten Ausfallssymptome eingegangen.

Im Anschluss folgen allgemeine Erläuterungen zu den Punkten Kleinhirn und Lernen, Halte- und Stellreflexe, die Methode der Posturographie sowie Adaptation und Habituierung. Abschliessend wird im Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit noch auf den Zusammenhang von Kleinhirn und Reflexen und dabei speziell auf die Adaptation und Habituierung von Haltere reflexen eingegangen.

1.2 Anatomische und funktionelle Voraussetzungen

Das Kleinhirn, Zerebellum, ist zum einen das Integrationsorgan für Koordination und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen der Extremitäten und des Rumpfes und zum anderen das Integrationsorgan für die Regulierung des Muskeltonus.

Das Zerebellum befindet sich in der hinteren Schädelgrube, liegt direkt hinter dem Hirnstamm und wird durch das Tentorium cerebelli, einer Duraduplikatur, die es vom Großhirn trennt, überdacht. Verbindungen zu den

Großhirnhemisphären bestehen nur indirekt über den Hirnstamm in Form von drei Schenkeln, den Pedunculi cerebellaris superior, medius und inferior. Über diese Kleinhirnschenkel empfängt das Zerebellum seine Afferenzen und entsendet seine Efferenzen. Die Oberfläche weist wie das Großhirn auffällige Furchungen auf, die der Oberflächenvergrößerung dienen und die Rinde in viele Windungen (Foliae) aufteilen. Man erkennt außerdem von außen zwei Hemisphären und den dazwischenliegenden Wurm (Vermis). Weiterhin ist kaudal eine paarig angelegte Struktur, der sogenannte Flocculus, zu sehen, der über zwei Stiele mit dem medial gelegenen Nodus verbunden ist. Beide Strukturen werden zusammen als Lobus flocculonodularis bezeichnet.

Aufgrund phylogenetischer und funktioneller Gegebenheiten kann man das Kleinhirn grob in drei Teile gliedern. Als erstes ist der entwicklungsgeschichtlich älteste Teil, das Archizerebellum, zu nennen, welcher dem Lobus flocculonodularis entspricht und aufgrund seiner Hauptafferenzen aus dem Vestibularapparat des Innenohres auch als Vestibulozerebellum bezeichnet wird. Der Teil, der sich sowohl aus Teilen des oberen als auch des unteren Wurmes und paravermalen Bereichen zusammensetzt, bezeichnet man als Paleozerebellum. Da es hauptsächlich spinale Afferenzen erhält, wird es auch als Spinozerebellum bezeichnet. Der dritte Anteil, das aus den beiden Hemisphären und Teilen des mittleren Wurmes bestehende Neozerebellum, nennt man wegen seiner überwiegend aus der Pons entstammenden Afferenzen auch Pontozerebellum. Grob können diesen Anteilen auch die Funktionen in der Regulation der Rumpfstabilität und Okulomotorik (Vestibulozerebellum), der Stand- und Gangkontrolle (Spinozerebellum) und der schnellen zielmotorischen Bewegungen der oberen Extremitäten und der Augen (Neozerebellum) zugeteilt werden. Dichgans und Diener (1985) beschreiben diesen Aufbau auch als funktionelle Kompartimentierung des Kleinhirns.

Die efferenten Projektionen von Kleinhirnrinde zu Kleinhirnkernen veranlasste Jansen (1940) und später Chambers und Sprague (1955) eine Einteilung in drei

longitudinale Zonen vorzunehmen. Sie unterscheiden eine mediale Zone bestehend aus den Nuclei fastigii, die Afferenzen aus der Rinde des Vermis erhalten, eine intermediäre Zone, die sich aus den Nuclei emboliformis und globosi mit paravermalen Afferenzen zusammensetzt, und eine laterale Zone, bestehend aus den Nuclei dentati mit Afferenzen aus der Rinde der Hemisphären. Auf anatomischen Strukturen basierend gibt es weitere Kleinhirneinteilungen. Bei der antero-posterioren Einteilung werden ein Lobus anterior, ein Lobus posterior und ein Lobus flocculonodularis unterschieden (Larsell, 1951; Jansen und Brodal, 1958). Diese Lobi, die sich weitergehend in eine Reihe Unterlappen (Lobuli) unterteilen lassen, werden durch entsprechende Fissuren getrennt.

Eine mikroanatomische Einteilung basiert im wesentlichen auf unterschiedlichen Zelltypen in verschiedenen Schichten. Von außen nach innen unterscheidet man die zellarme Molekularschicht (Stratum moleculare), die hauptsächlich aus marklosen Fasern, Korbzellen und Sternzellen besteht, die Purkinjezellschicht (Stratum ganglionare) und die zellreiche Körnerschicht (Stratum granulosum), die aus dichtgepackten, kleinen Körner- und Golgizellen besteht.

Afferenzen erhält das Kleinhirn über die Kletterfasern aus den Kernen der unteren Olive, sowie über Moosfasern aus dem Spinalmark, dem Hirnstamm und der Großhirnrinde.

Erregende afferente Impulse der Kletterfasern enden direkt an den Dendritenbäumen der Purkinjezellen. Dabei tritt jede Kletterfaser an mehrere Purkinjezellen heran, jedoch erhält jede Purkinjezelle nur eine Afferenz von einer Kletterfaser. Die Moosfasern enden mit ihren erregenden Afferenzen an den Körnerzellen, die wiederum über ihre Axone (Parallelfasern) die Purkinjezellen erregen. Dabei beträgt die Zahl der Synapsen zwischen Purkinjedendriten und Parallelfasern mehrere zehntausend pro Purkinjezelle. Die Körnerzellen erregen zusätzlich Korb-, Stern und Golgizellen, wobei die Stern- und Korbzellen eine Hemmung an der Purkinjezelle bewirken. Eine modulierende Funktion haben die Golgizellen, die außer von den Parallelfasern Afferenzen von den Moosfasern

und den Kollateralen der Purkinje-Zellneuriten erhalten und rückkoppelnd die Körnerzellen hemmen.

Purkinjezellen wirken über den Transmitter GABA auf sämtlich Kleinhirnkerne inhibitorisch. Ausschliesslich über die Kleinhirnkerne verlassen Efferenzen das Kleinhirn in Richtung Rückenmark, Hirnstamm und Großhirnrinde.

Eine Einteilung auf biochemischer Ebene wurde von Hawkes et al. (1992) erstmalig beschrieben. Er teilt das Kleinhirn mit Hilfe von molekularen Markern (Zebrinen) in 32 parasagittale Zonen.

Im folgenden Abschnitt werden nochmals die bisher bekannten Funktionen des Kleinhirns im einzelnen aufgeführt:

- 1) Steuerung und Modulation von Haltung und Bewegung; dies erfolgt in Abstimmung mit Informationen der Vestibulariskerne über die Körperlage und -bewegung und in Abstimmung mit Informationen des Rückenmarks über die Stellung der Extremitäten, die Stellung des Rumpfes sowie den Tonus der Muskulatur
- 2) Koordination, Feinabstimmung und reibungslose Durchführung der im Großhirn entworfenen schnellen Zielmotorik durch ständiges Feedback über die untere Olive; dies erfolgt durch einen neuronalen Schaltkreis in Form einer Schleife von Nucleus ruber, unterer Olive und Kleinhirn, wobei die untere Olive permanent die peripher ausgeführten Bewegungen mit den zentral entstandenen Bewegungsplänen vergleicht (Fehlerkorrektur)
- 3) die Stabilisierung der Blickmotorik, zum Beispiel über eine Unterdrückung des vestibulo-okulären Reflexes
- 4) die Beteiligung an motorischen Lernvorgängen, wobei es momentan zwei unterschiedliche Erklärungsansätze gibt. Zum einen wird dem Kleinhirn die Aufgabe als Speicherplatz von durch Lernen erworbenen plastischen Veränderungen zugeordnet (Ito, 1984 und 1989; Übersicht in Thompson und Krupa, 1994), zum anderen wird es als „online“-Integrationsorgan

sensomotorischer Informationen angesehen (Llinàs und Welsh, 1993; Bloedel, 1992; Übersicht in Bloedel und Bracha, 1995).

In Anlehnung an die oben genannten Funktionen des Kleinhirns kommt es bei Patienten mit Kleinhirnläsionen zu folgenden zerebellären Störungen: Als Hauptsymptom fällt die sogenannte Rumpf-, Stand- und Gangataxie auf, die aufgrund mangelnder Kontrolle des Körpergleichgewichts und zusätzlich gestörter Bewegungskoordination der Beine zum Ausdruck kommt. Des Weiteren können ataktische Zielbewegungen in Form Dysmetrie (Hyper- und Hypometrie), Intentionstremor, Dyssynergie, Dysdiadochokinese, Dysarthrie und Nystagmus auftreten (Übersichten bei Holmes, 1917 und 1939; Goldstein, 1927; Dow und Moruzzi, 1958; Timmann und Diener, 1997). Im Akutstadium sind besonders ein abgeschwächter Muskeltonus, Asthenie und Hyperreflexie auffällig (Flourens, 1824 und 1842; Holmes, 1917 und 1939).

1.3 Kleinhirn und Lernen

Ursprünglich existierte ein weitgehend einheitliches Bild, wobei der zerebrale Kortex die Rolle des instrumentellen Lernens und der Reflexkonditionierung, das Kleinhirn die Rolle der optimalen Ausführung übernimmt (Übersicht von Welsh und Harvey, 1992).

In den letzten 35 Jahren wurde die Rolle des Kleinhirns im Sinne einer Beteiligung an motorischen Lernvorgängen entscheidend durch die theoretischen Modelle von Marr (1969) und Albus (1971) geprägt. In ihren Modellen haben sie unter anderem die Veränderungen an den Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinjefasern durch den neuronalen Informationsstrom, der über die Kletterfasern das Kleinhirn erreicht, beschrieben. Den Purkinjefasern wird dabei durch die Kletterfasern vermittelt, auf bestimmte Aktivitätsmuster der Parallelfasern zu reagieren. Eine mögliche Erklärung für einen Lernprozess des Kleinhirns könnte eine Langzeitdepression der Purkinjezellen, d.h. eine längerfristige Reduktion der Antwortbereitschaft, sein. Auf Grundlage dieser zellulären Mechanismen entstand die „Speicherplatzhypothese“ (Ito, 1984 und 1989; Übersicht von Thompson und Krupa, 1994; Thompson und Kim, 1996). Diesem Modell - das Kleinhirn als Speicherplatz von durch Lernen erworbenen plastischen Veränderungen - steht das Modell der „online“-Integration gegenüber, welches lediglich die Ausführung neuer Verhaltensweisen optimiert, ohne jedoch die Fähigkeit zu besitzen, diese Vorgänge zu speichern. Defizite in der Motorik bei Kleinhirnläsionen werden durch die fehlende „online“-Integration erklärt (Llinàs und Welsh, 1993; Übersicht in Bloedel und Bracha, 1995).

Betrachtet man Patienten mit einer Kleinhirnerkrankung, die eine Schwäche in der Bewegungsausführung im Sinne einer Ataxie zeigen, so kann man nur schwer beurteilen, ob dem Kleinhirn eine Funktion als Speicherplatz zukommt oder ob die Patienten mit zerebellärer Schädigungen grundsätzlich in der Lage sind zu lernen, und der Lernerfolg durch eine gestörte Bewegungsausführung

lediglich eingeschränkt ist. Unterschiedliche Untersuchungen zeigten, dass sich zumindest ein Teil des verminderten Lernvermögens bei Patienten mit zerebellärer Schädigung durch das motorische Defizit erklären lässt (Timmann et al., 1997, 1998 und 2001).

1.4 Halte- und Stellreflexe

Durch Haltere reflexe wird die Stabilität der Körperhaltung gewährleistet. Im Zusammenspiel mit Stellreflexen, die bei jeder Abweichung von der Normalposition im Raum eine entsprechende Ausrichtung von Kopf und Körper ermöglichen, wird das aufrechte Stehen möglich. Um die Grundstellung des Körpers im Raum wieder einzunehmen, erfolgt über eine Meldung aus dem Vestibularorgan beider Seiten (Labyrinth) zunächst die Ausrichtung des Kopfes (Labyrinth-Stellreflex). Durch Veränderung der Halsmuskelrezeptoren erfolgt anschliessend die Einstellung des Rumpfes (Halsmuskelstellreflex). Das Aufrechterhalten der Körperstabilität und die Anpassung der Gliederposition bei Lageänderung erfolgt unwillkürlich, Halte- und Stellreflexe sind jedoch als Teil der Stützmotorik in die Willkürmotorik integriert. Daher ist eine direkte Überprüfung häufig nur bei fehlender Kontrolle durch höhere motorische Zentren möglich, z.B. bei Patienten mit Großhirnerkrankungen.

Das aufrechte Stehen erfordert insgesamt außer einem hohen Maß an Regulationsleistungen visueller, vestibulärer und propriozeptiver Informationen eine auf efferenter Seite komplexe Interaktion zwischen Hirnstamm, Rückenmark, Basalganglien, Zerebellum und motorischer Zentren im Cortex (Horak und Macpherson, 1995).

1.5 Posturographie

Eine Methode zur Untersuchung von Haltereflexen (posturale Reflexe) beim Menschen wurde von Nashner in Form einer beweglichen Plattform (Posturographie) eingeführt (Nashner, 1976, 1977 und 1983). Passive Plattformbewegungen (Perturbationen) lösen posturale Reflexe aus, die eine durch die Bewegung ausgelöste Instabilität korrigieren. Sie werden bei plötzlichen Beschleunigungs- und Bremsvorgängen ausgelöst, weil eine Stabilisierung über die Willküraktivität der Bein- und Rumpfmuskulatur zu langsam erfolgen würde. Die Reflexantworten können mittels Oberflächen Elektroden an verschiedenen Bein- und Rumpfmuskeln abgeleitet werden.

Man unterscheidet zwischen einer ruckartig ausgeführten Bewegung nach hinten (Translation), die eine passive Körperauslenkung nach vorne hervorruft und einer ruckartigen Plattformkipfung nach vorne oben (Rotation), die eine passive Körperauslenkung nach hinten provoziert. Bei der Rotation kann man drei Muskelantworten voneinander abgrenzen. Im gedehnten M. gastrocnemius zeigt sich zum einen ein Muskeldehnungsreflex mit einer Reflexantwort kurzer Latenz (SL = short latency; durchschnittliche Latenz: 45 ms) und zum anderen ein polysynaptischer spinaler Reflex mit einer Reflexantwort mittlerer Latenz (ML = medium latency; durchschnittliche Latenz: 94 ms). Im M. tibialis anterior sieht man eine Reflexantwort langer Latenz, bei der es zur eigentlichen stabilisierenden Ausgleichsbewegung nach vorne kommt (LL = long latency; durchschnittliche Latenz: 120 ms).

Eine ruckartig ausgeführte Bewegung (Translation) nach hinten, die eine passive Körperauslenkung nach vorne provoziert, wird durch eine automatische, stabilisierende Reflexantwort mittlerer Latenz (entspricht der ML-Antwort bei der Rotationsbewegung) im M. gastrocnemius (GAS) korrigiert. Es lässt sich zum Teil eine weitere Antwort (entsprechend der SL-Antwort) vor der ML-Antwort beobachten, die einem Muskeldehnungsreflex des M. gastrocnemius

entspricht (Horak und Nashner, 1986; Diener und Dichgans, 1988; Timmann et al., 1994a).

1.6 Adaptation und Habituation

Es gibt unterschiedliche Formen der Anpassung von Muskelreflexantworten. Man spricht von Adaptation, wenn sich die Reflexantwort eines Muskels bei sich abrupt ändernder Reizsituation dieser neuen Situation anpasst. Ein Beispiel ist die Umstellung der Bewegungsrichtung von Rotation auf Translation bei Versuchen zum Haltere reflex auf der Plattform von Nashner (Mummel et al., 1998). Dem gegenüber steht die Veränderung der Reflexantwort bei sich wiederholenden Stimulationen mit gleichbleibendem Reiz. Hier spricht man im Falle einer Reduzierung der Muskelantwort von der sogenannten Habituation, wobei man Kurz- und Langzeithabituation unterscheidet (Groves und Thompson, 1970; Squire, 1987). Die Kurzzeithabituation ist definiert als Veränderung der Muskelreflexantwort über einen Zeitraum von Minuten bis Stunden eines Tages. Die Langzeithabituation hingegen ist definiert als Veränderung der Muskelreflexantwort, die sich über Tage bis Wochen ausbildet (Petrinovich, 1984).

Bei einer Zunahme der Reflexantwort auf sich wiederholende Stimulationen spricht man hingegen von einer Sensitivierung der Muskelreflexantwort (Davis, 1972; Ornitz und Guthrie, 1989).

1.7 Kleinhirn und Adaptation von Reflexen

Prozedurales Lernen bezeichnet den Erwerb und das Behalten motorischer Fähigkeiten. Assoziative und nichtassoziative Lernvorgänge können als zwei Formen prozeduralen Lernens angesehen werden. Beim assoziativen Lernen ändert sich das Verhalten als Folge der engen zeitliche Paarung (Assoziation) von zwei unterschiedlichen Reizen, typisches Beispiel ist die klassische Konditionierung (Pawlow). Bei nichtassoziativen Lernprozessen ändert sich das Verhalten als Konsequenz von Wiederholungen der Reizsituation (Habituation) oder aber es erfolgt eine Anpassung der Reflexantwort an sich plötzlich ändernde Reizsituationen (Adaptation). Um die Beteiligung des menschlichen Kleinhirns bei assoziativen motorischen Lernvorgängen beurteilen zu können, wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt, wie z.B. Studien zur klassischen Konditionierung des Blinkreflexes (Daum et al., 1993; Topka et al.; 1993; Woodruff-Pak et al., 1996; Gerwig et al., 2003).

Die Zusammenhänge zwischen Kleinhirn und nichtassoziativem Lernen (d.h. Anpassungsfähigkeit von Reflexantworten) wurden bisher nur in wenigen Studien untersucht und diese beschränkten sich größtenteils auf Studien zum Startlreflex.

1.7.1. Adaptation und Habituation von Haltere reflexen

Die ersten Untersuchungen zur Anpassungsfähigkeit von Haltere reflexen bei gestörter Kleinhirnfunktion wurden bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts durchgeführt. Diese ersten Untersuchungen an Patienten mit Atrophia olivopontocerebellaris (Thomas und Déjérine, 1900), an kleinhirngeschädigten Kriegsverletzten (Thomas und Durupt, 1914) und an gesunden und kleinhirnlosen Hunden beim sogenannten „Liftreaktions“-Test (Magnus, 1924; Rademaker, 1931) zeigten schon damals ein gestörtes Zusammenspiel von Muskelagonisten und -antagonisten. Jene Ergebnisse unterstützen eine heutige Ansicht, dass die Adaptationsfähigkeit posturaler Reflexe bei Menschen sowie

Tieren mit zerebellärer Schädigung erhalten ist, jedoch die Reflexantworten überschüssend sind.

Nashner zeigte, dass gesunde Probanden die Größe posturaler Reflexantworten schrittweise innerhalb von drei bis fünf Durchgängen an eine geänderte Plattformauslenkung anpassten. Dabei wurde zum einen inadäquate Antworten bis hin zur vollständigen Auslöschung reduziert, zum anderen kam es zu einer Zunahme adäquater Antworten nach Änderung der Plattformauslenkung. Patienten mit einer Kleinhirnerkrankung adaptierten hingegen langsamer oder überhaupt nicht (Nashner, 1976; Nashner und Grimm, 1978). Dem stand später die Arbeit von Hansen et al. (1988) gegenüber, die im Gegensatz zu Nashner ein direkte Umstellung der adäquaten und inadäquaten Antworten nach Änderung der Plattformauslenkung bei gesunden Probanden beschrieben. Als Erklärung für die unterschiedlichen Befunde wurde die höhere Auslenkungsgeschwindigkeit und die größere Auslenkungsamplitude der Plattform bei Hansen aufgeführt. Die Ergebnisse von Hansen wurden später durch Versuche mit ähnlichem Versuchsaufbau sowohl für gesunde Probanden als auch für Patienten mit zerebellärer Schädigung bestätigt (Mummel et al., 1998). Horak und Diener (1994) zeigten, dass auch Patienten mit zerebellärer Schädigung trotz posturaler Hypermetrie in der Lage waren, posturale Haltereфлекse an unterschiedliche Plattformgeschwindigkeiten anzupassen. Entsprechend zeigten Timmann und Horak, dass sowohl gesunde Kontrollpersonen als auch Patienten mit zerebellärer Schädigung auf eine veränderte Plattformamplitude mit einer veränderten Amplitudengröße der Reflexantwort reagierten (Timmann et al., 1997). Eine Veränderung der Breite der Standfläche sowie die Änderung des Bewegungstyps von erwarteter Translation zu unerwarteter Rotation und vice versa hatte ebenfalls sowohl in der Kontroll- als auch in der Patientengruppe eine Veränderung bzw. eine sofortige Umstellung der posturalen Reflexantwort zur Folge (Timmann et al., 1998; Mummel et al., 1998). Auch waren in zwei weiteren Studien sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollpersonen in der

Lage, sowohl die posturalen Reflexantworten bei gleichzeitiger Schrittiniziation zu reduzieren, als auch die Schrittgeschwindigkeit bei gleichzeitiger Plattformbewegung aufgrund einer Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne zu erhöhen (Timmann et al., 1998 und 2001).

Die Erkenntnis aus den oben beschriebenen und weiteren Studien war, dass bei zerebellärer Schädigung die posturalen Reflexantworten sowohl verlängert als auch vergrößert sind (Rademaker, 1931; Nashner, 1978; Diener und Dichgans, 1984), sich jedoch keine Einschränkungen bei der Adaptation der Reflexantworten zeigen. Horak und Diener sprachen erstmalig von überschüssigen und hypermetrischen Reflexantworten bei Patienten mit Kleinhirnerkrankung (Horak und Diener, 1994). Die Ursache für die veränderten Reflexantworten ist höchstwahrscheinlich die verminderte Fähigkeit zur Feineinstellung der Reflexe („gain control“) bei zerebellärer Dysfunktion (MacKay und Murphy, 1979).

Bezüglich der Habituation von Halterelexen gibt es nur wenige Veröffentlichungen (Mummel et al. 1998; Kolb et al., 2001). Jedoch wurden bereits mehrere Studien zur Habituation (v.a. Kurzzeithabituation) des Startlreflexes durchgeführt (Kurzzeithabituation/KZH: Maschke et al., 2000a und b; Leaton und Supple, 1986 und 1991; Lopiano et al., 1990; Langzeithabituation/LZH: Davis, 1972; Ornitz und Guthrie, 1987), die weitgehend einheitliche Ergebnisse bezüglich der Kurzzeitveränderungen zeigten und auch zu den Studien der Adaptationsfähigkeit von Halterelexen passen. Die Rolle des Kleinhirns scheint hier nicht über die Feineinstellung der Reflexe hinauszugehen. Interessanterweise ergaben sich jedoch bei den Langzeitveränderungen der Reflexantworten unterschiedliche Ergebnisse.

Ornitz und Guthrie beobachteten primär über fünf Tage bei gesunden Probanden Effekte einer Langzeithabituation des akustischen Startlreflexes (Ornitz und Guthrie, 1989; Maschke et al., 2000), jedoch war ab Testtag drei eine Tendenz zur Sensitivierung zu erkennen. Auch eine Studie von Maschke et al. (2000)

zeigte Effekte einer Langzeithabituierung bei gesunden Probanden. Bei den Patienten mit zerebellärer Schädigung war hingegen eine Tendenz zur Größenzunahme der akustischen Startlreflexantwort über fünf Tage zu sehen (Maschke et al., 2000). Von Davis (1972) waren erstmals diese Langzeitsensitivierungseffekte (LZS) des Startlreflexes bei Ratten mit zerebellärer Läsion beobachtet worden (Davis, 1972 und Davis et al., 1982) und durch zwei parallel ablaufende gegensätzliche Prozesse (LZH und LZS) in unterschiedlichen neuroanatomischen Strukturen erklärt worden. Maschke et al. (2000) nahmen an, dass eine zerebelläre Läsion die Fähigkeit zur Langzeithabituierung beeinflusst und dadurch den gleichzeitigen Vorgang einer Langzeitsensitivierung demaskiert. Bei weiteren tierexperimentellen Studien und einer Patientenstudie war die Langzeithabituierung des akustischen Startlreflexes beeinträchtigt (Leaton und Supple, 1986 und 1991; Lopiano et al., 1990).

Diese Ergebnisse und die daraus resultierenden Vermutungen (Groves and Thompson, 1970; Davis et al., 1982; Maschke et al., 2000) sprechen dafür, dass das Kleinhirn bei der Langzeithabituierung, nicht jedoch bei der Kurzzeithabituierung des Startlreflex, eine Rolle spielen könnte.

Auch eine Studie zu Langzeitveränderungen von Haltere reflexen zeigte interessante Ergebnisse. Bei einer höheren Anzahl an Durchgängen (70 Stimuli) war die Reduktion der Reflexantworten bei drei Patienten mit zerebellärer Schädigung signifikant schwächer ausgeprägt als bei den gesunden Probanden (Kolb et al., 2001). Auch bei diesen längerfristigen Veränderungen der automatisierten posturalen Antwortgröße könnte das Kleinhirn im Gegensatz zu kurzfristigen Veränderungen involviert sein.

1.8 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es festzustellen, ob ein Unterschied bei der Habituation posturaler Reflexantworten bei sich wiederholenden Plattformtranslationen zwischen gesunden Probanden und Patienten mit zerebellärer Schädigung besteht. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf den Langzeitveränderungen. Abhängig von der Stimulanzahl und dem Zeitabstand zwischen den Stimuli wurde eine Einteilung in Kurz- (KZH) und Langzeithabituation (LZH) vollzogen. In der vorliegenden Arbeit wurden dabei die posturalen Reflexantworten zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen einerseits innerhalb eines jeden Testtages (20 Stimuli/Tag = KZH) und andererseits über fünf aufeinander folgende Tage (jeweils 20 Stimuli an fünf Tagen = LZH) verglichen.

Aufgrund vorhandener Ergebnisse insbesondere zum Startlreflex wurde vermutet, dass die Kurzzeithabituation der posturalen Antworten bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen erhalten bleibt, die Langzeithabituation hingegen Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen aufzeigt.

2 Patienten und Kontrollpersonen

Insgesamt wurden zehn Patienten mit einer isolierten Kleinhirnschädigung sowie zehn alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollpersonen untersucht. Alle Probanden wurden vor Versuchsbeginn über Ablauf, Risiken und Ziel der Untersuchung aufgeklärt und gaben Ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft. Dabei wurden keine rechtlichen oder ethischen Bedenken erhoben. Alle Probanden wurden von einem Untersucher (Frau Professor Dr. med. Timmann-Braun) neurologisch untersucht. Der Schweregrad der Kleinhirnschädigung wurde mittels internationaler Ataxieskala (International Cooperative Ataxia Rating Scale, s. Anhang 2) (Trouillas et al., 1997) bestimmt, die die Schwere der zerebellären Symptomatik quantifiziert. Dabei gibt ein Wert von 0 keine Ataxie und ein Wert von 100 eine schwerste Ataxie an.

2.1 Patienten mit Kleinhirnerkrankungen

Die Patientengruppe bestand aus einer Frau und neun Männern, im Alter von 21 bis 68 Jahren (Durchschnittsalter: 47.7 +/- 15.7).

Drei Patienten zeigten eine alkoholinduzierte Kleinhirnatrophie, zwei Patienten waren von einer idiopathische Kleinhirnatrophie (IDCA) betroffen und drei hatten einen Kleinhirnfarkt erlitten. Des weiteren hatte ein Patient eine Zerebellitis gehabt, einem anderen war ein Kleinhirntumor operativ entfernt worden. Die neurologischen Untersuchungen, sowie die CT- bzw. MRT-Auswertungen der Patienten ergaben keinen Hinweis für eine extrazerebelläre Schädigung des Gehirns. Auch gab es keinen Anhalt für orthopädische Erkrankungen, die die Versuchsdurchführungen hätten beeinflussen können.

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Diagnosen und den Schweregrad der zugehörigen Symptomatik der Patienten.

Patient	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Diagnose	Statischer Score*	Kinetischer Score*	Dysarthrie*	Okulo- motorischer Score*	Gesamt- Ataxiescore*
AR	38	M	C2** - Klein- hirnatrophie	21/34	32,5/52	4/8	4/6	61.5/100
HF	67	F	Kleinhirn- infarkt re.	17/34	16/52	4/8	2/6	39/100
BK	51	M	C2** - Klein- hirnatrophie	15.5/34	15/52	3/8	2/6	35.5/100
DB	42	M	IDCA***	13/34	21/52	4,5/8	5/6	43.5/100
WB	68	M	IDCA***	10/34	17/52	2/8	5/6	34/100
FB	49	M	Kleinhirn- infarkt li.	9/34	5/52	0/8	1/6	15/100
ED	58	M	Kleinhirn- infarkt re.	5/34	6/52	1/8	1/6	13/100
AP	57	M	C2 - Klein- hirnatrophie	4/34	6/52	0/8	2/6	12/100
RW	21	M	Cerebellitis	3/34	1/52	0/8	2/6	6/100
CS	26	M	Kleinhirn- tumor re.	1/34	0/52	0/8	0/6	1/100

Tab. 1: Klinische Daten der Patienten mit Kleinhirnerkrankung

* nach der internationalen Ataxieskala (International Cooperative Ataxia Rating Scale, WFN Ataxia Neuropharmacology Committee); Scoreeinteilung siehe Anhang 2;

** C2 = Alkoholtoxisch

*** IDCA = Idiopathische Kleinhirnatrophie

2.2 Gesunde Kontrollpersonen

Entsprechend der Patientengruppe wurden alters- und geschlechtsentsprechend eine Frau und neun Männer im Alter von 24 bis 70 Jahren ausgewählt (Durchschnittsalter: 45.7 +/- 16.6).

Es gab keinen Anhalt in der Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung für neurologische und orthopädische Erkrankungen, die die Versuchsdurchführung hätten beeinflussen können.

3 Methoden

3.1 Versuchsablauf

Während des Versuches standen die Probanden und Patienten aufrecht auf einer beweglichen Plattform der Firma NeuroCom®. Die Patienten und gesunden Kontrollpersonen mussten gleichermaßen ihre Arme vor dem Körper verschränken, ihre Augen geöffnet halten, den Blick geradeaus auf einen künstlichen Horizont richten und ihre Füße parallel auf der Plattform mit einem Abstand von 10-20 cm von Innenknöchel zu Innenknöchel platzieren. Um eine Veränderung der ursprüngliche Fußstellung zwischen den einzelnen Durchgängen (Translationen) und zwischen den Versuchstagen zu vermeiden, wurden die Positionen auf der Plattform markiert. Die aufrechte Haltung wurde visuell kontrolliert und musste möglichst genau beibehalten werden, da eine Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne bzw. hinten nachweislich zu einer veränderten Reflexantwort durch Veränderung der Vorspannung geführt hätte (Diener et al., 1984; Horak und Moore 1993). Die Folge wäre eine Größenveränderung der posturalen Reflexantwort gewesen. Um die Versuchsteilnehmer während der Plattformbewegung vor einem möglichen Sturz zu bewahren, wurden sie an locker herunterhängenden Sicherheitsgurten über ein Brusttrapez und einer direkt hinter dem Probanden stehenden Person gesichert. Die Haltegurte wurden so eingestellt, dass sie keinen Einfluss auf die Körperstabilität des zu Untersuchenden hatten.

Die Plattformbewegung in Form einer ruckartigen Bewegung nach hinten wurde mit einer Auslenkung der Plattform von 2.7 cm und einer konstanten Geschwindigkeit von 40 cm/s durchgeführt. Die elektromyographische Aktivität (EMG) des medialen M. gastrocnemius (GAS) wurde an beiden Unterschenkeln mittels Oberflächenelektroden mit einem Durchmesser von 1.2 cm gemessen, wobei die Elektroden in einem festen Abstand von 2.5 cm platziert wurden. Die Positionen der Elektroden auf dem M. gastrocnemius (GAS) - die Haut wurde vorher rasiert und entfettet - wurden mit Faserschreiber markiert, um an den

Folgetagen EMG-Veränderungen aufgrund von Positionsveränderungen zu vermeiden.

Jeweils 20 Plattformbewegungen (Trials) an fünf aufeinander folgenden Tagen wurden durchgeführt. Der Zeitabstand zwischen den Translationen schwankte zwischen 15 und 25 Sekunden (s). Die folgende Translation wurde nur ausgeführt, wenn der Proband seine aufrechte Ausgangsposition wieder eingenommen hatte. Durch ein möglichst geräuschfreies Drücken der Tastatur (Start der Plattformbewegung) sollte vermieden werden, dass den Probanden bereits durch das Tastaturgeräusch die anstehende Bewegung signalisiert wird.

Die Probanden wurden über die Richtung der Plattformbewegung und über das Zurückkehren in die ursprünglich innegehabte Position nach jeder Translation in Kenntnis gesetzt.



Abbildung 1

Aufnahme eines Probanden auf der Plattform, die für die Untersuchung benutzt wurde. Der Proband steht in der für den Versuch notwendigen Position, die Arme vor dem Körper verschränkt, die Augen geöffnet, den Blick geradeaus auf den künstlichen Horizont gerichtet und die Füße parallel auf der Plattform mit einem Abstand von 10-20 cm von Innenknöchel zu Innenknöchel platziert. Weiterhin zu sehen ist das zur Sturzsicherung durch locker herunterhängende Gurte gehaltene Brusttrapez und die Platzierung der EMG-Elektroden auf den Mm. gastrocnemii.

3.2 Datenauswertung

Über die oben beschriebenen Oberflächenelektroden wurde das Elektromyogramm (EMG ~ elektromyographische Aktivität) bei einer Aufnahme­frequenz von 1000 Herz (Hz) für den Zeitraum von einer Sekunde gemessen, wobei der Beginn der Messung 250 Millisekunden (ms) vor die erste Translation gelegt wurde. Die EMG-Signale wurden über empfindliche, rauscharme Vorverstärker aufgenommen, gleichgerichtet und gefiltert (10 Hz-10 kHz). Der EMG-Beginn der Haltere­flexantwort wurde visuell erfasst und an der Stelle markiert, an der die EMG-Aktivität erstmalig von der Ruheaktivität des Muskels abwich. Die Berechnung der Antwortdauer (Duration) und die Bestimmung des Integrals der elektromyographischen Aktivität (area-IEMG) erfolgte durch Setzen einer zweiten Markierung an der Stelle, an der die Muskelaktivität wieder zur Ruheaktivität zurückkehrte. Aufgrund regelmäßig auftretender Probleme bei der Bestimmung des Endpunktes der Reflexantwort und um die Ergebnisse mit anderen Studien (Mummel et al., 1998; Timmann et al., 1997, 1998 und 2001) vergleichen zu können, wurde ein festes 75 ms-Zeitintervall beginnend mit Einsetzen der Muskelaktivität festgelegt. Daraus wurde entsprechend das Integral der EMG-Aktivität errechnet (75 ms-IEMG). Da sich bei den Versuchsteilnehmern unterschiedliche Ruheaktivitäten zeigten, wurde vor Beginn der Reflexantwort ein mittleres EMG-Integral über 100 ms errechnet und entsprechend der Dauer des IEMG-Intervalls (area-IEMG und 75 ms-IEMG) von diesem abgezogen. Um die Ergebnisse der EMG-Ableitungen der einzelnen Versuchsteilnehmer miteinander vergleichen zu können, wurden die Daten sowohl für das area-IEMG als auch für das 75 ms-IEMG normalisiert. Dies erfolgte, indem dem Mittelwert der ersten fünf Durchgänge des ersten Tages jedes Probanden der Wert 100 % zugewiesen wurde. Zur Datenreduzierung wurden die ermittelten Werte der rechten und linken Seite zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden vier Blöcke gebildet, ermittelt aus dem jeweiligen Mittelwert von fünf aufeinanderfolgenden

Durchgängen (Trials) aller fünf Tage (vier Blöcke à fünf Trials für fünf Tage). Eine Abnahme der gemittelten EMG-Antworten über vier Blöcke innerhalb eines jeden Testtages wurde als Effekt einer Kurzzeithabituierung (STH), eine Abnahme über fünf Testtage als Effekt einer Langzeithabituierung (LTH) betrachtet. Entsprechend wurde eine Zunahme entweder als Kurzzeitsensitivierung (KZS) oder Langzeitsensitivierung (LZS) interpretiert. Die statistischen Gruppeneffekte (Patienten versus gesunde Kontrollpersonen), die Effekte über fünf Tage (d.h. Langzeithabituierung oder Langzeitsensitivierung) und die Effekte über vier Blöcke (d.h. Kurzzeithabituierung oder Kurzzeitsensitivierung) wurden mittels Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA, SPSS 9.0) berechnet. Area-IEMG und 75 ms-IEMG (normalisiert), Latenz und Antwortdauer gingen als abhängige Variablen, Tag und Block als wiederkehrende Faktoren (Innersubjekt-Faktor) und Gruppe als Patienten- und Kontrollgruppe vergleichender Faktor (Zwischensubjekt-Faktor) in die Statistik ein. Als posthoc-Analyse wurde für jeden Probanden eine Regressionsanalyse durchgeführt, um eine entsprechende Zu- oder Abnahme der Reflexantworten über die Blöcke und Tage darzustellen und deren Signifikanzniveau zu bestimmen. Die sich daraus ergebenden positiven oder negativen Regressionsgeraden der einzelnen Regressionsanalysen wurden für jede Gruppe mittels einfachem T-Test auf signifikante Abweichung vom Wert Null untersucht. Gruppenunterschiede wurden mittels gepaartem T-Test beurteilt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Effekte mit $p < 0.05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Kurzzeithabituation

Sowohl die gesunden Kontrollpersonen als auch die Patienten reduzierten über die vier Blöcke während eines jeden Testtages signifikant die Größe der Reflexantworten im M. gastrocnemius (75 ms-IEMG) im Sinne einer Kurzzeithabituation. In Abbildung 2 wird die Größenabnahme der Reflexantwort im M. gastrocnemius anschaulich für eine repräsentative Kontrollperson und einen Patienten mit Kleinhirnschädigung dargestellt. Hier spiegelt sich auch die posturale Hypermetrie bei Patienten mit zerebellärer Schädigung in Form einer längeren EMG-Dauer wieder. Die Größe der EMG-Antworten zeigt sowohl bei der Kontrollperson als auch bei dem Patienten eine signifikante Abnahme über 20 Durchgänge. In Abbildung 3 sieht man die Kurzzeitveränderungen über vier Blöcke an fünf individuellen gesunden Kontrollpersonen und fünf individuellen Patienten mit zerebellärer Schädigung, die sich jeweils aus den Mittelwerten der normalisierten 75 ms-IEMG über fünf Tage ergeben. Alle gesunden Kontrollpersonen und alle Patienten bis auf eine Ausnahme (ED) vermindern das 75 ms-IEMG über die vier Blöcke. Die gemittelten Daten beider Gruppen (zehn gesunde Kontrollpersonen und zehn Patienten) sind in Abbildung 4A und B zu sehen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe bezüglich der Höhe der Antwortabnahme vom ersten bis zum letzten Block.

Die Varianzanalyse für wiederholte Messungen zeigte einen statistisch signifikanten Blockeffekt (d.h. Kurzzeithabituation: $p < 0.001$), der sich jedoch zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied (Block x Gruppe Interaktion: $p = 0.293$). Wie erwartet, gab es keinen signifikanten Gruppeneffekt für die normalisierten IEMG-Werte ($p = 0.521$). Wenn man statt vier Blöcke mit jeweils fünf Durchgängen sechs Blöcke mit jeweils drei Durchgängen zur Beurteilung der Kurzzeithabituation heranzieht, verhält sich die Abnahme über

die Blöcke ähnlich (Blockeffekt: $p < 0.001$; Block x Gruppe Interaktion: $p = 0.219$; Gruppeneffekt: $p = 0.766$).

Die Regressionsanalyse unterstreicht die Kurzzeithabituation in beiden Gruppen. Neun von zehn gesunden Kontrollpersonen (sechs von neun signifikant) und neun von zehn Patienten (vier von neun signifikant) zeigten eine Abnahme des 75 ms-EMG-Integrals über vier Blöcke im Sinne einer negativen Steigung der Regressionsgeraden. In beiden Gruppen, Kontroll- ($p < 0.011$) und Patientengruppe ($p < 0.003$), wichen die Steigungen der Geraden signifikant von Null ab (einfacher t-Test). Der gepaarte t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Steigung der Regressionsgeraden ($p > 0.3$), d.h. keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Höhe der Antwortreduktion.

Die Varianzanalyse zeigte ähnliche Ergebnisse für die normalisierten area-EMG-Integrale und die Dauer der Reflexantwort im M. gastrocnemius (Blockeffekt: $p < 0.001$ und $p < 0.001$, Block x Gruppe Interaktion: $p = 0.263$ und $p = 0.716$, Gruppeneffekt: $p = 0.595$ und $p = 0.309$). Hingegen gab es bezüglich der Latenzen weder einen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0.439$) noch einen signifikanten Blockeffekt ($p = 0.348$) noch eine signifikante Block x Gruppe Interaktion ($p = 0.712$) (Abb. 5).

Der Mittelwert der Antwortlatenzen auf die horizontale Perturbation war in der Kontrollgruppe 96.8 ms (± 7.8) und 95.6 ms (± 8.9) in der Patientengruppe. Die mittlere Dauer der EMG-Antworten lag bei 70.6 ms (± 33.7) in der Kontrollgruppe und 87.2 ms (± 56.43) in der Patientengruppe.

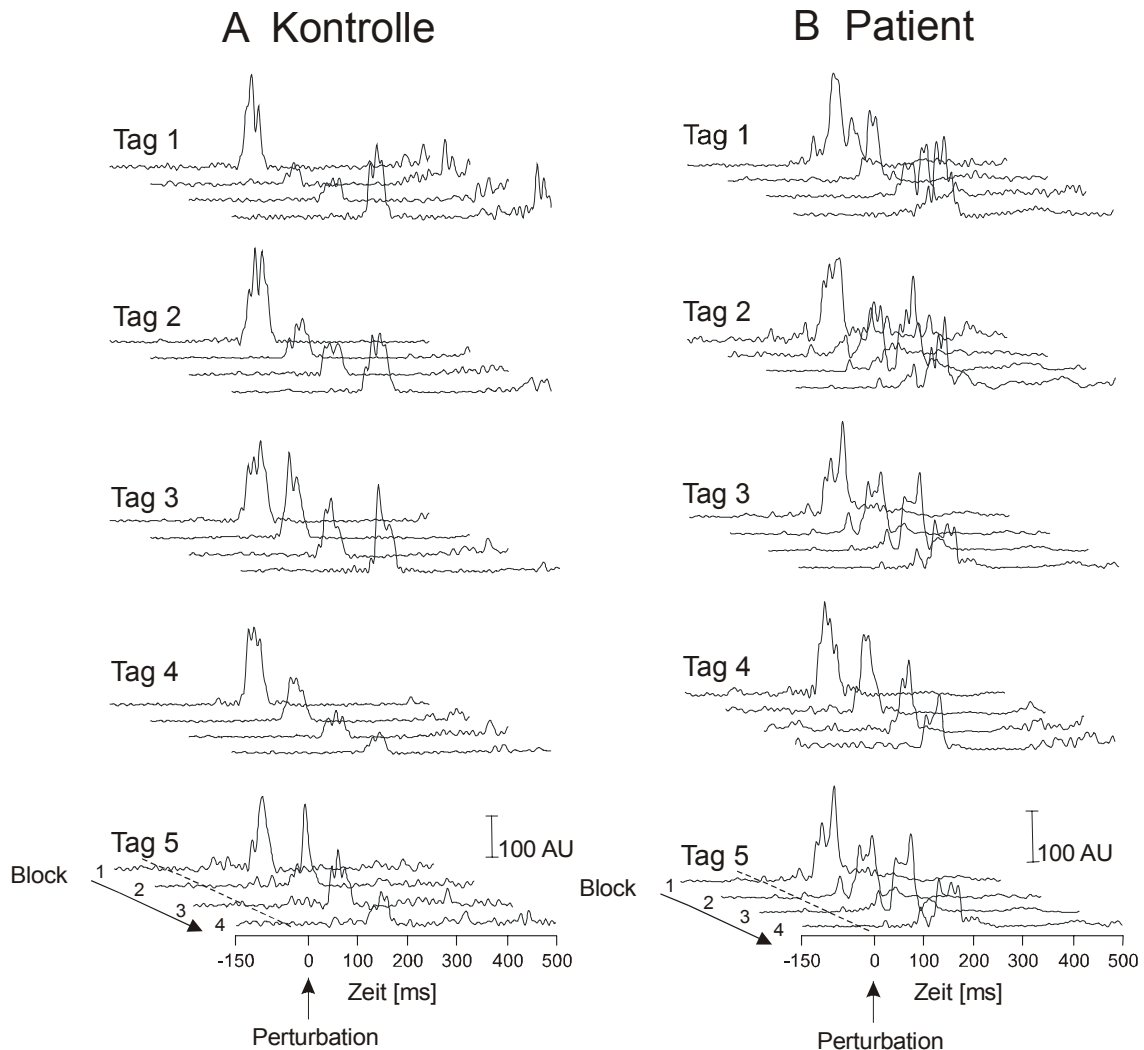


Abbildung 2

Posturale Reflexantworten des M. gastrocnemius bei einer repräsentativen gesunden Kontrollperson (A) und einem repräsentativen Patienten (B). Zu sehen sind für jeden der fünf Testtage gleichgerichtete und gefilterte (45 Hz) Mittelwerte von fünf aufeinander folgenden EMG-Aufnahmen (= vier Blöcke à fünf Perturbationen). Der Punkt Null gibt den Beginn der Plattformbewegung wieder. Sowohl die Kontrollperson (A) als auch der Patient mit zerebellärer Schädigung (B) zeigten über die vier Blöcke eines jeden Tages (KZH), nicht jedoch über die fünf Tage (LZH), ein Abnahme der EMG-Amplitude im M. gastrocnemius. Vergleicht man die EMG-Dauer zwischen gesunder Kontrollperson und Patient, so ist die Hypermetrie deutlich zu erkennen.

Kurzzeithabituierung

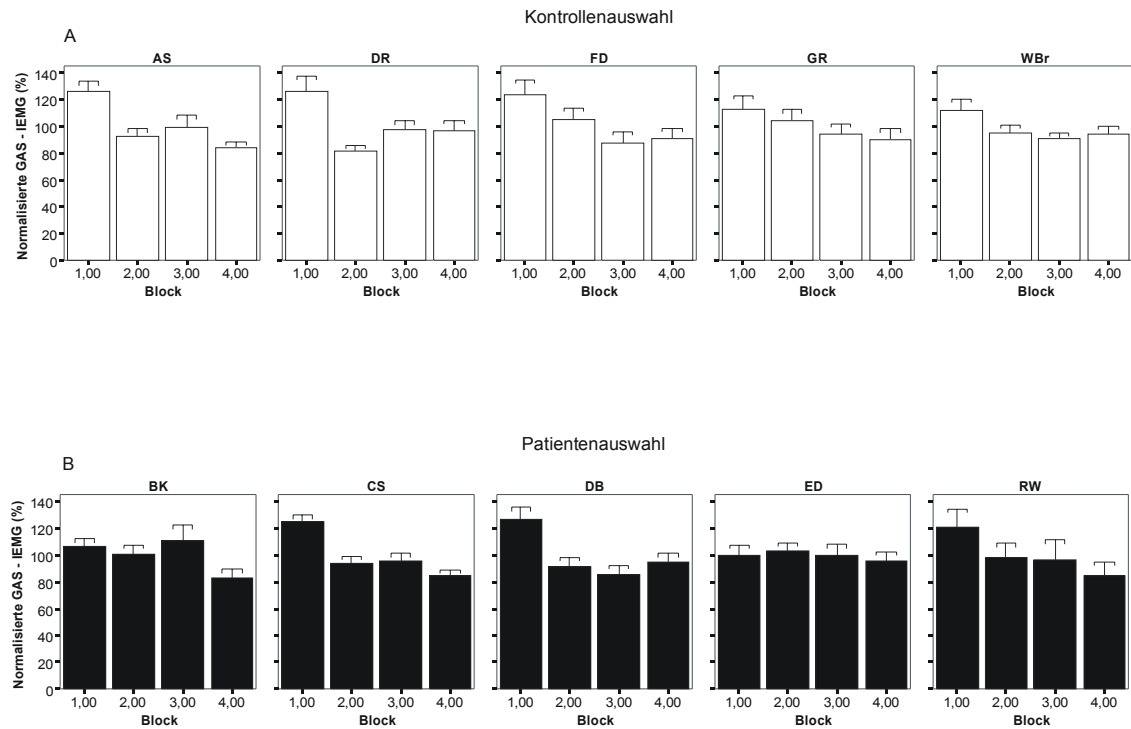


Abbildung 3

Kurzzeithabituierung (KZH): Normalisierte 75 ms-IEMG-Reflexantworten des M.gastrocnemius (in Prozent) über vier Blöcke (Mittelwerte von fünf aufeinander folgenden Perturbationen aller fünf Tage) bei fünf repräsentativen gesunden Kontrollpersonen in der oberen (A) und fünf repräsentativen Patienten in der unteren Abbildung (B). Sowohl gesunde Kontrollpersonen als auch Patienten zeigten eine Tendenz, die Größe der Aktivität im M. gastrocnemius vom ersten bis zu letzten Block zu reduzieren. Die Daten aller Probanden wurden normalisiert, indem dem Mittelwert der ersten fünf Durchgänge des ersten Testtages der Wert von 100 % zugewiesen wurde. Da der Mittelwert aller fünf Tage gezeigt wird, weicht der erste Block von 100 % ab (gilt ebenfalls für Abbildung 4A/B).

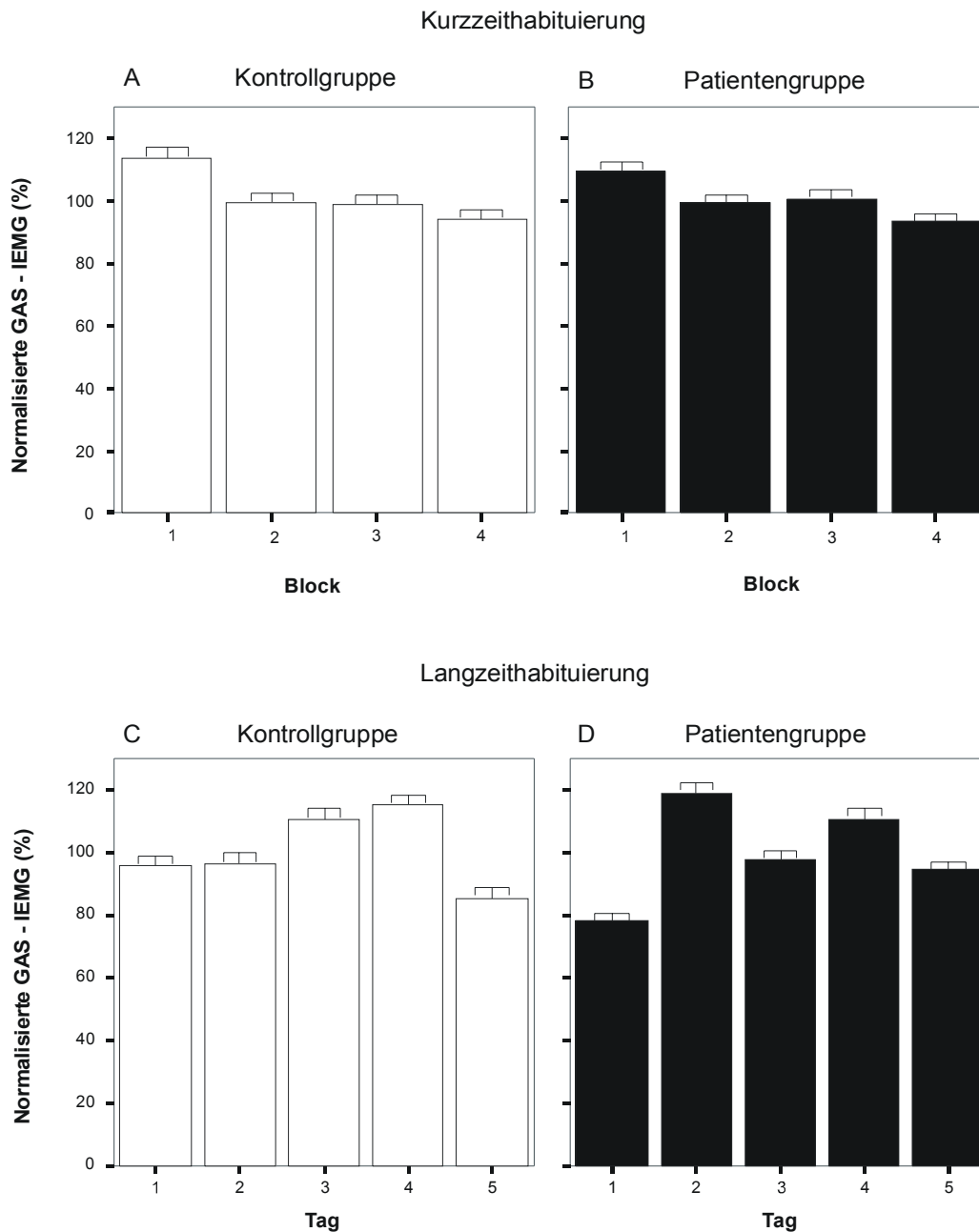


Abbildung 4

Gruppenvergleich: Normalisierte 75 ms-IEMG-Reflexantworten des M. gastrocnemius (in Prozent), für alle Patienten und gesunden Kontrollpersonen gemittelt, über vier Blöcke (KZH) in den oberen (A/B) und über fünf Tage (LZH) in den unteren Abbildungen (C/D). Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Patientengruppe zeigte eine Abnahme über vier Blöcke im Sinne einer Kurzzeithabituierung. Über fünf Tage zeigten beide Gruppen eine Tendenz zur Größenzunahme der Reflexantworten im Sinne einer Langzeitsensitivierung.

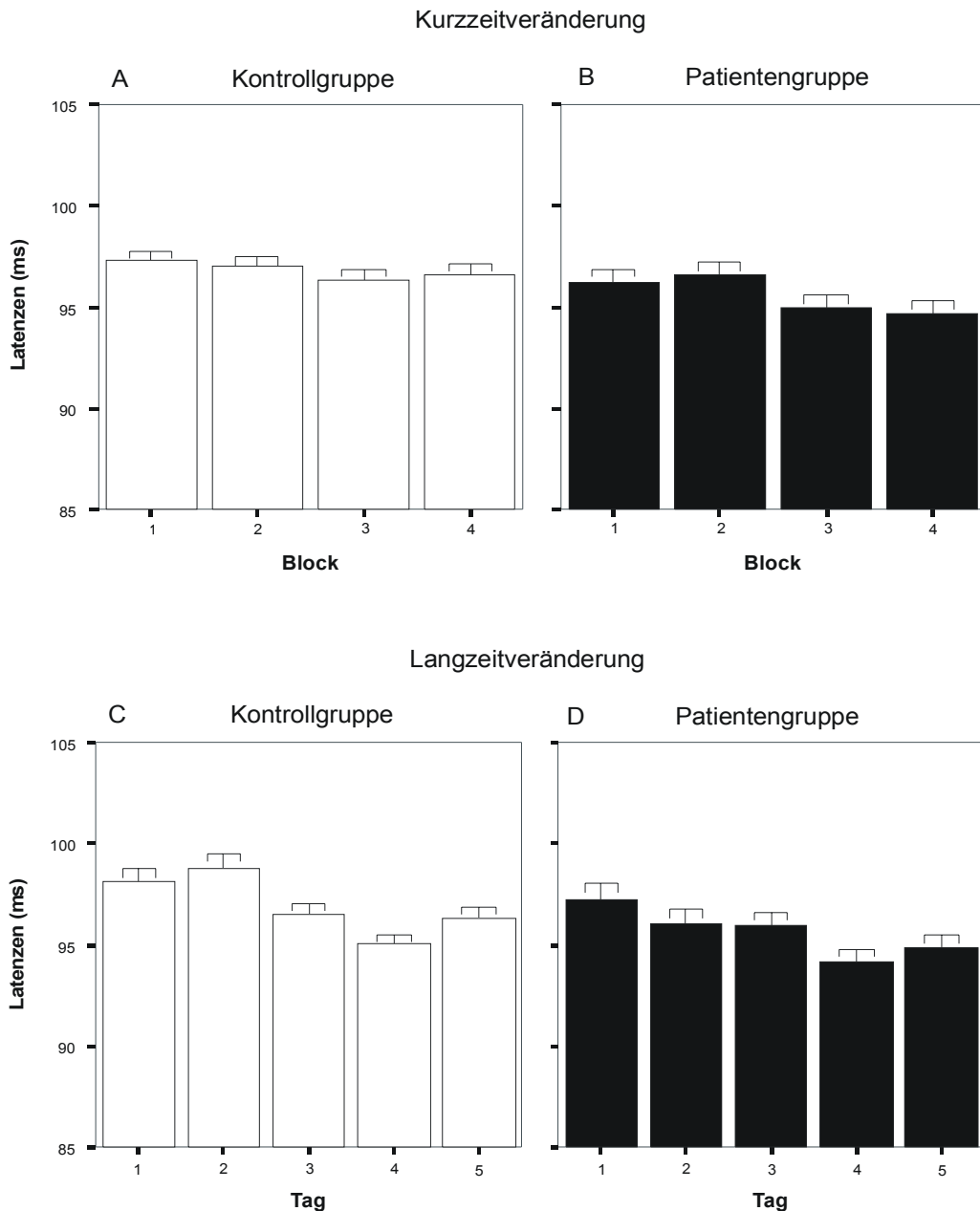


Abbildung 5

Gruppenvergleich: Latenzen der Reflexantworten des M. gastrocnemius (ms), für alle Patienten und alle gesunden Kontrollpersonen gemittelt, über vier Blöcke (Kurzzeitveränderung) in den oberen (A/B) und über fünf Tage (Langzeitveränderungen) in den unteren Abbildungen (C/D). Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Patientengruppe zeigte eine leichte Tendenz, die Latenzen über vier Blöcke und auch über fünf Tage zu reduzieren. Diese Abnahme der Latenzen war aber statistisch nicht signifikant.

4.2 Langzeithabituierung

In der Kontroll- und in der Patientengruppe gab es über die fünf Tage keine signifikante Größenabnahme der Muskelantworten (75 ms-IEMG) im Sinne einer Langzeithabituierung (LZH). Es zeigte sich jedoch in beiden Gruppen eine Tendenz zur Größenzunahme der Muskelantwort. Die EMG-Kurven einer repräsentativen Kontrollperson und eines repräsentativen Patienten mit zerebellärer Schädigung zeigen eine Größenabnahme der Reflexantwort während eines jeden Tages, jedoch nicht über die fünf Tage (Abbildung 2). Abbildung 6 veranschaulicht die Langzeitveränderungen über fünf Tage derselben fünf repräsentativen gesunden Kontrollpersonen und Patienten, die in Abbildung 3 herangezogen wurden, wobei sich die Werte eines jeden Tages aus dem jeweiligen Mittelwert der zwanzig normalisierten 75 ms-IEMG-Trials eines Tages ergeben. Alle gesunden Kontrollpersonen zeigen eine Tendenz zur Größenzunahme der Muskelantworten über fünf Tage. Vier der fünf Patienten mit zerebellärer Schädigung zeigen ebenfalls eine Tendenz zur Größenzunahme der Muskelantwort, einer hingegen einen nahezu unveränderten Verlauf (CS; Abbildung 6B). Die gemittelten Daten der normalisierten 75 ms-IEMG-Reflexantworten beider Gruppen ergeben einen Anstieg über die ersten vier Tage und einen Abfall von Tag vier zu Tag fünf (Abbildung 4C/D).

Die Varianzanalyse für wiederholte Messungen zeigte einen statistisch signifikanten Tageffekt ($p = 0.028$), jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Ausmaßes der Veränderung (Tag x Gruppe Interaktion: $p = 0.105$, Gruppeneffekt: $p = 0.521$).

Die Regressionsanalyse der einzelnen Probanden ergab sowohl für die Kontrollpersonen als auch für die Patienten mit zerebellärer Schädigung eine Tendenz zur Größenzunahme der Antworten. Sechs von zehn gesunden Kontrollpersonen (zwei von sechs signifikant) und sechs von zehn Patienten (zwei von sechs signifikant) zeigten über die fünf Tage einen Anstieg des 75 ms-EMG-Integrals im Sinne einer positiven Steigung der Regressionsgeraden. Die

Steigungen der Regressionsgeraden sowohl der gesunden Kontrollpersonen ($p = 0.125$) als auch der Patienten ($p = 0.913$) wichen jedoch nicht signifikant von Null ab (einfacher t-Test). Auch der gepaarte t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Ausmaßes der Amplitudenreduktion bzw. der positiven Steigungen zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.3$).

Die Varianzanalyse zeigte ähnliche Ergebnisse für die normalisierten Antworten der area-EMG-Integrale (Tageffekt: $p = 0.048$, Tag x Gruppe Interaktion: $p = 0.151$, Gruppeneffekt: $p = 0.595$). Die Antwortlatenzen und die Antwortdauer des M. gastrocnemius offenbarten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0.439$, und $p = 0.309$) (Abb. 5C/D). Des Weiteren zeigte sich bezüglich der Latenzen und der Antwortdauer weder ein signifikanter Tageffekt ($p = 0.278$ und $p = 0.119$) noch eine signifikante Tag x Gruppe Interaktion ($p = 0.561$ und $p = 0.451$).

Langzeithabituierung

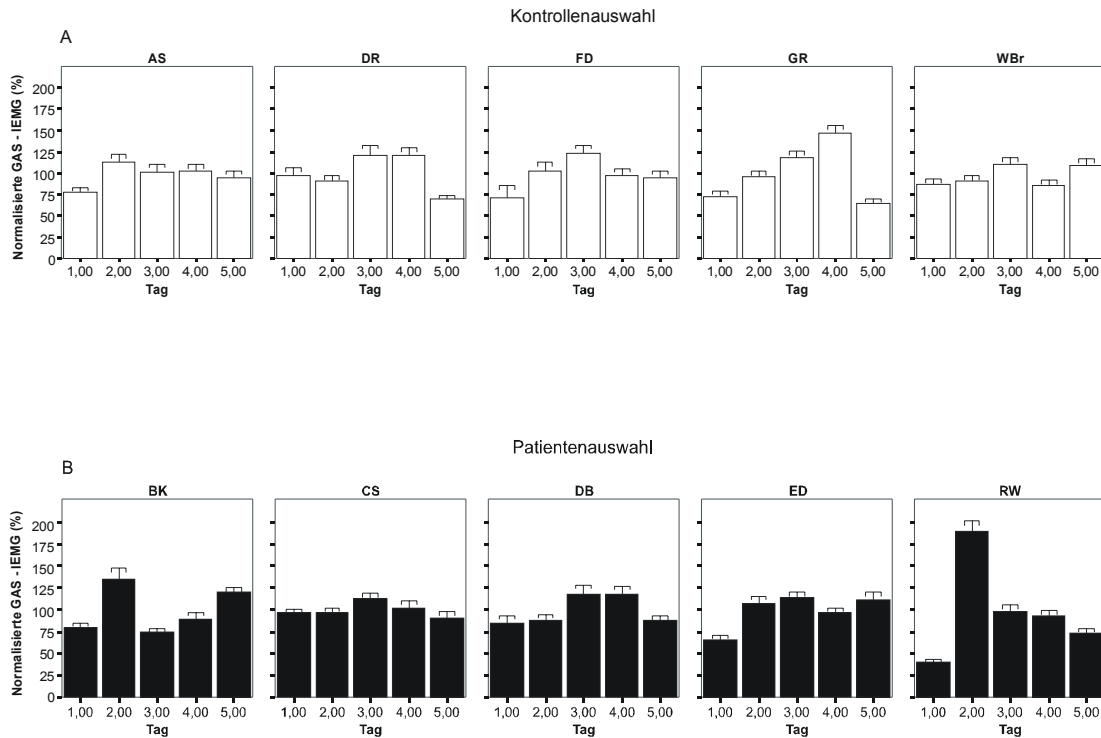


Abbildung 6

Langzeithabituierung (LZH): Normalisierte 75 ms-IEMG-Reflexantworten des M. gastrocnemius (in Prozent) über fünf Tage (Mittelwert von 20 Durchgängen) in fünf repräsentativen gesunden Kontrollpersonen in den oberen (A) und fünf repräsentativen Patienten in den unteren Abbildungen (B). Die Größenänderung der Aktivität im M.gastrocnemius über die fünf Tage zeigte sowohl bei den gesunden Kontrollpersonen als auch bei den Patienten eine Tendenz zur Größenzunahme. Die Daten aller Probanden wurden normalisiert, indem dem Mittelwert der ersten fünf Durchgänge des ersten Testtages der Wert von 100 % zugewiesen wurde. Da der Mittelwert aller fünf Tage gezeigt wird, weicht der erste Block von dem Wert 100 % ab.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden signifikante Veränderungen der posturalen Reflexantwort an einem Testtag sowie an fünf aufeinander folgenden Testtagen während sich wiederholender Plattformperturbationen beobachtet. Diese Veränderungen zeigten jedoch in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied. Betrachtet man die Veränderungen eines jeden Testtages, so ergab sich sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe eine signifikante Größenabnahme der posturalen Antwort im Sinne einer Kurzzeithabituation. Eine signifikante Größenabnahme der posturalen Antwort über fünf Tage im Sinne einer Langzeithabituation zeigte sich weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe, jedoch fiel in beiden Gruppen eine Tendenz zur Größenzunahme der posturalen Reflexantwort über die fünf Testtage entsprechend einer Langzeitsensitivierung auf.

Die Größenabnahme der posturalen Reflexantwort bei sich wiederholenden Perturbationen im Sinne einer Habituation ist ein gut bekanntes Phänomen bei *gesunden Probanden* (Hansen et al., 1988; Horak et al., 1989; Bloem et al., 1998; Chong et al., 1999; Keshner et al., 1987; Nashner, 1976). Die Auswirkungen von sich wiederholenden Plattformtranslationen oder -rotationen wurden in einzelnen Versuchsblöcken von 10-20 Durchgängen untersucht. Einer stärkeren Größenabnahme zu Beginn folgt im Verlauf eine deutlich geringere Größenreduktion der Reflexantwort (Hansen et al., 1988; Bloem et al., 1998). Ein ähnliches Muster wurde in der vorliegenden Studie in Form einer starken Größenabnahme von Block 1 zu Block 2 und einer im Vergleich deutlich geringeren Größenabnahme der Reflexantwort von Block 2 bis 4 beobachtet (in Abbildung 4A/B zu sehen). Hansen et al. (1988) vermuteten, dass die ausgeprägte initiale Abnahme der Reflexantwort einer Startlreflex-ähnlichen Habituation entsprechen könnte.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Kurzzeithabituierung der posturalen Reflexantwort bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* stimmen mit den Ergebnissen früherer Studien zur Kurzzeithabituierung der akustischen Startlreflexantwort überein, die sowohl bei tierexperimentellen Studien als auch bei Studien mit *Patienten mit zerebellärer Schädigung* erzielt wurden (Maschke et al., 2000a und b; Leaton und Supple, 1986 und 1991; Lopiano et al., 1990). Ein Ausnahme ist jedoch die Studie von Kolb et al. 2001, die bei drei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* die Veränderung der posturalen Reflexantwort des M. tibialis anterior bei sich wiederholenden Plattformrotationen untersuchten (Kolb et al., 2001). Bei den *Patienten mit zerebellärer Schädigung* war die Abnahme der Reflexantwort signifikant geringer als bei den *gesunden Probanden*, allerdings wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie in jener Studie 70 statt 20 Perturbationen durchgeführt. Bei der höheren Anzahl der Perturbation könnte eine Veränderung der posturalen Reflexantwort hervorgerufen werden, die sich eventuell in kürzeren Tests über 10-20 Durchgänge nicht darstellt. In einer darauf aufbauenden Studie mit zehn *Patienten mit zerebellärer Schädigung* und acht *gesunden Probanden* konnte diese unterschiedlich starke Habituierung bestätigt werden, wobei sich der Unterschied als nicht signifikant erwies (Kolb et al., 2004). Das Kleinhirn könnte im Gegensatz zu Kurzzeitveränderungen bei diesen eher Langzeitveränderungen der posturalen Reflexantwort eine Rolle spielen.

Wenn das Kleinhirn an Langzeitveränderungen der posturalen Reflexantwort bei sich wiederholenden Plattformbewegungen beteiligt ist, sollte die Habituierung der posturalen Antwortgröße über fünf Tage bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* in der vorliegenden Arbeit beeinträchtigt sein. Jedoch zeigten weder die *gesunden Kontrollen* noch die *Patienten mit Kleinhirnschädigung* eine signifikante Größenabnahme der posturalen Antwort über die fünf Tage. Ganz im Gegenteil war sogar eine Größenzunahme der Reflexantwort zu sehen, welche sich als statistisch signifikant erwies ($p < 0.05$). Diese fehlende

Langzeithabituierung bei den *gesunden Probanden* war unerwartet. Bei einem ähnlichen Versuchsaufbau und -ablauf (20 Stimuli an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) im Rahmen von Untersuchungen zum Startlreflex kam es vergleichsweise sowohl zu Effekten einer Kurzzeit- als auch zu Effekten einer Langzeithabituierung des Startlreflexes bei *gesunden Probanden* (Maschke et al., 2000; Ornitz und Guthrie, 1989). Bezüglich der Effekte der Langzeithabituierung wurde in der Studie von Maschke et al. 2000 festgestellt, dass die wiederholte Stimulation sowohl zur Habituierung als auch zur Sensitivierung der Startlreflexantwort führten, bei den *gesunden Probanden* jedoch die Effekte der Habituierung überwogen (Maschke et al., 2000). Entsprechend könnten diese gleichzeitig ablaufenden Habituierungs- und Sensitivierungseffekte auch für die posturale Reflexantwort nach wiederholten Plattformperturbationen zutreffen. Der Grund für den in der vorliegenden Studie auftretenden Effekt der Langzeitsensitivierung bei *gesunden Probanden* könnte durch eine zu geringe Anzahl an Perturbationen pro Tag erklärt werden.

Es könnte auch durch ein leichtes Nachvornehmen zu einem Sensitivierungseffekt des M. gastrocnemius kommen (Fransson et al., 2002). Die aufrechte Körperposition war jedoch vor jedem Durchgang kontrolliert worden.

Eventuell tritt der Effekt einer signifikanten Langzeithabituierung erst bei einer größeren Anzahl an Plattformperturbationen pro Tag und/oder einer größeren Anzahl an Testtagen auf. Zur besseren Beurteilung sollte auch der Startlreflex-ähnliche Habituierungseffekt vermieden werden, wie dies Kolb et al. (2004) erreichten, indem sie mit einer Vorlaufphase von 5 Perturbationen begannen (Hansen et al., 1988). Ähnlich wie Kolb et al. (2001,2004) fand Horak et al. (1989) bei *gesunden Probanden* eine kontinuierliche posturale Antwortreduktion bei einer Anzahl von 100 Perturbationen in einer einzelnen Testsequenz an einem Tag (Horak et al., 1989; Kolb et al., 2001).

Im Rahmen von posturographischen Untersuchungen zur Veränderung der Standkontrolle bei galvanischer Stimulation des Vestibularorgans und

vibratorischer Stimulation der Wadenmuskulatur konnten im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit Langzeithabituationseffekte bei *gesunden Probanden* nachgewiesen werden, die größtenteils im Rahmen einer Kontrolluntersuchung auch noch nach 90 Tagen nachgewiesen werden konnten (Tjernström et al., 2002; Fransson et al., 2003). In diesem Zusammenhang könnte vielleicht der vergleichsweise schwache Stimulus der Plattformbewegung eine Rolle spielen und zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen. Andererseits beruhen die vorliegenden Ergebnisse auf Untersuchungen von nur einem Muskel (M. gastrocnemius). Es ist nicht auszuschließen, dass Habituationseffekte in anderen an der Haltungskorrektur beteiligten Muskeln nachweisbar sind.

Obwohl keine abschliessende Beurteilung der Bedeutung des Kleinhirns für die Langzeithabituation möglich ist, scheint die Langzeitsensitivierung der posturalen Reflexantwort bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* erhalten zu bleiben. Dies würde zu den Ergebnissen von Davis (1972) passen, der erstmals Langzeitsensitivierungseffekte des Startlreflexes bei *Ratten mit zerebellärer Schädigung* beobachtete (Davis, 1972). Interessanterweise fanden Maschke et al. (2000) bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* eine Tendenz zur Größenzunahme, hingegen - wie bereits zuvor erwähnt - bei den *gesunden Kontrollpersonen* eine signifikante Abnahme der akustischen Startlreflexantwort im Verlauf der fünf Testtage (Maschke et al., 2000). Es wurde vermutet, dass eine zerebelläre Läsion die Fähigkeit zur Langzeithabituation beeinflusst und dadurch den gleichzeitigen Vorgang einer Langzeitsensitivierung demaskiert. Die Sensitivierung sowohl der akustischen Startlreflexantwort als auch der posturalen Reflexantwort könnte ohne Beteiligung des Kleinhirns in seiner Rolle als Integrationsorgan ablaufen. Nach weiteren tierexperimentellen Studien zum Startlreflex vermutete Davis (1982), dass zwei gegensätzliche Prozesse (LZH und LZS) in unterschiedlichen neuroanatomischen Strukturen, im Schaltkreis des akustischen Startlreflexes verankert, nebeneinander ablaufen könnten (Davis et al., 1982). Dieser Ansatz

könnte auch zu den damaligen Behauptungen von Groves und Thompson (1970) passen, die im Rahmen von tierexperimentellen Studien davon sprachen, dass eine schwächer ausgeprägte Sensitivierung von einer stärker ausgeprägten Habituation des Startlreflexes überdeckt würde (Groves and Thompson, 1970). Diesen Vermutungen bzw. Behauptungen zufolge scheint bei *Tieren und bei Patienten mit einer zerebellären Schädigung* der Prozess der Langzeitsensitivierung des Startlreflexes und eventuell auch des posturalen Reflexes eher außerhalb des Kleinhirns lokalisiert zu sein. Zukünftige Untersuchungen sollten die Frage aufnehmen, welche Rolle das Kleinhirn bei der Langzeithabituation der posturalen Reflexantwort bei einer größeren Anzahl von Perturbationen an einem und/oder bei einer größeren Anzahl an Testtagen einnimmt.

Die vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass das Kleinhirn keinen entscheidenden Einfluss auf die Kurzzeithabituation und die Langzeitsensitivierung der posturalen Reflexantwort hat. Die Kurzzeithabituation der posturalen Reflexantwort könnte zum großen Teil von basalen neuronalen Schaltkreisen innerhalb des Hirnstamms abhängen. Bloem et al. (1998) veröffentlichten dazu passende Ergebnisse, die eine Kurzzeithabituation bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit zeigten, so dass weder das Kleinhirn noch die Basalganglien einen entscheidenden Einfluss auf die Kurzzeithabituation zu haben scheinen.

Frühere Studien der Arbeitsgruppe von Timmann haben gezeigt, dass die Adaptation der posturalen Antwort bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* bei sich ändernden Bedingungen im Versuchsaufbau bzw. in der Versuchsausführung erhalten bleibt (Timmann et al., 1997, 1998 und 2001; Mummel et al., 1998). So reagierten beispielsweise *gesunde Kontrollen* wie auch *Patienten mit zerebellärer Schädigung* auf eine veränderte Plattformamplitude mit einer veränderten Amplitudengröße der Reflexantwort oder bewirkte eine Veränderung der Breite der Standfläche/des Bewegungstyps eine Veränderung

bzw. eine sofortige Umstellung der posturalen Reflexantwort (Timmann et al., 1997 und 1998; Mummel et al., 1998).

Genau wie in der vorliegenden Studie zur Kurzzeithabituierung blieb die Adaptation in den bisherigen Studien trotz posturaler Hypermetrie unbeeinflusst. Die entscheidende Aufgabe des Kleinhirns bei der Kontrolle der posturalen Reflexantwort ist möglicherweise auf die Feineinstellung, die sogenannte „gain control“ beschränkt (MacKay und Murphy, 1979). Verglichen mit der Aufgabe bei willkürlichen Bewegungen nimmt das Kleinhirn hier somit möglicherweise eine bedeutend geringere Rolle ein.

Zusammengefasst ist das Kleinhirn wahrscheinlich nicht entscheidend an der Kurzzeithabituierung der posturalen Reflexantwort beteiligt. Weiterhin scheinen wohl Langzeitveränderungen in Form von Sensitivierung bei *Patienten mit zerebellärer Schädigung* erhalten zu sein. Um die Rolle des Kleinhirns bezüglich der Langzeithabituierung von posturalen Antworten besser beurteilen zu können, bedarf es in Zukunft weiterer Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Perturbationen pro Testtag (> 20 Durchgänge) sowie eventuell einer Betrachtung mehrerer Muskelgruppen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war, die Bedeutung des menschlichen Kleinhirns im Hinblick auf Kurzzeit- und Langzeithabituation posturaler Reflexantworten bei rückwärtigen sich wiederholenden Translationsbewegungen auf einer Plattform zu untersuchen. Zehn Patienten mit einer ausschliesslich das Kleinhirn betreffenden Erkrankung und zehn alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollpersonen wurden getestet. Pro Proband wurden zwanzig Plattformtranslationen in einem Abstand von 15-25 s an jedem von fünf aufeinanderfolgenden Testtagen durchgeführt. Es wurde festgelegt, dass eine Größenabnahme der posturalen Antwort innerhalb eines jeden Testtages als Kurzzeithabituation und eine Größenabnahme über fünf Tage als Langzeithabituation anzusehen ist. Entsprechend wurde eine Größenzunahme als Sensitivierungseffekt betrachtet. Sowohl *gesunde Kontrollen* als auch *Patienten mit zerebellärer Schädigung* zeigten während eines jeden Testtages eine signifikante Größenabnahme der posturalen Antwort im Sinne einer Kurzzeithabituation. Hingegen wurde über die fünf Testtage keine signifikante Größenabnahme der posturalen Antwort im Sinne einer Langzeithabituation beobachtet. Jedoch zeigten beide Gruppen die Tendenz einer Größenzunahme, entsprechend einer Langzeitsensitivierung. Das Ausmaß der Antwortabnahme während eines jeden Testtages und über die fünf Testtage unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass das Kleinhirn keine Rolle bei der Kurzzeithabituation posturaler Reflexantworten bei sich wiederholenden Plattformtranslationen spielt. Ob dem Kleinhirn jedoch eine Beteiligung an Langzeitveränderungen posturaler Reflexantworten zukommt, konnte nicht eindeutig geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen. Die wesentliche Funktion des Kleinhirns für posturale Reflexe scheint in Ihrer Feineinstellung (gain control) zu liegen.

7 Literatur

Albus J.S. (1971): A theory of cerebellar function. *Math. Biosci.* 10, 25-61.

Bloedel, J.R. (1992): Concepts of cerebellar integration: Still more questions than answers (Commentary). *Behav. Brain Sci.* 15, 833-838.

Bloedel, J.R., Bracha, V. (1995): On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement control and the elusive engrams of memory (Review article). *Behav. Brain Res.* 68, 1-44.

Bloem, B.R., van Vugt, J.P., Beckley, D.J., Remler, M.P., Roos, R.A. (1998): Habituation of lower leg stretch responses in Parkinson's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 73-77.

Chambers, W.W., Sprague, J.M. (1955): Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal corticonuclear zones and their contributions to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J. Comp. Neurol.* 103, 105-129.

Chong, R.K., Horak, F.B., Woollacott, M.H. (1999): Time-dependent influence of sensorimotor set on automatic responses in perturbed stance. *Exp. Brain Res.* 124, 513-519.

Daum, I., Schugens, M.M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993): Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav. Neurosci.* 107, 748-756.

Davis, M. (1972): Differential retention of sensitization and habituation of the startle response in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 78, 260-267.

Davis, M., Parisi, T., Gendelman, D.S., Tischler, M., Kehne, J.H. (1982): Habituation and sensitization of startle reflexes elicited electrically from the brainstem. *Science* 218, 688-690.

Dichgans, J., Diener, H.C. (1985): Clinical evidence of functional compartmentalization of the cerebellum. In: Bloedel, J.R., Dichgans, J., Precht, W. (Eds.): *Cerebellar functions*. S.126-146. Berlin: Springer Verlag.

Diener, H.C., Dichgans, J., Bootz, F., Bacher, M. (1984): Early stabilization of human posture after a sudden disturbance: influence of rate and amplitude of displacement. *Exp. Brain Res.* 56, 126-134.

Diener, H.C., Dichgans, J. (1988): On the role of vestibular, visual and somatosensory information for dynamic postural control in humans. *Prog. Brain Res.* 76, 252-261.

Dow, R.S., Moruzzi, G. (1958): *The Physiology and Pathology of the cerebellum*. Minneapolis: University of Minnesota Press.

Flourens, P. (1824): *Recheres expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Edition 1. Paris: Crevot.

Flourens, P. (1842): *Recheres expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Edition 2. Paris: Baillière.

Fransson, P.A., Hafström, A., Karlberg, M., Magnusson, M., Tjäder, A., Johansson, R. (2003): Postural control adaptation during galvanic vestibular and vibratory proprioceptive stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50(12), 1310-1319.

Fransson, P.A., Tjernström, F., Hafström, A., Magnusson, M., Johansson, R. (2002): Analysis of short- and long-term effects of adaptation in human postural control. *Biol. Cybern.* 86(5), 355-265.

Gerwig, M., Dimitrova, A., Kolb, F.B., Maschke, M., Brol, B., Kunnel, A., Boring, D., Thilmann, A.F., Forsting, M., Diener, H.C., Timmann, D. (2003): Comparison of eyeblink conditioning in patients with superior and posterior inferior cerebellar lesions. *Brain* 126: 71-94.

Goldstein, K. (1927): Das Kleinhirn. In: Bethe, A., von Bergmann, G., Embden G., Ellinger, A. (Eds.): *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*. Vol.10; S. 222-317. Berlin: Springer Verlag.

Groves, P.M., Thompson, R.F. (1970): Habituation: a dual-process theory. *Psychol. Rev.* 77, 419-450.

Hansen, P.D., Woollacott, M.H., Debu, B. (1988): Postural responses to changing task conditions. *Exp. Brain Res.* 73, 627-636.

Hawkes, R., Brochu, G., Dore, L. (1992): Zebrins: Molecular markers of compartmentation in the cerebellum. In: Llinas, R., Sotelo, C. (Eds.): *The cerebellum revisited*. S. 22-55. New York: Springer Verlag.

Holmes, G. (1917): The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain* 40, 461-535.

Holmes, G. (1939): The cerebellum of man. *Brain* 62, 1-30.

Horak, F.B., Nashner, L.M. (1986): Central programming of postural movements: adaptation to altered surface configurations. *J. Neurophysiol.* 55, 1369-1381.

Horak, F.B., Diener, H.C., Nashner, L.M. (1989): Influence of central set on human postural responses. *J. Neurophysiol.* 62, 841-853.

Horak, F.B., Moore, S.P. (1993): The effect of prior leaning on the human postural responses. *Gait and Posture* 1, 203-210.

Horak, F.B., Diener, H.C. (1994): Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J. Neurophysiol.* 72, 479-493.

Horak, F.B., Macpherson, J.M. (1995): Postural orientation and equilibrium. In: Rowell, J.L., Shepard, J. (Eds.): *Handbook of Physiology: Section 12, Integration of Motor, Circulatory, Respiratory and Metabolic Control during Exercise*. S. 255-292. New York: Oxford University Press.

Ito, M. (1984): *The cerebellum and neural control*. New York: Raven Press.

Ito, M. (1989): Long-term depression. *Annu. Rev. Neurosci. (Review)* 12, 85-102.

Jansen, J., Brodal, A. (1940): Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. II. The corticonuclear projection. *J. Comp. Neurol.* 73, 267-321.

Jansen, J., Brodal, A. (1958): Das Kleinhirn. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Springer Verlag.

Keshner, E.A., Allum, J.H., Pfaltz, C.R. (1987): Postural coactivation and adaptation in the sway stabilization responses of normals and patients with bilateral vestibular deficit. *Exp. Brain Res.* 69, 77-92.

Kolb, F.P., Lachauer, S., Diener, H.C., Timmann, D. (2001): Changes in conditioned postural responses. Comparison between cerebellar patients and healthy subjects. *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.* 26, 143-146.

Kolb, F.P., Lachauer, S., Maschke, M., Timmann, D. (2004): Classically conditioned postural reflex in cerebellar patients. *Exp. Brain Res.* 158, 163-179.

Larsell, O. (1951): *Anatomy of the Nervous System*. 2. Ed. New York: Appleton, Century, Crofts.

Leaton, R.N., Supple, W.F. (1986): Cerebellar vermis: Essential for long-term habituation of the acoustic startle response. *Science* 232, 513-515.

Leaton, R.N., Supple, W.F. (1991): Medial cerebellum and long-term habituation of acoustic startle in rats. *Behav. Neurosci.* 105, 804-816.

Llinàs, R., Welsh, J.P. (1993): On the cerebellum and motor learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 3, 958-965.

Lopiano, L., de'Sperati, C., Montarolo, P.G. (1990): Long-term habituation of the acoustic startle response: role of the cerebellar vermis. *Neuroscience* 35, 79-84.

MacKay, W.A., Murphy, J.T. (1979): Cerebellar modulation of reflex gain. *Progress in Neurobiol.* 13, 361-417.

Magnus, R. (1924): Körperstellung. In: Czapek, F., Gildemeister, M., Goldschmidt, R., Neuberg, C., Parnas, J., Ruhland, W. (Hrsg.): *Monographien aus dem Gesamtgebiet der Pflanzen und Tiere*. 6. Band; S. 22. Berlin: Springer Verlag.

Marr, D. (1969): A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 202, 437-470.

Maschke, M., Drepper, J., Kindsvater, K., Kolb, F.P., Diener, H.C., Timmann, D. (2000): Involvement of the human medial cerebellum in long-term habituation of the acoustic startle response. *Exp. Brain Res.* 133, 359-367.

Maschke, M., Drepper, J., Kindsvater, K., Kolb, F.P., Diener, H.C., Timmann, D. (2000): Fear conditioned potentiation of the acoustic blink reflex in patients with cerebellar lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 358-364.

Mummel, P., Timmann, D., Krause, U.W., Boering, D., Thilmann, A.F., Diener, H.C., Horak, F.B. (1998): Postural responses to changing task conditions in patients with cerebellar lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 734-742.

Nashner, L.M. (1976): Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp. Brain Res.* 26, 59-72.

Nashner, L.M. (1977): Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Exp. Brain Res.* 30, 13-24.

Nashner, L.M, Berthoz, A. (1978): Visual contribution to rapid motor responses during postural control. *Brain Res.* 150, 403-407.

Nashner, L.M. (1983): Analysis of movement control in man using the movable platform. In: Desmedt, J.E. (Ed.): *Motor Control Mechanisms in Health and Disease. Advances in Neurology.* Vol. 39; S. 607-619. New York: Raven Press.

Ornitz, E.M., Guthrie, D. (1989): Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiol.* 26, 166-173.

Petrinovich, L. (1984): A two-factor dual-process theory of habituation and sensitization. In: Peeke, H.V.S., Petrinovich, L. (Eds.): *Habituation, sensitization, and behaviour.* S. 17-55. San Diego, CA: Academic Press.

Rademaker, G.G.J. (1931): Das Stehen. In: Foerster, O., Wilmanns, K. (Hrsg.): *Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie.* Heft 59; S. 318-319. Berlin: Springer Verlag.

Squire, L.R. (1987): Searching for engrams: Complex learning. In: Squire LR (Ed.): *Memory and Brain.* S. 109-133. Oxford: Oxford University.

Thomas, A., Déjérine, J. (1900): L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse. S. 350. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière.*

Thomas, A., Durupt, A. (1914): *Localisation cérébelleuse.* Paris: Vigot frères.

Thompson, R.F., Kim, J.J. (1996): Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (Review)* 93(24), 13438-13444.

Thompson, R.F., Krupa, D.J. (1994): Organization of the memory trace in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 519-549.

Timmann, D., Belting, C., Schwarz, M., Diener, H.C. (1994a): Influence of visual and somatosensory input on leg EMG responses in dynamic posturography in normals. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 93(1), 7-14.

Timmann, D., Diener, H.C. (1997): Coordination and ataxia. In: Goetz, C.G., Pappert, E.J. (Eds.): *Textbook of Clinical Neurology*. New York: Saunders.

Timmann, D., Horak, F.B. (1997): Prediction and set-dependent scaling of early postural responses in cerebellar patients. *Brain* 120, 327-337.

Timmann, D., Horak F.B. (1998): Perturbed step initiation in cerebellar subjects. 1. Modifications of postural responses. *Exp. Brain Res.* 119, 73-84.

Timmann, D., Krause, U.W.H., Kolb, F.P., Mummel, P., Horak, F.B., Diener, H.C. (1998): The role of the cerebellum in postural adaptation to changes in the width of the support surface. *Klin. Neurophysiol.* 4, 289-295.

Timmann, D., Horak F.B. (2001): Perturbed step initiation in cerebellar subjects: 2. Modification of anticipatory postural adjustments. *Exp. Brain Res.* 141, 110-120.

Tjernström, F., Fransson, P.A., Hafström, A., Magnussen, M. (2002): Adaptation of postural control to perturbation – a process that initiates long-term motor memory. *Gait and posture* 15(1), 75-82.

Topka, H., Valls-Sole, J., Massaquoi, S.G., Hallett, M. (1993): Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain* 116, 961-969.

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R.D., Subramony, S.H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H.C., Massaquoi, S., Gomez, C.M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timmann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N., Manyam, B. (1997): International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J. Neurol. Sci.* 145, 205-211.

Welsh, J. P., Harvey J.A. (1992): The Role of the Cerebellum in Voluntary and Reflexive Movements: History and Current status. In: Llinas, R., Soletto, C. (Eds.): *The cerebellum revisited*. S. 301-334. New York: Springer Verlag.

Woodruff-Pak, D.S., Papka, M., Ivry, R.B. (1996): Cerebellar involvement in eyeblink classical conditioning in humans. *Neuropsychol.* 10, 443-458.

8 Anhang

8.1 Abkürzungen und Erläuterungen

area-EMG/IEMG	-	EMG/IEMG im Bereich von manuell markiertem Antwortbeginn und –ende
C2	-	Alkohol
CT	-	Computertomographie
Duration	-	Dauer
EMG	-	Elektromyographische Aktivität
GAS	-	Musculus gastrocnemius
GAS-EMG/IEMG	-	Muskelaktivität/Integral der Muskelaktivität im Musculus gastrocnemius
Hz	-	Herz/Einheit für Frequenz
IDCA	-	Idiopathisch Kleinhirnatrophie
IEMG	-	Integral der Muskelaktivität
KZH	-	Kurzzeithabituierung
KZS	-	Kurzzeitsensitivierung
Latenz	-	Zeitraum zwischen Beginn der Plattformbewegung und der Reflexantwort im Musculus gastrocnemius
LL	-	long latency/lange Latenz
LZH	-	Langzeithabituierung
LZS	-	Langzeitsensitivierung
m	-	Musculus/Muskel
ANOVA	-	Varianzanalyse (Statistischer Test in SPSS 11.0)
MRT	-	Magnetresonanztomographie
ms	-	Millisekunden
p	-	Signifikanzniveau
SL	-	Short latency/kurze Latenz
SPSS	-	Name des verwendeten Statistikprogramms
Trials	-	Durchgänge der Plattformbewegung

8.2 *International Cooperative Ataxia Rating Scale*

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

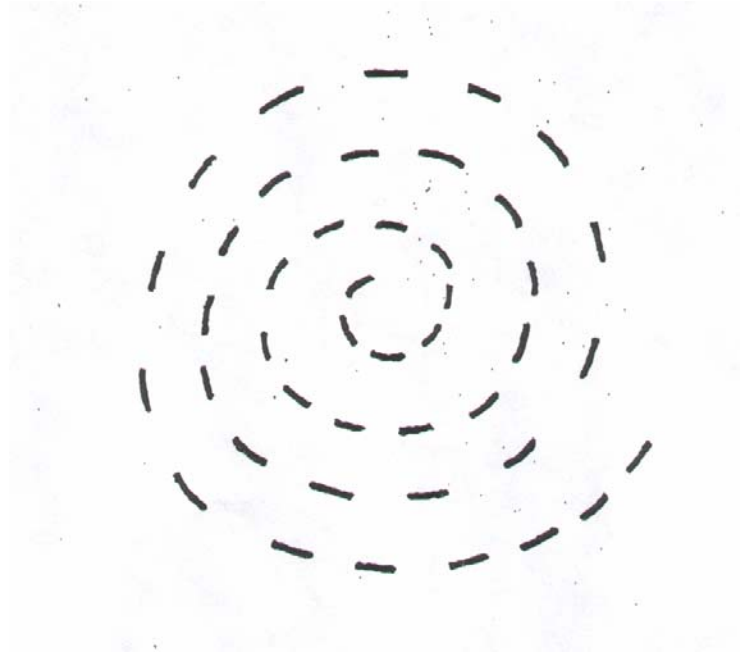
1=Bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade

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:

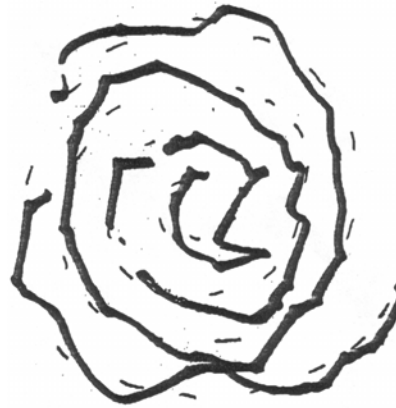
TIME: **seconds**

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

SCORE 1



SCORE 2



SCORE 3



SCORE 4



9 Danksagung

Ich möchte mich natürlich an erster Stelle bei allen Patienten und freiwilligen Probanden bedanken, ohne deren Mithilfe die ganze Studie nicht möglich gewesen wäre.

Während der Entstehung meiner Doktorarbeit traf ich auf eine Reihe von Problemen, zu deren Lösung ich jedoch im Team des Motoriklabors immer eine Person fand, die mir weiterhelfen konnte. Dabei möchte ich mich bei Herrn Dipl. Ing. H.G. Elles bedanken, der die vielen technischen Probleme aus der Welt schaffte. Herrn Dipl. Psychol. J. Drepper möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danken. Bei Frau Riedel und ihrer Nachfolgerin Frau Brol möchte ich mich für Ihre Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und der anschliessenden Datenauswertung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Dagmar Timmann-Braun für die Möglichkeit, diese Studie durchführen zu dürfen und für Ihre hervorragende Betreuung. Dabei möchte ich vor allem Ihre ständige Bereitschaft, mich bei der Lösung meiner Probleme zu unterstützen, hervorheben und das, obwohl sie dies in meinem Fall bei der damals hohen Anzahl an zu betreuenden Doktoranden nur unter Vorbehalt zusagen konnte. Ich denke, dass man eine solch hilfreiche Unterstützung bei der Entstehung einer Doktorarbeit nur selten findet.

Zum Schluss möchte ich mich natürlich auch bei meiner Freundin Tanja und meiner Familie bedanken, ohne deren Unterstützung ich diese Doktorarbeit nicht in dieser Art und Weise hätte durchführen können.

10 Lebenslauf

Name: Achim Schwabe

Geburtsdatum: 29.04.1974

Geburtsort: Karlsruhe

Wohnort: Essen

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1980 – 1984 Schlossschule Durlach

1984 – 1993 Bismarck-Gymnasium Karlsruhe

Berufliche Ausbildung:

1993 – 1995 Ausbildung zum Bankkaufmann (Finanzassistent)

1995 – 1998 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes Homburg/Saar

Physikum 1998

1998 – 2003 Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen

1.Staatsexamen 1999

2.Staatsexamen 2002

3.Staatsexamen 2003

2002 – 2003 Praktisches Jahr

1.Tertial: Anästhesie und Intensivmedizin,
Elisabeth-Krankenhaus Essen

2.Tertial: Innere Medizin/Geriatrie, Elisabeth-
Krankenhaus Essen, Haus Berge

3.Tertial: Chirurgie, Eerste River Hospital
Kapstadt/Südafrika

1999- 2005 Doktorandentätigkeit in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. D. Timmann in der Neurologischen Klinik der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen

Berufliche Tätigkeit:

- Nov.2003 Beginn als Arzt im Praktikum in der Inneren Medizin des
St. Josefs-Hospital Bochum-Linden
- Okt.2004 Assistenzarzt in Weiterbildung in der Inneren Medizin des
St. Josefs-Hospital Bochum-Linden