

Aus dem
Universitätsklinikum Tübingen
Zentrum für Neurologie
Neurologische Klinik und Hertie Institut für klinische
Hirnforschung
Abteilung Kognitive Neurologie

**Ein Verlust des Abgleichs von Bewegungsgeschwindigkeit
und Dauer beeinträchtigt die Präzision bei Patienten
mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Messner, Julian

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ilg

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Tag der Disputation: 21.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung — Allgemeine Einführung in das Kleinhirn als Zentrum der motorischen Kontrolle	6
1.1. Ein kurzer Blick auf die Architektur des Kleinhirns und die Entwicklung moderner Konzepte	6
1.2. Ü bernimmt das Kleinhirn auch nicht-motorische Funktionen?	14
1.3. Modelle der Kleinhirnfunktion auf der Grundlage der Kleinhirnarchitektur	17
1.4. Das Ziel der vorliegenden Studie	24
2. Material und Methoden	27
2.1. Studienteilnehmer und Ataxie-Beurteilung	27
2.2. Experimenteller Aufbau in Haupt- und Kontrollexperiment	31
2.3. Verhaltensparadigma der Hauptuntersuchung — Ablauf des Experiments	31
2.4. Zusätzliche experimentelle Paradigmen	35
2.5. Datenanalyse	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Quantifizierung von Ataxie durch Auswertung einer nachgezeichneten Spirale	37
3.2. Oszillationstest	39
3.3. Test der maximalen Geschwindigkeit	40
3.4. Fixationstest	42
3.5. Beeinträchtigt es Verhältnis von Bewegungsgeschwindigkeit und -dauer bei Kleinhirnpatienten	44
3.6. Nachlassen der Spitzengeschwindigkeit bei Kleinhirnpatienten	51
3.7. Kontrollexperiment zur Prüfung der Rolle visuellen Feedbacks	54
4. Diskussion	58
4.1. Bezug zu üblichen Maßen der Ataxie-Erfassung	59

4.2. Geringere Bewegungsgeschwindigkeiten von Kleinhirnpatienten	60
4.3. Sind sensorische Rückmeldungen für den Abgleich von Geschwindigkeit und Dauer verantwortlich ?	62
4.4. Tragen okulomotorische Defizite zu den beobachteten Störungen der Fingerkontrolle bei?	64
4.5. Der Geschwindigkeits-Dauer-Abgleich — eine generische Kleinhirnfunktion?	66
4.6. Ataxie versus Dysmetrie	67
4.7. Konsequenzen für die Rehabilitation von Kleinhirn-Patienten	69
5. Zusammenfassung	73
6. Literaturverzeichnis	75
7. Erklärung zum Eigenanteil	82
8. Veröffentlichung	83
9. Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

ADCA	Autosomal dominante cerebelläre Ataxie
ARCA	Autosomal rezessive cerebelläre Ataxie
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent (=“Blut-Sauerstoff-Spiegel-abhängiges“ MRT Signal)
CCAS	Cerebellar cognitive affective syndrome („Zerebelläres kognitiv-affektives Syndrom“)
CS	Complex spike (=„Komplexer „Spike“, spezielles niederfrequentes Aktionspotential der Purkinje Zelle)
DCN	Deep cerebellar nuclei (=Tiefe Kleinhirnkerne)
ICARS	International cooperative ataxia rating scale – Internationale Ataxie Bewertungsskala
LTD	Long-term depression (=langfristige Abschwächung der synaptischen Signalübertragung)
MCP	Metacarpophalangeal (-Gelenk)
MEG	Magnetenzephalographie
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
OMV	Okulomotorischer Vermis
P-Zelle	Purkinje-Zelle
SARA	S cale for the A ssessment and R ating of A taxia (=Skala zur Beurteilung und Bewertung von Ataxie)
SAOA	Sporadisch auftretende Ataxie des Erwachsenen
SCA	Spinocerebelläre Ataxie
SS	Simple spike (= „Einfacher Spike“, hochfrequente Na/K-Aktionspotentiale der Purkinje Zelle)
SD	Standardabweichung
TCM	Transient cerebellar mutism (=Vorübergehender Kleinhirnmutismus)

1. Allgemeine Einführung in das Kleinhirn als Zentrum der motorischen Kontrolle

1.1 Ein kurzer Blick auf die Architektur des Kleinhirns und die Entwicklung moderner Konzepte

Motorische Systeme ermöglichen es uns, mit unserer Umwelt zu interagieren. Da sich sowohl die Anforderungen durch die Umwelt als auch die Effektoren unseres Körpers ständig verändern, muss das motorische Verhalten kontinuierlich angepasst werden, um die erforderliche Präzision aufrechtzuerhalten. Man denke zum Beispiel an die Notwendigkeit beim Vorliegen einer Fehlsichtigkeit eine Korrekturbrille aufsetzen zu müssen, um Refraktionsfehler der Augen zu korrigieren. Diese wird unweigerlich das Bild der visuellen Welt verzerren. Folglich müssen unsere Augen- oder Handbewegungen, die auf ein bestimmtes Objekt abzielen, bereits bei der Planung und während der gesamten Ausführung angepasst oder "adaptiert" werden, um unsere Bewegungen schlussendlich zielführend zu diesem Objekt unseres Interesses zu leiten. Eine Anpassung ist auch nötig, wenn normale oder auch pathologische muskuläre Ermüdung eintritt. Würde der Akteur/die Akteurin sie nicht überwinden, indem er/sie die zentralen Bewegungskommandos anpasste, sich also „stärker anstrengte“, dann würde das Objekt des Interesses unter Umständen verfehlt werden.

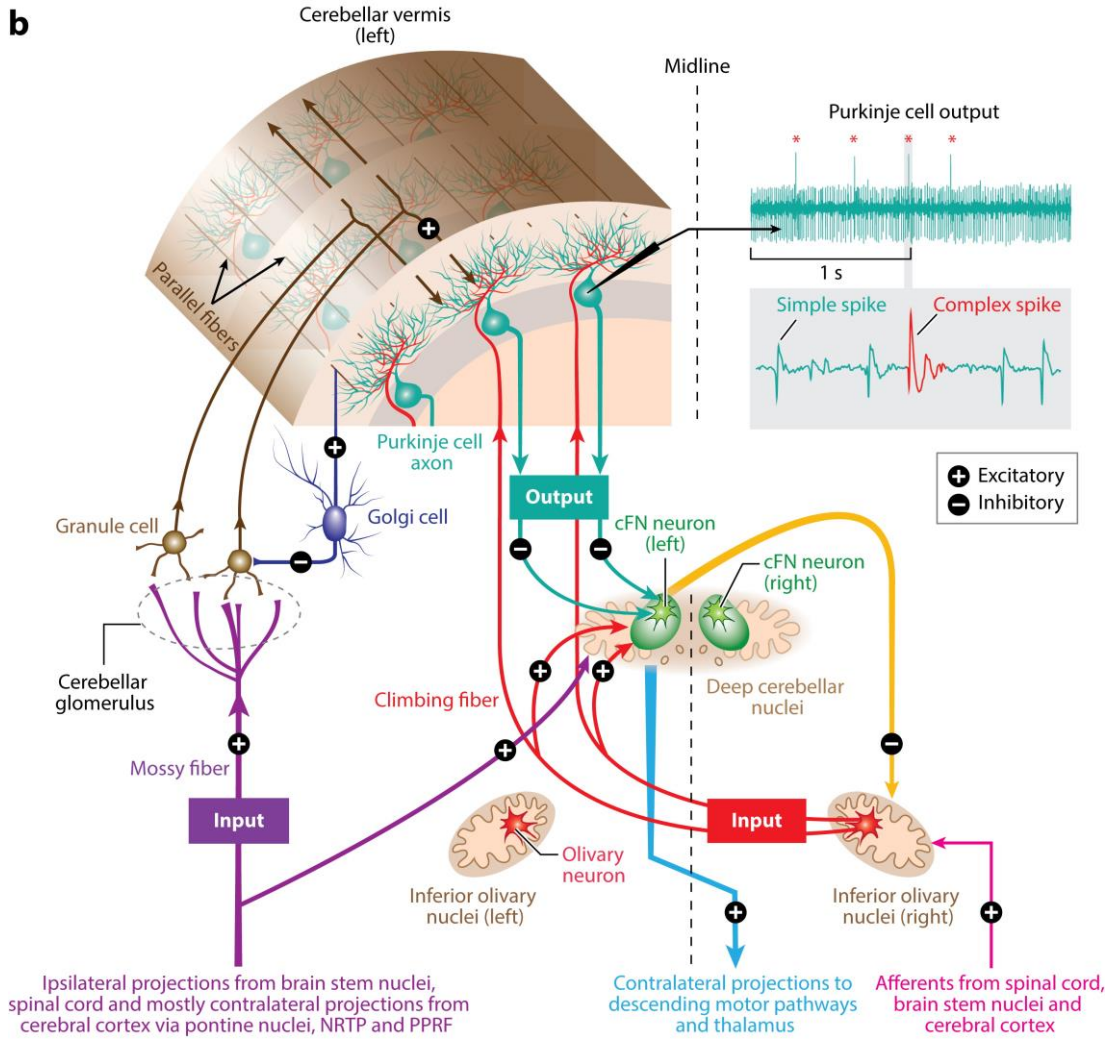
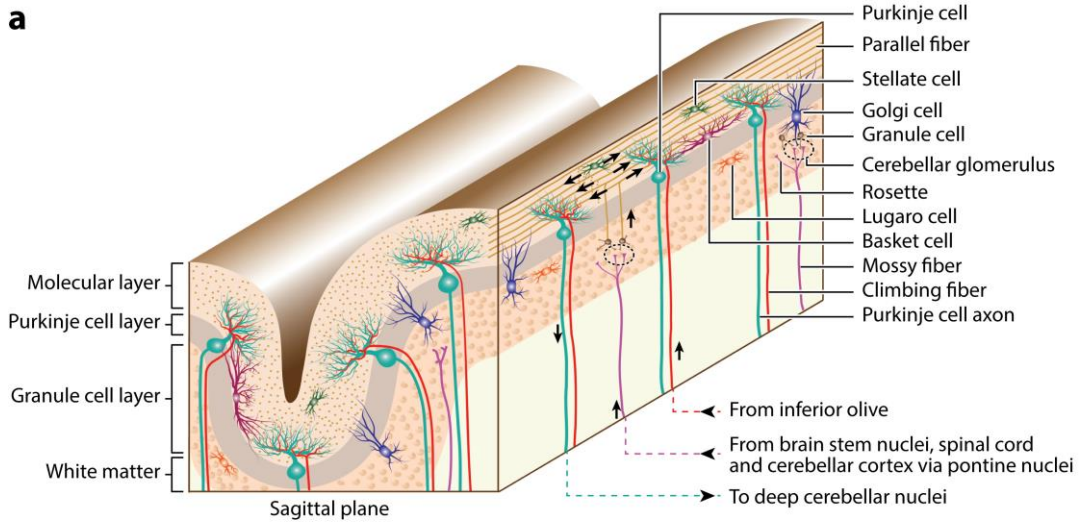
Es handelt sich um ein anerkanntes Faktum, dass das Kleinhirn ein Teil des Gehirns ist, der eine zentrale Rolle in der Kontrolle und der Anpassung von Bewegungen an veränderte Randbedingungen spielt. Eine Betrachtung der Geschichte der Forschung über das Kleinhirn verdeutlicht die Entstehung dieser Sicht.

Der Begriff „Zerebellum“ kommt aus dem Lateinischen und bedeutet das "kleine Gehirn", eine Bezeichnung, deren Berechtigung man vielleicht zu Recht in Frage stellen könnte: tatsächlich ist nämlich das Kleinhirn nur vom Volumen her klein, hingegen mit Blick auf seine Oberfläche sehr groß und von der Anzahl der Nervenzellen her sogar riesig. Als Faustregel gilt, dass das Volumen des menschlichen Kleinhirns ein Siebtel des Volumens des Großhirns ausmacht

bzw. etwa ein Zehntel des gesamten Gehirnvolumens beträgt (Hutchinson et al. 2003). Andererseits erreicht die Oberfläche — nach Entfaltung der vielen Fissuren — etwa 50% der Fläche der entsprechend entfalteten Großhirnrinde. Und die Zahl der Nervenzellen in der Kleinhirnrinde übersteigt die Gesamtzahl aller Nervenzellen außerhalb des Kleinhirns bei weitem! Nach einer Übersichtsarbeit von Herculano-Houzel (2009) befinden sich etwas mehr als 84% oder in absoluten Zahlen ausgedrückt 101 Milliarde der insgesamt 120 Milliarden Nervenzellen des menschlichen Gehirns im Kleinhirn. Die Tatsache, dass eine so große Menge an Nervenzellen (oder Neuronen) in einem relativ kleinen Volumen Platz findet, hat zwei Gründe: Erstens ist die zahlenmäßig dominierende Art der Kleinhirnneurone die winzige und dicht gepackte Körnerzelle mit einem Durchmesser von nur etwa 5 μm . Zweitens gibt es in der Kleinhirnrinde keine weitreichenden Assoziationsfasern, die verschiedene Teile der Kleinhirnrinde miteinander verbinden würden. Anders als in der Großhirnrinde, wo weitreichende Assoziationsfasern einen wesentlichen Beitrag zu einem voluminösen Kompartiment der weißen Substanz unterhalb des Kompartimentes der grauen Substanz, welches die Nervenzellen enthält, leisten, erfolgt die Informationsverarbeitung in der Kleinhirnrinde also weitestgehend lokal. Die Kleinhirnrinde ist im Grunde eine endlose Wiederholung von Einheiten eines kanonischen Mikroschaltkreises, der die Grundlage für eine rechnerische Transformation bildet, die auf verschiedene Eingangs-Ausgangs-Systeme angewendet wird.

Abbildung 1

Überblick über die Kleinhirnrinde und die kanonischen Kleinhirnschaltkreise (aus einer aktuellen Übersichtsarbeit von Thier und Markanday 2019). (a) Die Architektur der Kleinhirnrinde und ihrer wichtigsten Strukturelemente. Die Kleinhirnrinde ist anisotrop mit drei Schichten und zwei orthogonalen Achsen, der Links-Rechts-Achse, die durch Parallelfasern definiert ist und den flachen Dendritenbäumen der Purkinje-Zellen, die senkrecht zur Verlaufsrichtung der Parallelfasern in der Sagittalebene liegen. (b) Der kanonische Kleinhirnschaltkreis, der afferente Informationen integriert, die von den beiden Arten von Afferenzen der Kleinhirnrinde, den Moosfasern und den Kletterfasern, geliefert werden und über die Axone der Purkinje-Zellen auf die Zielneurone in den tiefen Kleinhirnkernen einwirken. Der Abbildungseinschub oben rechts zeigt eine beispielhafte Aktionspotential-Serie einer Purkinje-Zellen, bestehend aus sog. simple spikes, konventionellen Natrium-Kalium-Aktionspotentialen, die den kollektiven Einfluss der Moosfaser-/Parallelfaseraktivität und verschiedener Interneurone widerspiegeln sowie die viel selteneren und länger anhaltenden sog. complex spikes, die durch den Kletterfasereingang aus der inferioren Olive ausgelöst werden. Abkürzungen: cFN, kaudaler Nucleus fastigii; NRTP, Nucleus reticularis tegmenti pontis; PPRF, paramediane pontine retikuläre Formation.



Kurz gesagt, ist die Purkinje-Zelle (P-Zelle) das Zentrum dieses Mikroschaltkreises. Sie ist die einzige Art von Kleinhirnneuron, deren Axone auf Strukturen außerhalb der Kleinhirnrinde abzielen und im Endeffekt das Ergebnis der Informationsumwandlung, die die Kleinhirnrinde leistet, über die Umschaltstation der tiefen Kleinhirnkerne (DCN) dem Rest des Gehirns vermittelt. Die P-Zelle wird von zwei Arten von Afferenzen beeinflusst, den Kletterfasern, die aus der inferioren Olive des Hirnstamms entspringen und den Parallelfasern, den Axonen der bereits erwähnten Körnerzellen, welche wiederum von Moosfasern beeinflusst werden, die aus den pontinen Kernen und vielen anderen Hirnstammkernen entstammen. Als Faustregel gilt, dass eine P-Zelle nur von einer einzigen Kletterfaser beeinflusst wird, die bei entsprechender Stimulation für die Erzeugung eines sog. complex spike (CS) der P-Zelle verantwortlich ist, aber von 175.000 Parallelfasern kontaktiert wird (Napper & Harvey 1988). Letztere sind eine wesentliche Basis der sog. simple spikes (SS) der P-Zelle, bei denen es sich im Unterschied zu den CS um konventionelle Natrium-Kalium Aktionspotentiale handelt. Verschiedene Arten von Interneuronen wie Korbzellen, Sternzellen und Golgi-Zellen üben modulierende Einflüsse auf P-Zellen bzw. Körnerzellen aus. Man beachte, dass ein bedeutender Teil der Neurone in den tiefen Kleinhirnkernen Neurone in der inferioren Olive, der Quelle der Kletterfasern kontaktiert, wodurch der Informations-Kreislauf zwischen der inferioren Olive und der Kleinhirnrinde geschlossen wird. Eine ausführliche Erörterung der physiologischen Eigenschaften dieses Systems würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen; es genügt, an dieser Stelle zu erwähnen, dass das Kletterfasersystem eine zentrale Rolle bei der Übermittlung von Informationen über die Qualität des motorischen Verhaltens spielt. Auf die Bedeutung der Information über die Qualität des motorischen Verhaltens, die eine Voraussetzung für eine effiziente motorische Kontrolle und ihre Anpassung ist, werde ich später zurückkommen, wenn ich die Symptome einer Kleinhirnschädigung und ihre möglichen Ursachen erörtere.

Meines Wissens war Rolando (1773–1831) der erste Wissenschaftler, der nachwies, dass das Kleinhirn an der Steuerung des motorischen Verhaltens beteiligt ist. Er führte Hemizerebellectomien — also halbseitige Abtragungen des Kleinhirns — bei Reptilien, Vögeln, Schafen und Schweinen durch und beobachtete Veränderungen der Bewegungen der ipsilateralen Extremitäten. Er wies auch nach, dass die elektrische Stimulation des Kleinhirns Bewegungen hervorruft und schlug daraufhin vor, dass das Kleinhirn als eine Art Batterie fungieren könnte (Rolando 1809, nach Catani & Sandrone 2015).

Nicht viel später wies der französische Physiologe Flourens (1794–1867) das Auftreten von unkoordinierten Bewegungen und Gleichgewichtsstörungen nach einer Schädigung des Kleinhirns von Hühnern nach (nach Yildirim & Sarikcioglu 2007) und Luciani (1840–1919) beschrieb eine Trias von Kleinhirnsymptomen, nämlich Atonie, Asthenie und Astasie als Folgen von Kleinhirnverletzungen bei Hunden und Affen (nach Manni & Petrosini 1997). Später fügte er ein viertes Zeichen hinzu, die Dysmetrie. Eine der ersten Beschreibungen ähnlicher Bewegungsstörungen nach Läsionen des menschlichen Kleinhirns verdanken wir dem französischen Neurologen Babinski (1857–1932). Er war der erste, der verschiedene funktionelle Veränderungen unterschied, die er als Dysdiadochokinese, Hypermetrie und Asynergie bezeichnete (nach Pedroso et al. 2013). Zumindest die ersten beiden werden auch heute noch verwendet (Goldman 2010), um Defizite aufgrund von Erkrankungen des menschlichen Kleinhirns zu charakterisieren. Der Begriff Ataxie, der heute üblicherweise verwendet wird, um den Verlust der Präzision von Bewegungen aufgrund einer Kleinhirnerkrankung zu beschreiben, wurde lange vor den Anfängen der Kleinhirnforschung durch Rolando in das medizinische Wörterbuch eingeführt, ursprünglich seinerzeit jedoch ohne jeglichen Bezug zu diesem faszinierenden Teil des Gehirns.

Nach Berciano (2018) wurde Ataxie, das griechische Wort (griechisch: ἀταξία) für die Abwesenheit von Ordnung, bereits von den griechischen Gelehrten (z. B. Hippokrates von Kos ca. 460–ca. 370 v. Chr.) verwendet, um Unregelmäßigkeiten des Herzschlags, aber auch das Auftreten von

Krampfanfällen oder diskontinuierlichem Fieber (letzteres wird Galen von Pergamon 129–ca. 200 n. Chr. zugeschrieben), zu beschreiben.

Jedoch nahm der Begriff wahrscheinlich erst Mitte des 19. Jahrhunderts seine moderne Bedeutung an, die Unregelmäßigkeiten der Bewegungen und das Fehlen von Präzision und Zuverlässigkeit zu charakterisieren. Der in **Abbildung 2** gezeigte exemplarische Auszug aus einem historischen medizinischen Wörterbuch (übernommen von Gräfe et al. 1829) lässt die moderne Bedeutung noch vermissen.

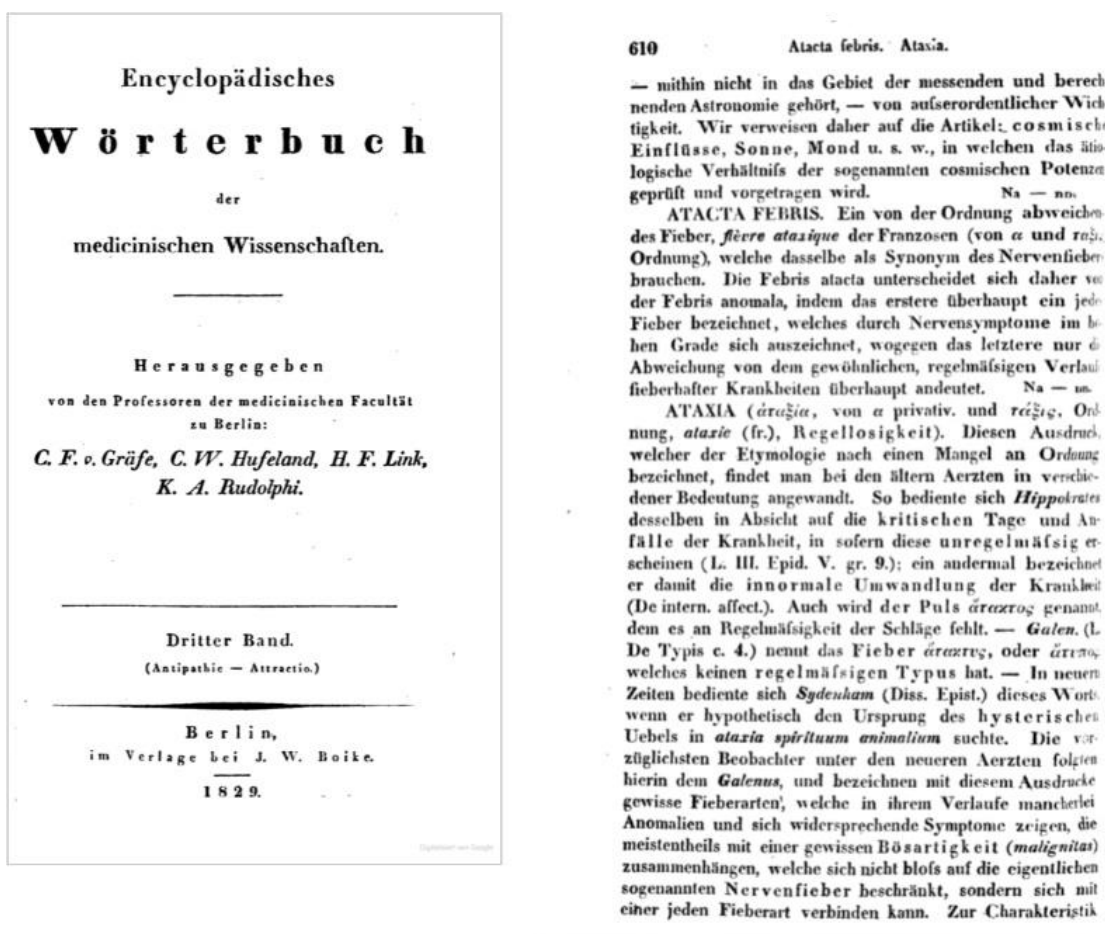


Abbildung 2 (aus Gräfe et al. 1829), Erläuterung im Text.

Charcot (1825–1893) beschrieb die Ataxie erstmals im Zusammenhang mit der Tabes dorsalis, der Folge einer Rückenmarksschädigung in Folge einer Syphilis im Spätstadium (nach Goetz et al. 1995) und 1858 beschrieb Duchenne de Boulogne (1806–1875) eine "ataxie locomotrice progressive" (nach Holdorff & Wolter 2001). Ein wichtiger Meilenstein in der Erforschung der Folgen von

Läsionen des menschlichen Kleinhirns waren schließlich die herausragenden Ergebnisse, die Sir Gordon Holmes (1876–1965) Anfang des 20. Jahrhunderts auf der Grundlage sorgfältiger Studien an Soldaten des Ersten Weltkriegs mit Schussverletzungen erzielte (Holmes 1917). Er beschrieb die funktionellen Defizite, die bei Schussverletzten mit Läsionen der hinteren Schädelgrube auftraten. Durch die Kombination der morphologischen Befunde mit sorgfältig charakterisierten klinischen Symptomen, die er in seinen Croonian Lectures (Holmes 1922) zusammenfasste, legte er den Grundstein für ein bis heute gültiges Konzept der funktionellen Folgen von Kleinhirnschädigungen. Eines der Merkmale der Kleinhirnschädigung, das auch Holmes hervorhob, war die Bewegungsataxie, das Fehlen von Präzision und Zuverlässigkeit der Bewegungen, eine Beeinträchtigung, die ja bereits früher von den zuvor genannten Forschern des 19. Jahrhunderts beschrieben worden war. Aber warum verursacht eine Erkrankung des Kleinhirns eine Ataxie, und welche funktionelle Beziehung besteht zwischen der Ataxie und den anderen Symptomen einer Kleinhirnschädigung wie der Verlangsamung der Bewegungen? Sicherlich wurde das Kleinhirn von der Natur nicht "erfunden", um die Ataxie zu unterdrücken, sondern um ein evolutionär vorteilhaftes Funktionsprinzip bei der Kontrolle von Bewegungen beizusteuern, dessen Verlust sich als Ataxie äußert. Jeder Versuch, diese Frage zu beantworten, erfordert ein Verständnis der Architektur des Kleinhirns und der sich daraus ergebenden Funktionsprinzipien.

Laut Glickstein und Mitarbeitern (2009) war es der niederländische Psychiater und Anatom Jelgersma (1859–1942), der als einer der ersten versuchte, die noch rudimentären Kenntnisse über die Kleinhirnarchitektur in der Suche nach dem Funktionsprinzip zu nutzen. Er stellte die Hypothese auf, dass die beiden zu seiner Zeit bereits bekannten Fasersysteme des Kleinhirns, das Moos- und das Kletterfasersystem, die Purkinje-Zellen des Kleinhirns — wie bereits gesagt, das zentrale Element des kanonischen Kleinhirn-Mikroschaltkreises — über die Bewegungsabsicht und den Erfolg der daraus resultierenden Bewegungskonsequenzen informieren. Er nahm ferner an, dass dies zur Erzeugung von Signalen führen würde, die an die Großhirnrinde und das

Rückenmark weitergeleitet werden und dort die bewegungsbezogene Verarbeitung beeinflussen. Diese Ideen waren visionär und gingen späteren Vorstellungen über motorisches Lernen voraus, die dann später von Marr (1969) — wie weiter unten eingehender beleuchtet werden wird — ausgearbeitet wurden. Ansätze, die genannte Hypothese zu testen, mussten jedoch so lange warten, bis Techniken zur Verfügung standen, die eine Analyse und Manipulation der Informationsverarbeitung in den Schaltkreisen des Kleinhirns ermöglichten.

Ein entscheidender Schritt hierbei war die Entwicklung von Mikroelektroden-Techniken, die es Wissenschaftlern ermöglichten, Aktionspotentiale und verwandte elektrophysiologische Signale in einzelnen Neuronen und Neuronennetzen zu beobachten. Diese Technik erlaubte es Kleinhirnforschern, wesentliche funktionelle Schlüsselprinzipien der Informationsverarbeitung im Kleinhirn zu ergründen, ein Quantensprung des Wissens, der in einem bahnbrechenden Buch von Eccles, Szentagotai und Ito unter dem Titel "The cerebellum as a neuronal machine" (Eccles et al. 1967) zusammengefasst wird. Es muss hier genügen, eine der vielen essentiellen Erkenntnisse von Eccles und seinen Mitarbeitern zu erwähnen, nämlich den Nachweis des hemmenden Charakters der Wirkung von Purkinje-Zellen auf Zielneurone (Ito et al. 1964). Der enorme Fundus an physiologischen und immer detaillierteren anatomischen Fakten, der von diesen und vielen anderen Forschern nach dem Zweiten Weltkrieg zusammengetragen wurde, bereitete den Boden für die wohl einflussreichste Theorie der Kleinhirnfunktion, die von David Marr (1969) vorgelegt und später durch ergänzende Ideen von James Albus (1971) bereichert wurde. Die "Marr-Albus-Theorie", die zu Ehren des verstorbenen Masao Ito, der gleichfalls wesentlich zu ihr beigetragen hatte, gelegentlich auch als "Marr-Albus-Ito-Theorie" (Ito 2012) bezeichnet wird, geht davon aus, dass das Kleinhirn die Grundlage des motorischen Lernens ist, welches es uns erlaubt, künftige Bewegungsabläufe zu optimieren, sich hierzu auf Informationen über frühere Unzulänglichkeiten von Handlungen stützend. Es wird angenommen, dass diese "Fehlerinformationen" dem Kleinhirn durch Kletterfasern vermittelt werden. Mit anderen Worten wird angenommen, dass

die Kletterfasern, die ihren Ursprung in der inferioren Olive des Hirnstamms haben, als eine Art Lehrer fungieren, der eine Rückmeldung über die Leistung — also die Qualität früherer Bewegungen — gibt. Die mechanistische Grundlage des Lernens ist die Verringerung der Stärke derjenigen Parallelfaser-Synapsen an den distalen Dendriten der Purkinje-Zelle, die zum Zeitpunkt der fehlerhaften oder unzulänglichen Bewegung aktiv waren (siehe Ito et al. 2014).

1.2. Übernimmt das Kleinhirn auch nicht-motorische Funktionen?

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2011 geben Glickstein und Mitarbeiter (Glickstein et al. 2011) einen detaillierten Überblick über die Geschichte der Diskussion über die nicht-motorischen Funktionen des Kleinhirns. Demnach erwähnte bereits Gowers 1886 in seinem Buch "*A Manual of Diseases of the Nervous System ...*", dass es möglich erscheine, dass die alte Theorie richtig sein könnte, dass die Kleinhirnhemisphären in irgendeiner Weise mit psychischen Prozessen verbunden seien. 1897 kritisierte André-Thomas (nach Glickstein et al. 2011) diese Vorstellung mit dem Hinweis auf den fehlenden Nachweis einer Kausalität, indem er argumentierte, dass diejenigen, die behaupten hatten, diesen Zusammenhang gefunden zu haben, nicht die Möglichkeit des gleichzeitigen Vorhandenseins von Hirnläsionen oder die Unzulänglichkeit der Untersuchung des Großhirns in Betracht gezogen hatten.

Das Interesse an möglichen nicht-motorischen Funktionen des Kleinhirns wurde in den 1990er Jahren wiederbelebt, als mehrere Forscher Beiträge des Kleinhirns zu einem breiten Spektrum kognitiver Prozesse wie Sprache, Gedächtnis, Orientierung, Wahrnehmung sowie mögliche Beiträge zur Kontrolle von Stimmungen und Emotionen vermuteten (Leiner et al. 1993). Eines der Argumente für nicht-motorische Beiträge ist die Tatsache, dass die Kleinhirnprojektionen in die Großhirnrinde nicht auf den motorischen und prämotorischen Kortex beschränkt sind, wie lange Zeit fälschlicherweise angenommen wurde. Vielmehr betreffen diese Projektionen weite Regionen der Großhirnrinde außerhalb der motorischen Rindfelder, darunter auch Regionen, von denen bekannt ist, dass sie an der Kontrolle von Kognition und

Affekt beteiligt sind (Strick et al. 2009). Die Funktion dieser Projektionen in die nicht-motorische Großhirnrinde ist jedoch nach wie vor unklar, und generell bleibt das Konzept einer nicht-motorischen Rolle des Kleinhirns umstritten. Ein Hauptgrund dafür ist, dass die meisten Versuche, mögliche Funktionsprinzipien aufzudecken, auf Studien zu kognitiven oder affektiven Defiziten bei Kleinhirnpatienten oder aber auf Untersuchungen basieren, bei denen Korrelate kognitiver oder affektiver Funktionen in funktionell-kernspintomographischen (fMRT) gemessenen BOLD-Signalen, einem indirekten Maß für neuronale Aktivität, nachgewiesen wurden. Beide Ansätze haben jedoch ihre Grenzen. So kann es beispielsweise sein, dass die Patienten an einer relevanten Pathologie leiden, die nicht nur das Kleinhirn betrifft, und die fMRT-Signale letztlich ein nicht ausreichend kontrolliertes motorisches Verhalten widerspiegeln, das mit der fraglichen kognitiven oder affektiven Funktion einhergeht. Ein weiteres Problem ist die Komplexität der physiologischen Grundlagen der BOLD-Aktivität des Kleinhirns, wie sie von der Arbeitsgruppe um Lauritzen aufgezeigt wurde (z. B. Lauritzen & Gold 2003).

Daher sind Versuche, angenommene nicht-motorische Störungen unter der Überschrift eines "zerebellären kognitiv-affektiven Syndroms" (CCAS) zusammenzufassen, das heute gelegentlich in Anlehnung an einen der bekannten Verfechter nicht-motorischer Funktionen des Kleinhirns auch als "Schmahmann-Syndrom" bezeichnet wird (Schmahmann & Sherman 1998), kritisch zu sehen. Dies gilt auch für Versuche, eine "Dysmetrie des Denkens" (Schmahmann 1991, 2004) als mögliches mentales Komplement der bekannten Dysmetrie der Bewegungen zu identifizieren, die beide als Folgen einer Dysfunktion einer nebulösen "universellen Kleinhirntransformation" betrachtet werden (z. B. Schmahmann et al. 2019).

Doch nicht nur die Frage nach einem Beitrag des Kleinhirns zu nicht-motorischen Funktionen wird kontrovers diskutiert. Auch die Rolle des Kleinhirns bei der Bewegungskontrolle ist von Kontroversen geprägt. Eine dieser Kontroversen war die Behauptung, dass früh im Leben erworbene Kleinhirnläsionen viel besser kompensiert werden könnten als später erworbene, was in der Behauptung gipfelte, dass Personen, die ohne Kleinhirn

geboren werden, d. h. an Kleinhirnagenesie leiden, ein normales Leben ohne Behinderung führen könnten (Vitaszil et al. 2005, Arrigoni et al. 2015, Glickstein 1994). Tatsächlich gibt es kaum Zweifel daran, dass klinische Beobachtungen die Vorstellung zu stützen scheinen, dass frühe umschriebene Läsionen des kindlichen Kleinhirns erstaunlich gut toleriert werden: zum Beispiel verschwindet transienter Kleinhirnutismus (TCM), eine bekannte Folge von Operationen der hinteren Schädelgrube, die durch einen Verlust der Sprachproduktion gekennzeichnet ist, typischerweise nach Wochen bis Monaten vollständig (Ammirati et al. 1989, Huber et al. 2006). Während diese jungen Patienten mit relativ kleinen Defekten ein überraschendes Maß an funktioneller Erholung zeigen können, hinterlassen größere Veränderungen der Kleinhirnarchitektur — auch die, die früh erworben wurden — allerdings unweigerlich Spuren. Gelegentliche Behauptungen, dass Probanden mit Kleinhirnagenesie keine signifikanten motorischen Defizite aufweisen würden, mussten nach einer sorgfältigen Untersuchung von vermeintlichen Fällen zurückgewiesen werden (Lemon & Edgley 2010). Auch die TCM ist kein Beweis dafür, dass zumindest kleine Läsionen, die früh im Leben erworben wurden, vollständig kompensiert werden können. Alternativ könnte man spekulieren, dass TCM kein Ausdruck der Kleinhirnschädigung ist, sondern eine Manifestation einer zerebrokortikalen Diaschisis aufgrund von Faserläsionen, die einen verzerrten Eingang auf die mit Sprechen und Sprache befassten Strukturen der Großhirnrinde nach sich ziehen und hierdurch die Verarbeitung in der Großhirnrinde beeinträchtigen. In diesem Fall könnte das Verschwinden der TCM auf eine funktionelle Kompensation auf der Ebene der Großhirnrinde zurückzuführen sein. Das Defizit aufgrund des Verlusts von Kleinhirngewebe ist also möglicherweise nur von vergleichsweise geringer Bedeutung für das Gesamterscheinungsbild der TCM und die resultierende Phänomenologie so subtil, dass sie sich der klinischen Untersuchung entzieht. Eine Betrachtung der Folgen von Läsionen des "okulomotorischen" Kleinhirns kann helfen, diese Sicht zu verdeutlichen: Die klinische Ansicht war immer, dass Läsionen des adulten okulomotorischen Vermis bei menschlichen Patienten und Affen mit experimentellen Läsionen schwere und anhaltende sakkadische Dysmetrie verursachen (für eine

Übersicht siehe Thier, 2012). Wenn jedoch Läsionen des okulomotorischen Vermis bei erwachsenen Affen auf die Kleinhirnrinde beschränkt bleiben und die darunter liegenden tiefen Kleinhirnkerne verschont werden, dann zeigen die betroffenen Affen innerhalb weniger Wochen eine vollständige Rückbildung der Dysmetrie (Barash et al. 1999). Diese Restitution könnte auf Anpassungen zurückzuführen sein, die auf neuronaler Plastizität beruhen, die es den tiefen Kleinhirnkernen und anderen vom Kleinhirn abhängigen Strukturen ermöglichen, besser mit verzerrten Kleinhirninformationen umzugehen und so das Defizit zu mildern. Es stellt sich also die Frage, ob sich eine subtilere Kleinhirnfunktionsstörung, die aufgrund der Dominanz von Störungen, die nur indirekt vom Kleinhirn abhängig sind, zunächst übersehen wurde, ebenfalls erholen kann. Die bereits erwähnte Arbeit von Barash et al. zeigte, dass im Fall von Sakkaden eine tatsächlich vom Kleinhirn abhängige Fähigkeit, nämlich die Fähigkeit, die Metrik von Sakkaden auf einer sehr kurzen Zeitskala anzupassen — sog. kurzfristiges sakkadisches Lernen —, wahrscheinlich für immer verloren bleibt, ein Defizit, das sich der klinischen Untersuchung verschließt. Mit anderen Worten, eine spekulative und zugegebenermaßen provokative Ansicht könnte sein, dass nur die Erholung von sekundären kleinhirnabhängigen Störungen altersabhängig ist, nicht aber die Erholung der Kleinhirnfunktionsstörung im engeren Sinne. Wenn jedoch das kurzfristige sakkadische Lernen und andere Formen des kurzfristigen motorischen Lernens Funktionen sind, die untrennbar auf der Integrität der Kleinhirnrinde beruhen, was ist dann ihre architektonische Grundlage?

1.3 Modelle der Kleinhirnfunktion auf der Grundlage der Kleinhirnarchitektur

Der erfolgreichste Versuch, die Architektur des Kleinhirns mit seinen Funktionen in Verbindung zu bringen, ist zweifellos die bereits erwähnte "Marr-Albus-Ito-Hypothese", die auf David Marrs *"Theory of the Cerebellar Cortex"* (1969) aufbaut, einem wirkmächtigen Konzept, das unser Denken über die Funktionsweise des Kleinhirns bis heute leitet. Bevor ich mich näher mit dieser Theorie befasse, ist es vielleicht zunächst angebracht, daran zu erinnern, dass

Marrs Theorie nicht der erste Versuch war, die faszinierende Architektur des Kleinhirns mit einer spezifischen Kleinhirns-Funktion in Verbindung zu bringen. Einige Jahre zuvor hatte nämlich bereits Braitenberg (1967), fasziniert von der sehr strikten Ausrichtung der Parallelfasern und ihrer äußerst regelmäßigen Beziehung zu den Purkinje-Zellen, vorgeschlagen, dass die Kleinhirnrinde als eine Art "biologische Uhr" fungiere, die Zeitintervalle im Millisekunden-Bereich messen könnten und hierauf basierend, Bewegungen in der Zeit strukturieren. Die Grundidee war, dass diese "Stoppuhr" durch das Einsetzen des Feuerns einer bestimmten Purkinje-Zelle in Gang gesetzt wird, die von einem Bündel von Parallelfasern kontaktiert wird. Die Aktivitätswelle — so die Überlegung — laufe dann weiter entlang des Bündels, wo sie dann eine benachbarte Purkinje-Zelle beeinflusst, die für das Anhalten der Uhr verantwortlich ist. Er nahm ferner an, dass das Starten und Anhalten der Stoppuhr eine Bewegung oder einen Bewegungsabschnitt synchronisieren würde und dass schließlich der Verlust der Zeitmessung auf der Grundlage dieses Mechanismus zu unkoordinierten Bewegungen, d. h. zu Ataxie, führen würde. Dies war zweifellos ein sehr kreatives Konzept, das ein charakteristisches Merkmal der Anatomie der Kleinhirnrinde verständlich zu machen schien, leider aber nicht mit der Beweislage vereinbar war. In Anbetracht der Leitungsgeschwindigkeit von Aktionspotenzialen auf Parallelfasern, ihrer endlichen Länge und der Abstände zwischen den Purkinje-Zellen wäre die Stoppuhr kaum in der Lage, Zeitintervalle von mehr als einigen msec zu erfassen. Andererseits dauern selbst die kürzesten und schnellsten Bewegungen wie Sakkaden mehrere 10 msec. Daher war Braitenbergs Zeithypothese kaum haltbar. Obwohl sie in ihrer ursprünglichen Form falsch war, war sie dennoch verdienstvoll, weil sie die Aufmerksamkeit auf eine zentrale Rolle des Kleinhirns bei der Überwachung der zeitlichen Strukturierung von Bewegungen lenkte und eine Rolle der Parallelfasern bei der Verarbeitung zeitlicher Informationen nahelegte. Tatsächlich tauchte das Konzept, dass das Kleinhirn als allgemeine interne Uhr für Handlung — aber auch Wahrnehmung — diene, viele Jahre später wieder auf, diesmal nicht aufgrund anatomischer Überlegungen, sondern aufgrund der Beobachtung, dass Patienten, die von einer globalen Kleinhirnkrankheit

betroffen sind, anscheinend unter Defiziten bei der zeitlichen Steuerung leiden (Inhoff et al. 1989, Ivry & Keele 1989, Ivry & Diener 1991, Spencer et al. 2003). Eine Beobachtung, die Ivry und Diener zur Untermauerung ihrer „Timing“-Hypothese heranzogen, war die Feststellung, dass Patienten, die an einer globalen Kleinhirnkrankheit leiden, Probleme bei der Wahrnehmung von Bewegungen haben. Da die Unfähigkeit der Patienten, visuelle Bewegungen wahrzunehmen, mit einer normalen Sensibilität für räumliche Abstufungen einherging, argumentierten die Autoren — unter Rückgriff auf die bekannte Definition von Geschwindigkeit als Differentialquotient von Raum und Zeit —, dass das Defizit in der Bewegungswahrnehmung eine Folge eines mutmaßlichen Problems bei der Einschätzung von Zeitintervallen sein müsse. Während viele spätere Studien das Bewegungswahrnehmungsdefizit bestätigen konnten (z. B. Nawrot & Rizzo 1995, 1998), waren spätere Arbeiten nicht in der Lage, die von Ivry und Diener gegebene Erklärung zu unterstützen (Thier et al. 1999). Anhand von MEG-Aufzeichnungen der Großhirnrinde von Patienten mit einer auf das Kleinhirn beschränkten Pathologie fanden Händel und Mitarbeiter schließlich deutliche Veränderungen der zerebrokortikalen Aktivität in Regionen des Kortex, die bekanntermaßen an der Extraktion von Informationen über visuelle Bewegungen beteiligt sind (Händel et al. 2009). Das Ausmaß der MEG-Veränderungen korrelierte mit dem Ausmaß des Wahrnehmungsdefizits. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Bewegungswahrnehmungsdefizit eine Folge subtiler funktioneller Störungen der Bewegungsverarbeitung im gesunden Kortex ist, der nicht in der Lage ist, mit den veränderten Eingangssignalen, die aus dem erkrankten Kleinhirn bezogen werden, umzugehen. Basierend auf den Ergebnissen von psychophysikalischen und fMRT-Experimenten argumentierten Lindner und Mitarbeiter (2006), dass Kleinhirnerkrankungen zu einem Verlust einer zuverlässigen zerebellären Schätzung der visuellen Konsequenzen von Eigen-Bewegungen führen, die für die Unterscheidung von externen und selbstinduzierten visuellen Bewegungen erforderlich ist (siehe auch Händel et al. 2009, Synofzik et al. 2008). Um diese Schätzung auf einer kurzen Zeitskala zu optimieren, ist fehlerbasiertes Lernen erforderlich. Mit anderen Worten: Aus rechnerischer Sicht sind die Anforderungen sehr ähnlich

wie bei der Optimierung von Sakkaden und anderen Arten von Bewegungen auf einer kurzen Zeitskala, so dass die gleiche zelluläre Maschinerie zum Einsatz kommen kann. Das führt mich zurück zu Marrs Theorie des Kleinhirns und zu seinen Überlegungen über die Rolle der wichtigsten Elemente der Kleinhirnrinde. Während Braitenberg sich auf die Parallelfasern konzentrierte, die von einer Eingangsquelle zur Kleinhirnrinde, den Moosfasern, gespeist werden, berücksichtigte Marr auch die zweite Eingangsquelle, das Kletterfasersystem, das von der inferioren Olive ausgeht. Kurz gesagt, geht die Marr-Albus-Ito-Theorie, eine Weiterentwicklung des ursprünglichen Marr-Konzepts mit Beiträgen von Albus und Ito, davon aus, dass das Kletterfasersystem Informationen über Fehler in der motorischen Leistung übermittelt, die für das motorische Lernen erforderlich sind. Das Fehlersignal passt die Stärke der Parallelfasersynapsen an, die auf die Purkinje-Zell-Dendriten einwirken, und moduliert so die Entladungsraten dieser Neurone, deren Axone wiederum kleinhirnabhängige Zielstrukturen wie die tiefen Kleinhirnkerne beeinflussen. Veränderungen in der Stärke der Synapsen der Parallelfasern an den Dendriten von Purkinje-Zellen sind eine Folge einer sog. Langzeitdepression (LTD), die immer dann auftritt, wenn Parallel- und Kletterfasern gleichzeitig aktiv sind. Hierdurch werden letztlich Moosfaser-Parallelfaser-Eingänge auf die Purkinje-Zelle, von denen ein Betrag zur Fehlerentstehung anzunehmen ist, abgeschwächt. Das Marr-Albus-Ito-Konzept hat vielen Angriffen standgehalten, wenngleich es im Verlaufe der Jahre Änderungen und Verfeinerungen erfahren musste.

Die Notwendigkeit Reaktionen auf veränderliche Eingangsgrößen zu optimieren, ist nicht auf biologische motorische Steuerungssysteme beschränkt, sondern betrifft auch Maschinen. Der übliche technische Ansatz für dieses Problem ist die Implementierung eines rückgekoppelten Reglers. Diese Lösung ist zwar für eine Vielzahl von Anwendungen geeignet, versagt aber zwangsläufig, sobald die inhärenten Zeitverzögerungen — insbesondere die sensorischen Verzögerungen — zu groß sind, um die nötige Schnelligkeit der Änderungen auf der Eingangsseite zu gewährleisten. Ingenieure greifen dann alternativ auf eine von zwei "internen Modell"-Lösungen zurück, die beide eine

optimale Schätzung relevanter Systemparameter erfordern. Der Ansatz der Modellierung der „inversen Dynamik“ stützt sich auf das Wissen über die dynamischen Eigenschaften des effektorischen Systems, um dessen verzerrenden Einfluss auf die Umsetzung des Bewegungsplanes durch die Schätzung eines internen Modelles — einer informationsverarbeitenden Struktur mit gegenläufigen Eigenschaften — die dem effektorischen System vorgeschaltet ist, zu verhindern. Die nötigen Rückmeldungen beschränken sich auf eine Verwertung von Information über das Ergebnis, das bei fehlerhafter Bewegungsausführung eine Veränderung des Modelles mit Blick auf künftige Bewegungen nötig macht. Der Vorwärtsmodell-Ansatz vermeidet eine verzögerte sensorische Rückkopplung, indem das sensorische Rückkopplungssignal durch eine rechtzeitige Vorhersage des zu spät verfügbaren sensorischen Signals ersetzt wird. Eine klassische biologische Anwendung des Vorwärtsmodellansatzes ist das ursprünglich von D. A. Robinson vorgeschlagene Sakkadengeneratormodell (für eine Übersicht siehe Fuchs et al. 1985). In beiden Varianten werden Informationen über Leistungsfehler zur kontinuierlichen Optimierung der Parameter verwendet, d. h. der Systemeigenschaften des inversen Dynamikmodells und der Eigenschaften der sensorischen Vorhersage. Allerdings kümmert sich nur das inverse Dynamikmodell um die dynamischen Eigenschaften der Bewegungen, d. h. die beteiligten Kräfte und Drehmomente, während das Vorwärtsmodell die Bewegungskinematik selbst steuert, ohne dabei eine explizite Darstellung der dynamischen Parameter zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu letzterem, das im Grunde eine besonders ausgefeilte Variante eines Rückkopplungsreglers ist, handelt es sich bei ersterem um einen offenen Regelkreis. Der Ansatz der inversen Dynamik für die zerebelläre Bewegungskontrolle schien besonders attraktiv zu sein, da es die Beobachtung, dass Mehrgelenkbewegungen von Kleinhirnpatienten stärker beeinträchtigt werden als Eingelenkbewegungen, leicht erklären könnte (Goodkin et al. 1993, Hallett & Massaquoi 1993, Topka et al. 1998a & b, Bastian et al. 1996). Bewegungen mit mehreren Gelenken sind durch das Auftreten erheblicher Interaktionskräfte gekennzeichnet, die im Prinzip durch das Modell der inversen Dynamik berücksichtigt werden könnten.

Tatsächlich schienen frühere rechnerische und physiologische Studien die Vorstellung zu stützen, dass die Rolle des Kleinhirns beim motorischen Lernen auf einer zerebellären Repräsentation von inversen Modellen von Effektorsystemen beruhen könnte (z. B. Shidara et al. 1993, Kawato 1999, Wolpert et al. 1998). Man könnte jedoch argumentieren, dass ein mehrgelenkiger Effektor auf fast unendlich viele verschiedene Arten bewegt werden kann, die jeweils mit unterschiedlichen Mustern von Interaktionskräften verbunden sind. Und jedes Muster müsste von einem eigenen inversen Dynamikmodell abgedeckt werden. Dies erscheint kaum realistisch. Darüber hinaus haben physiologische Arbeiten keine Beweise für eine Repräsentation dynamischer Parameter im Kleinhirn erbracht, wohl aber zahlreiche Nachweise für kinematische Repräsentationen (Hewitt et al. 2015, Streng et al. 2018, Ebner et al. 2011; für einen Überblick über Augenbewegungen, siehe Thier und Markanday 2019). Daher würden die meisten Forscher heutzutage wahrscheinlich der Vorstellung zustimmen, dass das Kleinhirn die Bewegungskinematik abstimmt, indem es auf optimierte sensorische Vorhersagen zurückgreift, wie sie in Robinsons klassischem Modell der Sakkadengenerierung realisiert sind. Man beachte jedoch, dass dieses Modell zwar einen Einfluss des Kleinhirns auf die sensorische Vorhersage — die Vorhersage der aktuellen Augenposition — annimmt, aber nicht versucht, die Frage zu beantworten, wie diese Vorhersage durch das Kleinhirn optimiert werden könnte.

Aktuelle Arbeiten zum kleinhirnbasierten Sakkadenlernen haben gezeigt, dass Populationen von Kleinhirn-Purkinje-Zellen mit ihrem Aktivitätsmuster die Sakkadengeschwindigkeit und -dauer kodieren (Thier und Markanday 2019), Signale, die im Prinzip als Prädiktoren für künftigen Augenpositionen dienen könnten, wie sie das Robinson-Modell fordert.

Wie eingangs erwähnt, prägten die frühen klinischen Forscher den Begriff Ataxie, um den Verlust der präzisen metrischen Struktur von Bewegungen zu erfassen. Aber was ist die pathophysiologische Grundlage dieses Defizits und was ist seine Beziehung zu den oben erwähnten Konzepten der Rolle des Kleinhirns bei der Optimierung von Bewegungen? Die vorherrschende Meinung

ist, dass Ataxie eine Folge der Unfähigkeit ist, die Parameter der internen Modelle, die man im Kleinhirn vermutet, anzupassen. Nachdem die Bewegung nicht mehr durch ein optimiertes Modell angepasst wird, muss sie mit Standardparametern generiert werden. Da diese Standardparameter kaum den Anforderungen optimaler Bewegungen entsprechen, geht man davon aus, dass es zu Ataxie kommt. Tatsächlich haben zahlreiche Studien motorische Lerndefizite bei Kleinhirnpatienten dokumentiert, die sich leicht durch die Unfähigkeit erklären lassen, Bewegungsparameter neuen Anforderungen entsprechend anzupassen (Diedrichsen et al. 2005, Zimmet et al. 2019). Bei näherer Betrachtung wird jedoch deutlich, dass die beobachteten und durch den Verlust der Anpassung relevanter Parameter erklärbaren Defizite besser als Manifestationen von Dysmetrie im Sinne von konsequent über- oder unterschießenden Bewegungen zu verstehen sind. Die Patienten weisen jedoch nicht nur diese Dysmetrie auf, sondern auch eine erhebliche Zunahme der Endpunktvariabilität. Und wie die bereits erwähnte Arbeit von Barash und Mitarbeitern (1999) gezeigt hat, kann die Dysmetrie aufgrund von rein zerebellokortikalen Läsionen nach einigen Wochen vollständig verschwinden, während die Zunahme der Endpunktvariabilität, d. h. das "motorische Rauschen", bestehen bleibt. Leider unterscheidet die Charakterisierung der Ataxie durch Gordon Holmes nicht wirklich zwischen Dysmetrie und anderen Aspekten einer Ataxie. In seiner bahnbrechenden Beschreibung der Symptome, die durch Läsionen des Kleinhirns entstehen, verwendete Gordon Holmes (1917) "Ataxie" vielmehr als Oberbegriff, um eine allgemeine "Unregelmäßigkeit in der willkürlichen Bewegung" zu erfassen, die sich aus konzeptionell trennbaren Störungskomponenten zusammensetzt, wie z. B. eine Zerlegung normalerweise gleichmäßiger Bewegungen in verschiedene Komponenten, der "Asynergie", weiterhin den Verlust der normalen Zusammenarbeit der kontrahierenden Muskeln, den "Tremor", sowie eine "Dysmetrie" der Bewegung, also den Verlust der Metrik und schließlich eine "Abweichung von der Bewegungsrichtung", wobei letztere wohl eine Variante der Dysmetrie ist.

1.4 Das Ziel der vorliegenden Studie

Wie bereits erwähnt, lassen sich Holmes Dysmetrie, aber auch die Dekomposition von Bewegungen und seine Asynergie leicht durch das Paradigma des gestörten internen Modells erklären. Das Bild der Dekomposition wäre zum Beispiel als Folge einer schweren Hypometrie zu erwarten. Da die Versuchsperson aufgrund der Hypometrie nicht in der Lage ist, das Ziel in einem Zug zu erreichen, greift sie auf eine Kompensationsstrategie zurück, bei der sie sich dem Ziel über eine Treppe aus hypometrischen Bewegungselementen nähert. Was in Holmes' Liste der Ataxie-Merkmale fehlt, ist die Zunahme des motorischen Rauschens, d. h. die Zunahme der Endpunktvariabilität, eine Lücke, die angesichts der Beschränkungen der damals verfügbaren Bewegungsmessinstrumente nicht überrascht. Eine Zunahme des motorischen Rauschens wird wohl auch oft dem "klinischen" Auge entgehen, das fälschlicherweise von einer vollständigen Genesung nach einer akuten Kleinhirnläsion ausgeht, sobald die Dysmetrie abgeklungen ist. Andererseits können andere Patienten, insbesondere solche mit einer chronischen Kleinhirnerkrankung, ein Ataxiemuster aufweisen, bei dem eine übermäßige Endpunktvariabilität für den behinderten Patienten relevanter sein dürfte als eine möglicherweise geringe Dysmetrie. Eines der Ziele dieser Arbeit war es daher, zu klären, ob die präzisen Fingerbewegungen von Patienten mit chronischer Kleinhirnkrankheit durch eine übermäßige Endpunktvariabilität beeinträchtigt sind. Das Hauptziel der Studie war jedoch die Hoffnung, dass eine subtilere kinematische Analyse der ataktischen Fingerbewegungen einen Hinweis auf die physiologische Grundlage der erhöhten Endpunktvariabilität geben könnte. Offensichtlich kann das interne Standardmodell nur Leistungsfehler reduzieren, die konsistent sind, also zuverlässig auftreten. Es muss aber versagen, wenn es durch stochastische Fehler gefordert wird. Mit anderen Worten: Das infolge einer chronischen Kleinhirnkrankheit zu erwartende verstärkte motorische Rauschen kann nicht die Folge einer verlorenen Funktionalität eines internen Modells sein.

Wir vermuteten, dass das motorische Rauschen, die Zunahme der Endpunktvariabilität, die für die Kleinhirnataxie charakteristisch ist, das Ergebnis

der Unfähigkeit des erkrankten Kleinhirns ist, die Bewegungsdauer ad hoc so anzupassen, dass Änderungen der Bewegungsgeschwindigkeit, welche wiederum die Folge einer Vielzahl von nicht-zerebellären Einflüssen sind, kompensiert werden ("Geschwindigkeits-Dauer-Abgleich"). Erforderlich ist hierfür Vorwissen über die zu erwartende Bewegungsgeschwindigkeit. Um diese Idee zu testen, untersuchten wir schnelle, zielgerichtete Fingerbewegungen bei Patienten mit globaler Kleinhirndegeneration sowie die gesunder Kontrollpersonen. Um raumzeitlich hochauflösende Aufzeichnungen der Position der Fingerendpunkte und ihrer Veränderung zu erhalten, setzten wir Registrierungen mittels magnetischer Spulen (sog. "search-coil" Technik; Bechert & Koenig 1996) ein. Die Analyse ergab, dass gesunde Probanden in der Lage sind, Informationen über die Bewegungsgeschwindigkeit, die vor dem Erreichen des Bewegungsendpunktes vorliegen, nutzen, um die Bewegungsdauer so anzupassen, dass der gewünschte Endpunkt erreicht und ein Über- oder Unterschließen vermieden werden kann. Diese Fähigkeit geht bei einer Kleinhirnkrankheit verloren oder wird zumindest erheblich beeinträchtigt, was tatsächlich die Ursache für eine erhöhte Endpunktvariabilität ist. Mit anderen Worten: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein wichtiger Aspekt der Kleinhirnfunktion, der für den ataktischen Phänotyp von größter Bedeutung ist, nicht die Vermittlung von Verhaltensanpassungen auf der Grundlage von a posteriori-Informationen ist, sondern vielmehr die Nutzung von a priori-Informationen über Bewegungsgeschwindigkeit.

Diese Studie wurde zusammen mit Dr. Akshay Markanday durchgeführt und von meinem Doktorvater Prof. Peter Thier (P.T.) betreut. Die Experimente wurden von 2013 bis 2014 in der Abteilung für Kognitive Neurologie / Hertie-Institut für klinische Hirnforschung durchgeführt. Die zentralen Ergebnisse wurden schließlich 2018 veröffentlicht.

Meine Aufgabe in dieser Studie als medizinischer Doktorrand bestand darin, geeignete Patienten auszuwählen und die klinische Untersuchung durchzuführen, während Dr. Markanday die Entwicklung der Computerprogramme für die Datenanalyse beitrug und einen wesentlichen Anteil der Datenanalyse übernahm. Alle Experimente wurden gemeinsam

durchgeführt und nötige Anpassungen des experimentellen Aufbaus auf der Grundlage von Vorexperimenten gemeinsam vorgenommen. Mein Betreuer P.T. hatte das Konzept entwickelt und die konkreten Schritte zur Durchführung der Studie mit uns geplant. Er war durch einen ständigen Gedankenaustausch an der Diskussion notwendiger methodischer Anpassungen und der Diskussion der Datenanalyse beteiligt. Alle drei Autoren trugen zur Erstellung der unter Gliederungspunkt 8 genannten Publikation bei (siehe auch Kapitel 7 "Erklärung zum Eigenanteil").

2. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer und Ataxie-Beurteilung

Fünfzehn gesunde Probanden (5 Frauen, 10 Männer, Durchschnittsalter: 51,6 Jahre, Spanne: 33–66 Jahre) und 15 Patienten (fünf Frauen, 10 Männer, Durchschnittsalter: 50,3 Jahre, Spanne: 27–63 Jahre), die an verschiedenen Formen globaler Kleinhirndegeneration litten (Einzelheiten siehe Tabelle 1), nahmen am Hauptversuch teil.

Dreizehn (5 Frauen, 8 Männer, Durchschnittsalter: 53,2 Jahre, Spanne: 32–63 Jahre) der 15 untersuchten Patienten litten an überwiegend wohldefinierten genetisch bedingten Varianten einer globalen Kleinhirndegeneration und werden als Gruppe der "Kleinhirnpatienten" bezeichnet, die mit gesunden Kontrollen verglichen werden. Bei diesen Patienten wurde eine signifikante Beteiligung nicht-zerebellärer Strukturen mit Hilfe von klinischen Standardverfahren und den verfügbaren Daten aus MRT-Scans und elektrophysiologischen Untersuchungen ausgeschlossen, d. h. mit nicht-invasiven Methoden, die selbstverständlich die Möglichkeit subtilerer Veränderungen auf mikroskopischer Ebene nicht ausschließen. Die beiden anderen Patienten (P01, P12) wiesen mit den genannten Verfahren dokumentierte zusätzliche extrazerebelläre Pathologien auf und wurden daher aus der Gruppe der zur Analyse herangezogenen Kleinhirnpatienten ausgeschlossen. Dennoch werden auch die Daten der Patienten P01 und P12 in mehreren Abbildungen - von den anderen Probanden unterschieden - präsentiert, da sie für diejenigen von Interesse sein könnten, die versuchen, die spezifischen Behinderungen, die sich aus bei ihnen vorliegenden seltenen Krankheiten ergeben, besser zu verstehen.

Eine weitere Gruppe von 10 gesunden Personen (vier Frauen, sechs Männer, Durchschnittsalter: 55,4 Jahre, Spanne: 47–62 Jahre) nahm an einem Zusatz-Experiment zur "Rückkopplungskontrolle" teil.

Tabelle 1. Angaben zu den Patienten

	Geschlecht	Alter	Diagnose	SARA-Wert	
				Gesamt / 40	aufgabenrelevant / 12
P01	Männlich	27	ARCA1_(mit Spastizität und Polyneuropathie) ^a	5	3
P02	Männlich	47	Zerebellare Ataxie	7	2,5
P03	Männlich	53	SAOA	11	4
P04	Männlich	60	ADCA (ausgenommen SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	6,5	2
P05	Männlich	63	ADCA (ausgenommen SCA1, 2, 3, 6, 8, 10, 12)	10	3
P06	Männlich	59	SAOA (ausgenommen SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	9	2,5
P07	Weiblich	43	ADCA (ausgenommen SCA1, 2, 3, 6, 7, 17)	5	2
P08	Weiblich	60	ADCA (Ätiologie unbekannt)	15,5	6
P09	Weiblich	53	Zerebellare Ataxie	20,5	5,5
P10	Männlich	60	Zerebellare Ataxie	5,5	2
P11	Weiblich	56	ADCA Typ 3 (SCA1, 2, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 27 ausgeschlossen)	18	5
P12	Männlich	36	ARCA (mit Läsion der Pyramidenbahn) ^a	10,5	3
P13	Männlich	32	ARCA	10	4
P14	Männlich	54	SAOA (SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 14, 17, & FXTAS ausgeschlossen)	10,5	3
P15	Weiblich	52	SCA 14	12	4

Anmerkungen zu Tabelle 1:

Die aufgabenrelevanten Anteile des SARA-Wertes (letzte Spalte; Erläuterung weiter unten im Methodenteil) umfassten die Anteile des SARA-Wertes, die die oberen Gliedmaßen betreffen.

^a: Patienten mit zusätzlichen nicht zerebellären Schäden. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

Alle Teilnehmer waren Rechtshänder und mit dem Experiment und der ihm zugrundeliegenden Fragestellung nicht vertraut.

Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis und die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und der Universität Tübingen hatte die Studie (Prüf-/Projektnummer 413/2015BO2), die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes durchgeführt wurde, nach Prüfung genehmigt. Vor dem Hauptexperiment füllten alle Teilnehmer einen ausführlichen Fragebogen aus, in dem die Krankengeschichte, die körperlichen Belange, der Beruf sowie die Freizeitgestaltung abgefragt wurden. Alle Patienten wurden neurologisch untersucht, unter anderem unter sorgfältiger Berücksichtigung der Kriterien der Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) (Schmitz-Hubsch et al. 2006).

Um eine feinere und objektive Beurteilung der Ataxie zu erreichen, explorierte ich die Möglichkeit, Zeichenleistungen der Versuchspersonen zu quantifizieren. Hierzu bat ich die Versuchspersonen, mit einem speziellen Stift ein auf einem Zeichenpapier vorgegebenes Spiralmuster (eine Archimedische Spirale) ähnlich der im ICARS Score (Trouillas et al. 1997) verwendeten nachzuzeichnen. Der zum Zeichnen verwendete Stift war ein Livescribe™ Smartpen (siehe Darstellung in Abbildung 3, rechts unten), der wie ein normaler Kugelschreiber schreibt, aber über eine optische Abtastung in seiner Spitze die Spitzenposition auf dem Papier mit einer Auflösung von 0,3 mm ermittelt. Voraussetzung hierfür ist, dass die Spirale auf einem Spezialpapier präsentiert und nachgezeichnet wird, dass ein für das menschliche Auge kaum erkennbares Mikropunktraster aufweist, das als Referenz dient.

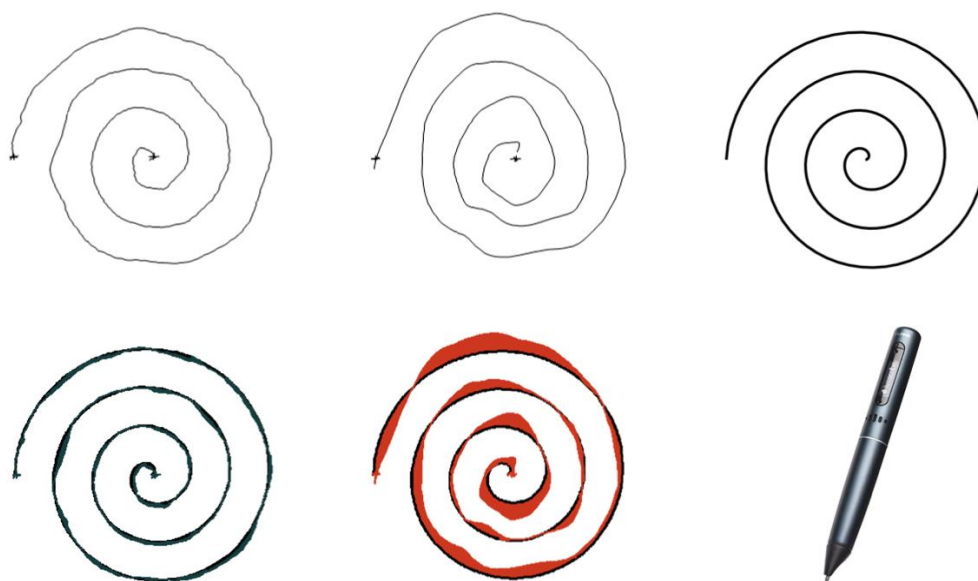


Abbildung 3

Versuch der Quantifizierung von Ataxie durch Auswertung einer nachgezeichneten Spirale. Hierzu wurde den Versuchspersonen ein Blatt mit speziellem Millimeter-Papier und einer darauf aufgedruckten Spirale (siehe oben rechts) ausgehändigt. Aufgabe war es, diese mit einem Livescribe™ Smartpen (unten rechts, Bild übernommen von <http://store.livescribe.com>) präzise nachzuzeichnen. Links oben sieht man die Zeichnung eines gesunden Kontrollprobanden (Nr 14), in der Mitte die eines Patienten (P11), jeweils darunter die bearbeitete Version die zur Quantifizierung der Präzision anhand der Pixelzahl verwendet wurde.

Die **Abbildung 3** zeigt die vorgegebene Spirale (obere Reihe rechts) und die nachgeführten Zeichnungen zweier exemplarischer Versuchspersonen, eines Patienten (P11 in der oberen Reihe mittig) und einer gesunden Kontrollperson (Nr 14 – oben links). Beide waren offensichtlich in der Lage, die vorgegebene Spirale (oben rechts) ohne allzu große Abweichungen von der vorgegebenen Linie nachzuzeichnen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden ist für das Auge kaum zu erkennen. Um das Ausmaß der Abweichungen zu quantifizieren, wurden die Zeichnungen eingescannt und mit einem handelsüblichen Programm für die Verarbeitung von Bildern (Adobe Photoshop) die Gesamtzahl der Pixel gezählt, die die Fläche zwischen der idealen Spirale und der Trajektorie der Versuchspersonen ausfüllten. Die **Abbildung 3** zeigt in der unteren Reihe die Spiralen mit den eingefärbten Abweichungsflächen — schwarz für die gesunde Kontrollperson und rot für den Beispielpatienten.

2.2 Experimenteller Aufbau in Haupt- und Kontrollexperiment

Die Versuchspersonen saßen bequem in aufrechter Position auf einem Stuhl, der vor einem großen Bildschirm (Breite: 160 cm, Höhe: 120 cm) aufgestellt war, so dass der Abstand zwischen Auge und Bildschirm etwa 150 cm betrug und die sagittale Körperachse auf die Mittellinie des Bildschirms ausgerichtet war. Um einen maximalen Komfort während des Experiments zu gewährleisten, wurde der Kopf der Versuchspersonen nicht fixiert und eine bequeme Position eingenommen, bei der der rechte Arm auf einer Unterarmstütze lag und die Hand mit dem Zeigefinger nach vorne zeigte (siehe **Abb. 4 a**). Um relevante Armbewegungen während des Experiments zu verhindern, wurden Unterarm und Hand über ein Band mit Klettverschlüssen, das das Handgelenk umfasste an der Auflage befestigt. Da uns schnelle Bewegungen des Zeigefingers aus dem Fingergrundgelenk (=Metacarpophalangealgelenk, MCP-Gelenk) interessierten, blockierten wir signifikante Bewegungsbeiträge der beiden distalen Fingergelenke, indem wir den Zeigefinger distal des MCP-Gelenks mittels einer Hülse aus leichtem thermoplastischem Material schienten. Die Position der distalen Phalanx wurde mit der Magnetspulentechnik gemessen, indem eine magnetische Suchspule (Bechert & Koenig 1996) axial um die distale Phalanx herum an der Fingerhülse befestigt wurde (siehe **Abb. 4 a**). Das Spulensignal wurde mit einer zeitlichen Auflösung von 1 kHz abgetastet. Für die Datenerfassung, die Stimuluspräsentation und die Experimentkontrolle wurde eine hauseigene Software (NREC) verwendet, die auf einem Linux-PC (<http://nrec.neurologie.uni-tuebingen.de>) lief. Alle visuellen Stimuli wurden mit einem NEC GT2150 LCD-Projektor (60 Hz, 1280 × 1024 Pixel) auf die Leinwand projiziert.

2.3 Verhaltensparadigma der Hauptuntersuchung — Ablauf des Experiments

Im Hauptexperiment mussten die Versuchspersonen schnelle, abwechselnde Streck- und Beugebewegungen des Zeigefingers aus dem MCP-Gelenk ausführen, die erforderlich waren, um einen weißen, kreuzförmigen Mauszeiger (=“Cursor“, Durchmesser: 4 cm), der die vertikale und horizontale Position der

Fingerspitze darstellte, innerhalb einer Zielzone zu halten, in deren Zentrum ein roter Zielpunkt (Durchmesser: 1,7 cm) zu sehen war, welcher auf den Bildschirm projiziert wurde. Dieser Zielpunkt erschien zunächst in einer Startposition in der Mitte des Bildschirms und sprang dann unvorhersehbar entlang der Vertikalen in eine von zwei möglichen neuen Positionen oberhalb bzw. unterhalb der Startposition gelegen, hin und her. Die beiden Zielpositionen hatten folgende Schirmkoordinaten: oben: $x = 0$ cm, $y = +12,5$ cm; unten: $x = 0$ cm, $y = -12,5$ cm). Bei einem Abstand zwischen dem MCP-Gelenk und der Bildschirmmitte von 110 cm entsprach der 25-cm-Sprung des Ziels zwischen den beiden Positionen auf dem Bildschirm einer Winkeldrehung von etwa 60° aus dem MCP-Gelenk. Die anfängliche Ruheposition des Zeigefingers war so auf die Mitte des Bildschirms ausgerichtet, dass das MCP-Gelenk um vergleichbare Beträge (also ca. 30°) aus dieser Ruheposition nach oben und unten gedreht werden musste, um die beiden vertikalen Ziele zu erreichen. Um auszuschließen, dass die Beugung oder Streckung den Zeigefinger an seine Rotationsgrenzen führen würde, war die eingeforderte Winkelrotation in beide Richtungen deutlich geringer gewählt als die maximal mögliche Rotation gewählt worden. Obwohl alle Experimente in einem dunklen Raum durchgeführt wurden, hätte die schwache Hintergrundbeleuchtung des Bildschirms den Versuchspersonen eine visuelle Rückmeldung über ihre Fingerbewegung geben können. Aus diesem Grund verwendeten wir einen Sichtschutz, der die Beobachtung der Hand verhinderte.

Das **Hauptexperiment (Abb. 4 c)** umfasste eine lange Serie von etwa 1.700 Wechseln der Zielposition, Einzeldurchgänge, die in Summe etwa 37 min dauerten. Hierbei wurden die Teilnehmer instruiert, die vertikal alternierenden Zeigefingerbewegungen möglichst schnell und präzise auszuführen. Jeder dieser Einzeldurchgänge dauerte ca. 1.300 ms und der Wechsel des Zielpunktes in eine neue Position erfolgte jeweils 100 bis 600 ms nach Erreichen der vorausgehenden (**Abb. 4 e**). Wie bereits weiter oben erwähnt, lag der Zielpunkt in einem unsichtbaren quadratischen Fenster (4×4 cm) um das Ziel, dessen Größe mit dem Durchmesser des Kreisrings des sich bewegenden Fadenkreuzes vergleichbar war. Die Fingerbewegung musste den projizierten

Cursor innerhalb der Grenzen dieses Fensters bringen, um als erfolgreich durchgeführt zu gelten. Um sicherzustellen, dass die ausgeführten Bewegungen schnell waren, mussten sie in einem Zeitfenster von 300 ms Dauer, das 150 ms nach dem Zielsprung begann, ausgeführt werden. Jede Bewegung, die außerhalb dieses Zeitfensters erfolgte, wurde als "zu früh" bzw. "zu spät" betrachtet. Nur wenn die Bewegungen den zeitlichen Anforderungen genügten und präzise innerhalb des erforderlichen Bereiches um den Zielpunkt endeten, leuchtete der Zielpunkt grün, was einen erfolgreichen Versuchsdurchgang anzeigte. Um die Teilnehmer während des gesamten Experiments zu motivieren, wurde in der oberen rechten Ecke des Bildschirms ein horizontaler "Leistungsbalken" angezeigt, der mit jedem erfolgreichen Versuchsdurchgang länger wurde. Da es keinen Hinweis auf die maximale Länge des Balkens gab, konnte aus seiner Länge keine genaue Schätzung der Gesamtversuchsdauer abgeleitet werden. Gegen Ende des Versuchs änderte sich die Farbe des Balkens jedoch von lila zu gelb, gefolgt von einem Signalton, was darauf hinwies, dass nur noch 10% der Versuchsdurchgänge zu leisten sein würden, um das Experiment erfolgreich zu beenden. Während des Experiments war keine weitere Kommunikation erlaubt.

Zur Kontrolle des Einflusses des Vergleiches der gesehenen Position des Zieles und der auf den Schirm projizierten Fingerposition wurde ein „**Feedback-Kontroll**“-**Experiment** durchgeführt (**Abb. 4 d**). Es bestand aus vier Phasen, wobei jede Phase 200 Versuchsdurchgänge umfasste. Die Teilnehmer wurden angewiesen, schnelle und präzise Bewegungen auszuführen. Im Gegensatz zum Hauptexperiment sahen die Probanden während aller vier Phasen keine kumulative Bewertung ihrer Leistung (in Form des Leistungsbalken). Während in Phase eins und vier eine Rückmeldung der virtuellen Fingerposition („Cursor-Feedback“) zur Verfügung stand, wurde dieses in der zweiten und dritten Phase des Experiments teilweise entfernt, indem der Finger-Cursor ausgeblendet wurde, sobald die Bewegungsgeschwindigkeit einen Schwellenwert von 10 cm/s überschritt. Der Cursor wurde 500 ms nach dem erkannten Bewegungsbeginn wieder eingeblendet, d. h. deutlich nach Abschluss einer normalen Bewegung, die typischerweise 114,2 (Mittelwert - SD) bis 172,9

(Mittelwert + SD) ms dauerte. Nur in der dritten Phase wurde nach jedem Versuch eine Leistungsrückmeldung gegeben, indem die Zielfarbe im Falle ausreichender Präzision auf grün umschlug.

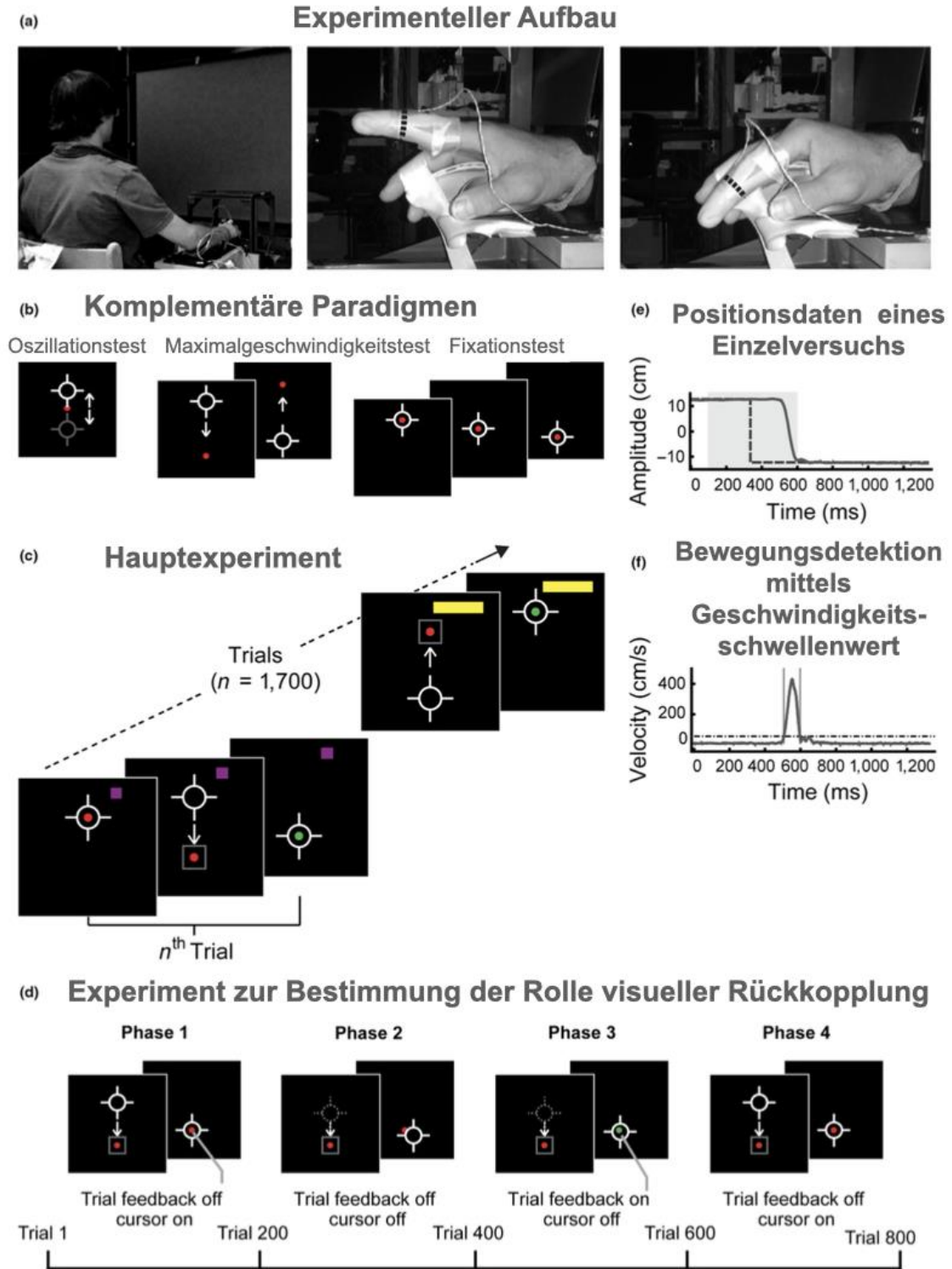


Abbildung 4

Versuchsaufbau und Paradigma für die Messung schneller Fingerbewegungen. **(a)** Ein gesunder Teilnehmer sitzt bequem auf einem Stuhl (links) vor einer großen Projektionsfläche, wobei seine rechte (=bevorzugte) Hand auf einer speziell angefertigten ergonomischen "Maus" ruht, die Bewegungen des Zeigefingers nach oben (Mitte) und unten (rechts) ermöglicht. Der Zeigefinger wurde mit einem Thermoplastik-Verband stabilisiert. Eine Suchspule wurde axial um das mittlere Fingerglied gelegt, wie durch die gestrichelte schwarze Linie dargestellt. **(b)** Komplementäre Verhaltensparadigmen. **(c)** Das Hauptverhaltensparadigma bestand aus 1.700 Versuchsdurchgängen, die insgesamt etwa 37 Minuten dauerten. **(d)** Kontrollexperiment zur Untersuchung der Rolle visueller Rückmeldungen über die Fingerposition („Cursor-Feedback“). **(e)** Spur der (projizierten) Fingerposition während einer einzelnen Abwärtsbewegung des Fingers (durchgezogene dunkelgraue Linie). Die Zeiten für den Zielsprung (gestrichelte graue Linie) wurden innerhalb eines Zeitfensters (schattierter Bereich) von 100-600 ms nach Beginn des Versuchs randomisiert. **(f)** Die Erkennung des Bewegungsbeginns (vertikale graue Linien) basierte auf dem Überschreiten einer Geschwindigkeitsschwelle (horizontale gestrichelte Linie) von 50 cm/s. Geschwindigkeitsprofil (durchgezogene dunkelgraue Linie) des Zeigefingers während einer Abwärtsbewegung. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

2.4 Zusätzliche experimentelle Paradigmen

Zusätzlich zu den klinischen Standardverfahren zur Beurteilung und Bewertung der Ataxie sowie zusätzlich zur Quantifizierung der Spiralenzeichnungen baten wir alle unsere Patienten und gesunden Probanden, vor dem Hauptexperiment an drei kurzen Tests teilzunehmen (**Abb. 4 b**), die sich auf einzelne Aspekte der Fingerbewegungen konzentrierten, um zuverlässigere Schätzungen der Symptomatik zu erhalten und eine gewisse Vertrautheit zur Versuchsanordnung vor Durchführung des Hauptexperimentes zu gewährleisten. Der erste Test war ein "Oszillationstest", bei dem die Teilnehmer aufgefordert wurden, 10 Sekunden lang möglichst hochfrequente Auf- und Ab-Bewegungen des Fingers („Oszillation“) entlang der Vertikalen mit beliebiger Amplitude um einen stationären roten Referenzpunkt (Durchmesser: 1,7 cm) auszuführen, der in der Mitte des Bildschirms gezeigt wurde. Ziel dieser Aufgabe war es, die maximale Oszillationsfrequenz des Zeigefingers zu bestimmen. Zu diesem Zweck konnten die Versuchspersonen die Bewegungsamplituden wählen, die ihnen die höchstmögliche Bewegungsfrequenz ermöglichten. Im zweiten Test, dem "Test der maximalen Geschwindigkeit", mussten die Probanden sehr schnelle Bewegungen (60 Versuchsdurchgänge; Durchgangsdauer 1.400 ms) zwischen zwei vertikal alternierenden Zielen ausführen. Da das Hauptinteresse dieses Experiments darin bestand, die maximal mögliche Fingergeschwindigkeit zu messen, wurde keine Präzision verlangt, obwohl eine Rückmeldung über die

Fingerposition gegeben wurde. Im dritten Test schließlich, dem "Fixationstest", mussten die Probanden jede der drei Zielpositionen (in der Reihenfolge Mitte: $x=0$ cm, $y=0$ cm; oben: $x=0$ cm, $y=+12,5$ cm und unten: $x=0$ cm, $y=-12,5$ cm) mit dem fingerkontrollierten Cursor 10 Sekunden lang fixieren.

2.5 Datenanalyse

Die Analyse wurde mit Hilfe von MATLAB-Skripten (The MathWorks Inc., MA) durchgeführt. Zunächst wurden die vertikalen und horizontalen Komponenten der Fingerpositionsdaten (mit einer Abtastrate von 1 kHz) mit einem Savitzky-Golay-Filter (Savitzky & Golay 1964) geglättet (Bin-Größe = 10 Abtastwerte; Polynomgrad = 3, Ableitung = 1). Die momentane Fingergeschwindigkeit und -beschleunigung wurden aus den Fingerpositionsdaten abgeleitet (**Abb. 4 e**). Die Erkennung einer primären Fingerbewegung (**Abb. 4 f**) basierte auf der Überschreitung eines Geschwindigkeitsschwellenwertes von 50 cm/s, der gewählt wurde. Durch die Wahl dieses Schwellenwertes gelang es korrigierende (sekundäre) Fingerbewegungen, die gelegentlich als Versuch unternommen wurden, ein Über- oder Unterschließen des Cursors relativ zur gewünschten Zielposition zu korrigieren, zu eliminieren. Das war möglich, weil sie in aller Regel geringere Geschwindigkeiten auswiesen. Wir berechneten die Bewegungsamplitude als die absolute Differenz der vertikalen Fingerposition zum Zeitpunkt des Beginns und des Abschlusses der Bewegung und die Dauer als die Zeit zwischen Beginn und Abschluss. Für die Analyse wurden nur Bewegungen mit einer Dauer von 80–300 ms innerhalb eines Amplitudenbereichs von 10–35 cm berücksichtigt. Für die statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Quantifizierung von Ataxie durch Auswertung einer nachgezeichneten Spirale

Die **Abbildung 5** zeigt Spiralenzeichnungen der 15 Kontrollpersonen und 15 Patienten einschließlich der Flächenabweichungen von der Ideallinie. Die im Anschluss gezeigte **Abbildung 6**, welche die resultierenden Flächenmaßzahlen für die beiden Gruppen vergleicht, lässt erkennen, dass sie entgegen der Erwartung in den beiden Gruppen weitestgehend überlappten und tatsächlich statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren (t-Test, $p=0.8581$). Auf der anderen Seite unterschieden sich die beiden Gruppen — wie später berichtet wird — klar auf der Grundlage der Elemente der SARA Skala (s. **Tab. 1**), die die Funktion der oberen Extremität prüfen. Wie kann es sein, dass ein sensibles, quantitatives Messinstrument versagt, die Ataxie der oberen Extremität der Patienten zu erfassen, die durch ein vglsw. grobes Skalenmaß offensichtlich nachgewiesen werden kann? Die Erklärung ist vermutlich, dass unsere Instruktion die Genauigkeit des Nachzeichnens der Spirale betont hatte, ohne hierfür zeitliche Vorgaben zu machen. Tatsächlich nahmen sich die Patienten im Mittel aber erheblich mehr Zeit für das Nachzeichnen der Spirale. Wir gehen daher davon aus, dass das langsame Nachzeichnen die Manifestation wesentlicher Abweichungen verhindert haben dürfte. Um eine ergiebigere quantitative Analyse der Fähigkeit eine Spirale oder andere Muster zu zeichnen für die Bewertung der Ataxie der oberen Extremität zu erreichen, sollte in zukünftigen Experimenten dafür Sorge getragen werden, dass die Zeichnung in einem fest vorgegebenen Zeitraum abgeschlossen werden muss. Nachdem sich der gewertete Ansatz, der diese Zeitanforderung außer Acht gelassen hatte als nicht aussagekräftig erwiesen hatte, musste entgegen der ursprünglichen Hoffnung auf die Ataxiebemessung auf der Grundlage der SARA Skala zurückgegriffen werden.

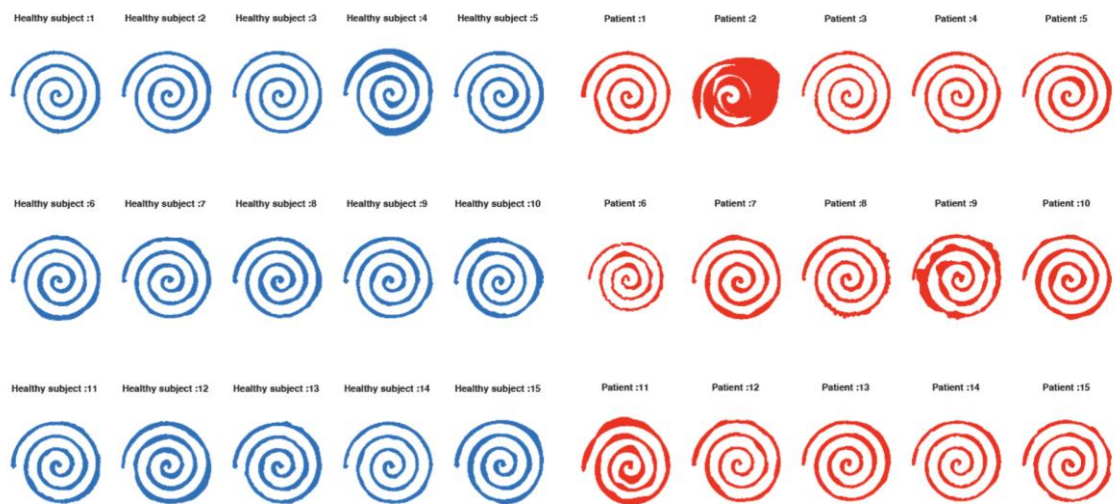


Abbildung 5

Darstellung aller in die Flächen-Auswertung eingehenden Spiralen der gesunden Versuchspersonen in blau und Patienten in rot. P02 und P15 wurden, wie erwähnt, aufgrund einer Beteiligung extrazerebellärer Strukturen mit Blick auf ihre Leistung im Hauptexperiment gesondert behandelt. Zur Quantifizierung des Unterschieds wurde die Fläche zwischen der vorgegebenen und gezeichneten Spirale bemessen. Demnach reflektiert die Anzahl der eingefärbten Pixel das Ausmaß der Abweichung von einer perfekten Nachzeichnung und könnte im Prinzip als Surrogatmarker für die Handataxie der Patienten dienen.

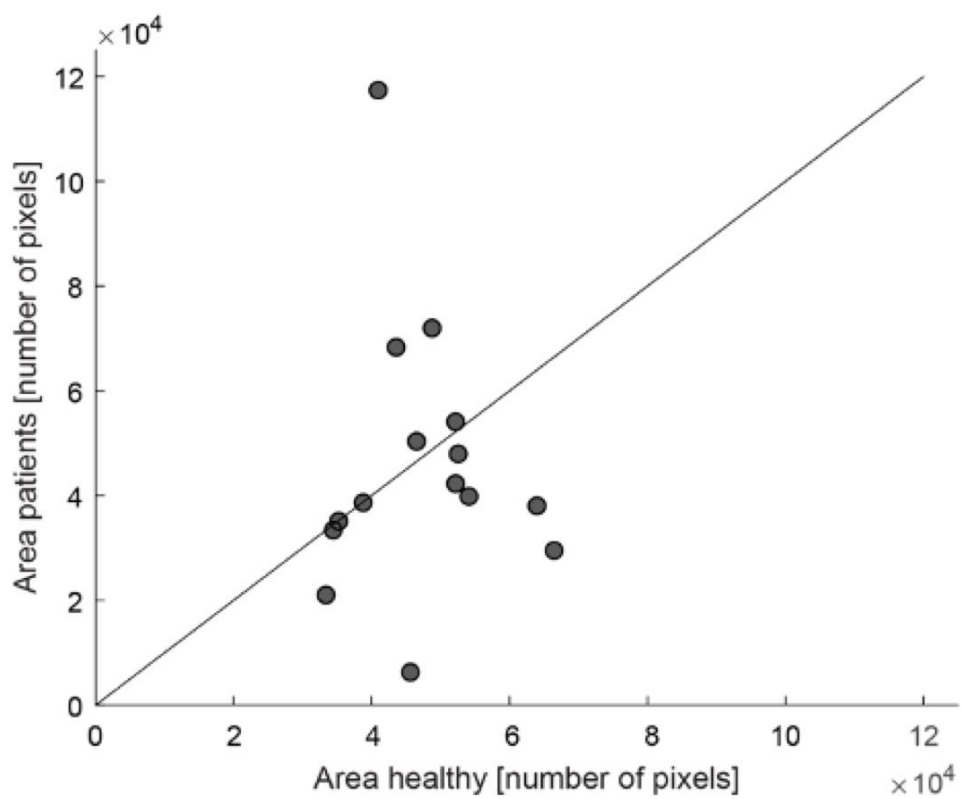
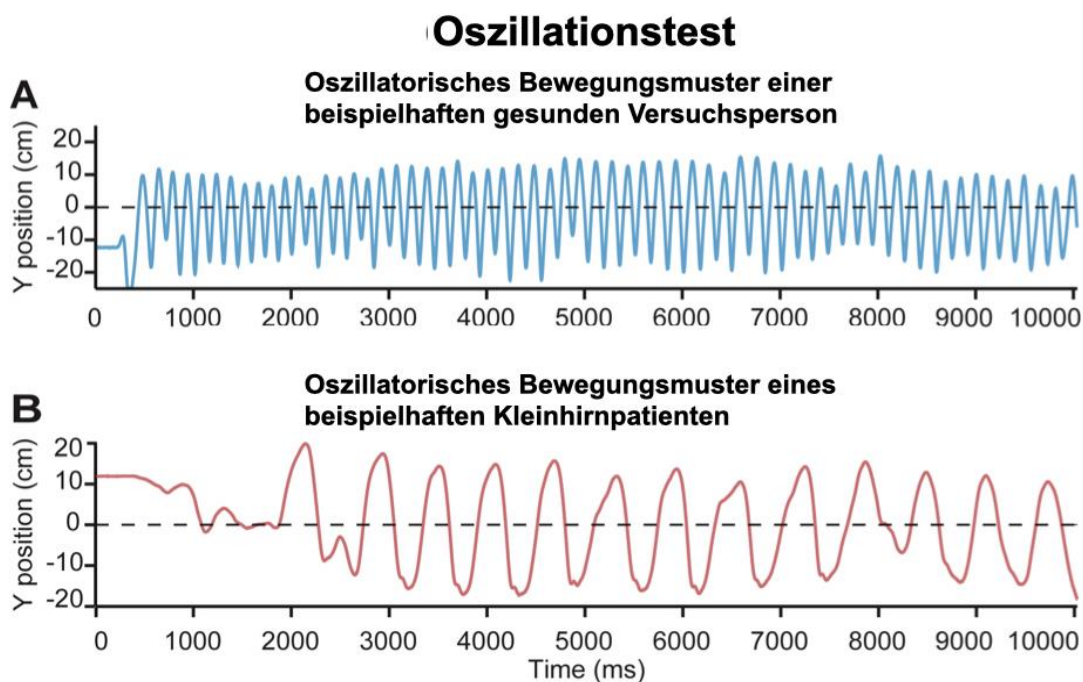


Abbildung 6

Grafik, in der die Zahl der Abweichungspixel für die Bewertung der Zeichnungsqualität einzelner Patienten als Funktion ihnen zufällig zugeordneter gesunder Kontrollpersonen dargestellt wird. Gäbe es einen konsistenten Unterschied zwischen den Gruppen, dann würden die Datenpunkte systematisch von der Winkelhalbierenden abweichen. Das Qualitätsmaß ist die Fläche (=Anzahl Pixel), die zwischen der vorgegebenen und der gezeichneten Spirale liegen.

3.2 Oszillationstest

Die Patienten waren viel langsamer als die gesunden Versuchspersonen, wenn sie versuchten, schnelle oszillatorische Bewegungen um ein stationäres Ziel in der Mitte des Bildschirms auszuführen (**Abb. 7 A, B**), eine Manifestation der "Adiadochokinesie" (Holmes 1917). Um das Defizit bei den Patienten zu quantifizieren, unterzogen wir die oszillatorischen Bewegungen der einzelnen Probanden einer schnellen Fourier-Analyse (**Abb. 7C**), bestimmten die dominierende maximale Oszillationsfrequenz und berechneten Durchschnittswerte für die beiden Gruppen. Insgesamt erzeugten die gesunden Probanden bei ihren oszillatorischen Fingerbewegungen eine mittlere dominierende Maximalfrequenz von 5,86 Hz ($\pm 0,79$ SD) im Vergleich zu 3,23 Hz ($\pm 0,95$ SD), die von den Patienten erreicht wurde (Gruppenunterschied signifikant, Wilcoxon-Rangsummentest, $z = 3,96$, $p = 7,38 \times 10^{-5}$)



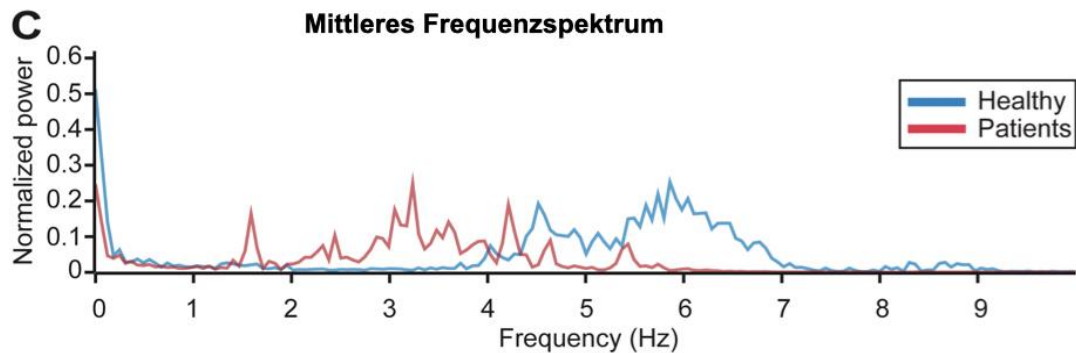


Abbildung 7

Test der maximalen Fingerszillationsfrequenz. (A, B) Positionskurve eines beispielhaften gesunden Teilnehmers (durchgezogene blaue Linie) bzw. eines Kleinhirnpatienten (durchgezogene rote Linie), der schnelle oszillatorische Bewegungen des Fingers um einen stationären roten Punkt in der Mitte des Bildschirms (schwarze gestrichelte Linie) zeigt. **(C)** Durchschnittliches Frequenzspektrum für alle gesunden Probanden (durchgezogene blaue Linie) und Kleinhirnpatienten (durchgezogene rote Linie). Die maximale Oszillationsfrequenz der Patienten ist niedriger als die der gesunden Gruppe. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

3.3 Test der maximalen Geschwindigkeit

Um die maximale Bewegungsgeschwindigkeit zu ermitteln, forderten wir die Teilnehmer in dieser Aufgabe auf, Auf- und Abwärtsbewegungen in Richtung des Ziels so schnell wie möglich auszuführen, ohne Genauigkeit einzufordern. Wie in der **Abbildung 8** zusammengefasst führten die Probanden beider Gruppen Aufwärtsbewegungen schneller als Abwärtsbewegungen aus und mit Blick auf beide Bewegungsrichtungen waren die Patienten im Mittel signifikant langsamer (stat. Details in der Abbildungslegende). Obwohl die Aufgabe keine genauen Bewegungen verlangte, wiesen beide Gruppen Trajektorien auf, die die Bewegungsendpunkte in die Nähe der Zielposition brachten, wobei allerdings die Präzision der gesunden Versuchspersonen die der Patienten übertraf (**Abb. 8, C und F**). Während bei den gesunden Teilnehmern 66,35% der Aufwärts- und 40,27% der Abwärtsbewegungen in einem Bereich von 2,5 cm über bzw. unter dem Ziel landeten, konnten die Patienten die gleichen Kriterien nur in 48,7% der Aufwärts- und in 27,95% der Abwärtsbewegungen erfüllen. Außerdem wiesen die Patienten eine größere Variabilität ihrer Bewegungsamplituden auf, sowohl bei Aufwärts- als auch bei

Abwärtsbewegungen (Aufwärtsbewegungen F-Test, $F=0,68$, $p=0,0002$;
 Abwärtsbewegungen $F=0,76$, $p=0,0064$).

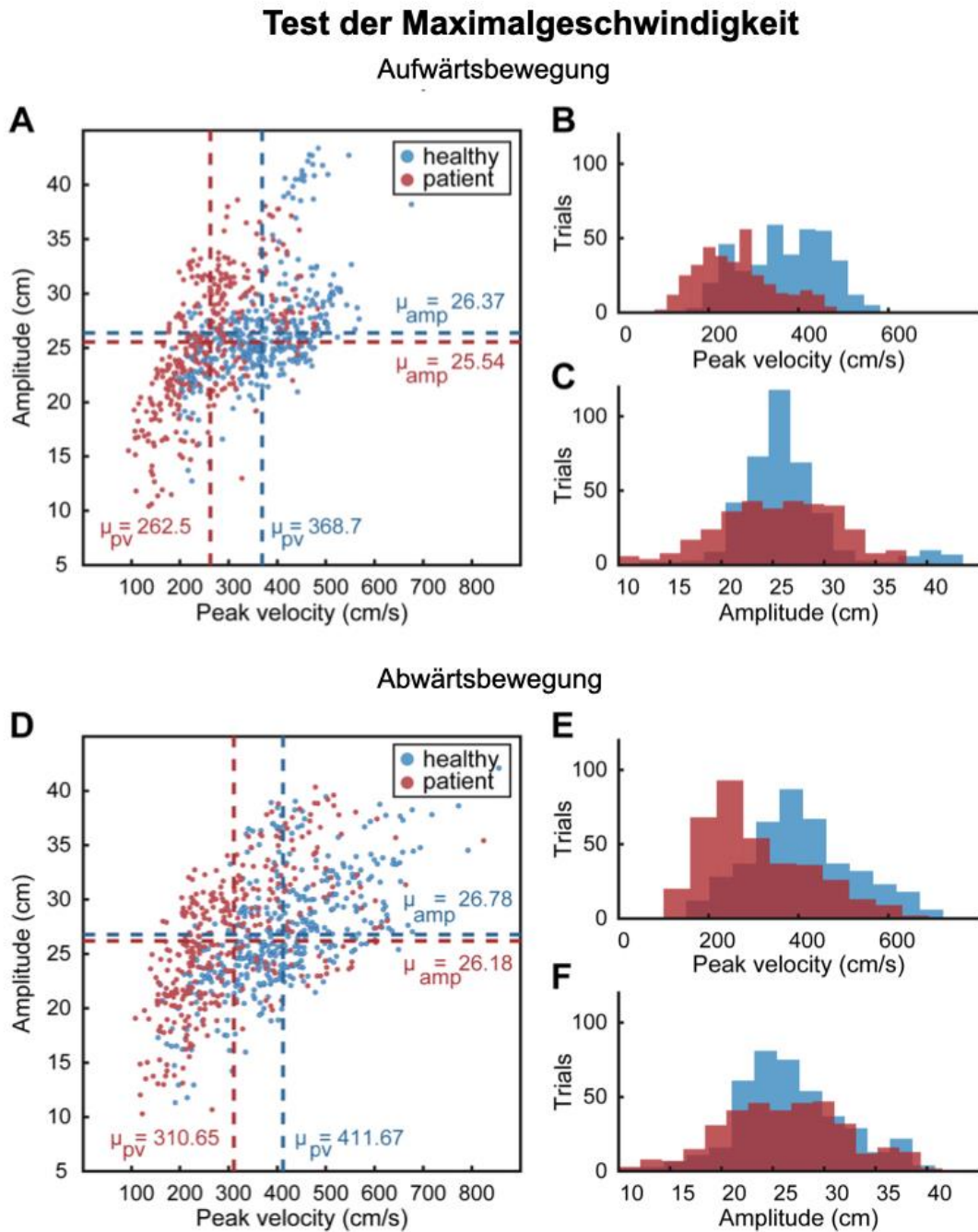


Abbildung 8

Test der maximalen Geschwindigkeit. (A, D) Streudiagramme, die die Spitzengeschwindigkeit ("Peak velocity") und Amplitude einzelner Versuche für alle Patienten (rot) und gesunden Teilnehmer (blau) für Auf- und Abwärtsbewegungen der Finger zeigen. Die Populationsmittelwerte der Amplituden sowie die Spitzengeschwindigkeiten für Auf- und

Abwärtsbewegungen sind durch gestrichelte Linien dargestellt. (**B**, **E** und **C**, **F**) Spitzengeschwindigkeit und Amplitudenverteilung zusammengefasst für alle Versuche mit gesunden Probanden (blau) und Patienten (rot) für Auf- bzw. Abwärtsbewegungen. Patienten erzeugen im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich langsamere Bewegungen (Wilcoxon-Rangsummentest, aufwärts: $z=13,65$, $p=2,11 \times 10^{-42}$; abwärts: $z=11,11$, $p=1,16 \times 10^{-28}$). Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

3.4 Fixationstest

Um die Bewegungsgenauigkeit zu testen, mussten die Teilnehmer die virtuelle Position ihrer Fingerspitze („Cursor“) auf dem Ziel halten. Das Ziel wurde an drei möglichen Zielpositionen präsentiert, beginnend mit der Mitte $(x, y) = (0,0)$, dann oben: $(x, y) = (0, 12.5)$ und dann unten $(x, y) = (0, -12.5)$. Die Zeit, die neue Zielposition einzunehmen war nicht begrenzt. Wir beobachteten, dass sowohl Kleinhirnpatienten als auch gesunde Teilnehmer eine konsistente Tendenz zeigten, das obere Ziel zu unterschreiten (**Abbildung 9**), was bei den mittleren und unteren Zielen nicht der Fall war. Unabhängig hiervon waren die Patienten insgesamt weniger genau und zeigten eine signifikant größere Fixationsvariabilität um den Zielpunkt als die gesunden Versuchspersonen, Ausdruck der Dysmetrie der Patienten (F-Test, oben: $F=0,03$, $p=0$; Mitte: $F=0,13$, $p=0$; unten: $F=0,05$, $p=0$).

Fixationstest

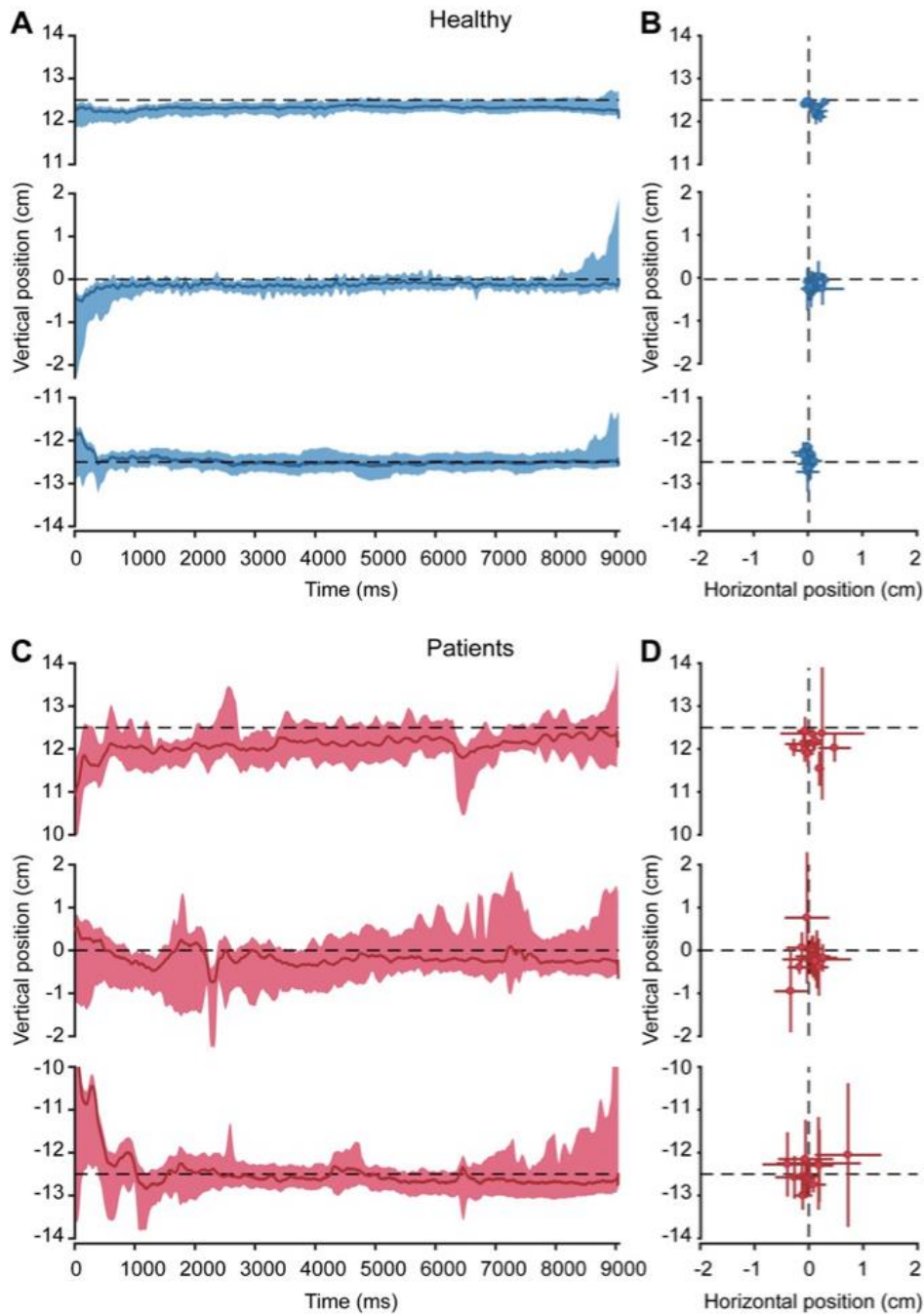


Abbildung 9

Fixationstest. (A, C) Gemittelte vertikale Finger-Position aller Kontrollpersonen (blaue Linie) und Patienten (rote Linie), jeweils für die 3 verschiedenen Zielpositionen (gepunktete schwarze Linie). Der farblich eingefärbte Bereich beschreibt eine Standardabweichung um die Mittelwerttrajektorie (B, D). Mittlere horizontale und vertikale Finger-Position einzelner Kontrollpersonen (kleine blaue Punkte) und Patienten (kleine rote Punkte), berechnet über 9 Sekunden. Die Standardabweichung wird durch die ausstrahlenden Linien dargestellt. Patienten zeigen hier im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine deutliche größere Streuung der Positionen. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

3.5 Beeinträchtigt Verhältnis von Bewegungsgeschwindigkeit und -dauer bei Kleinhirnpatienten

Die Idee hinter der "Hauptaufgabe" war es, die Beziehung zwischen Bewegungsgeschwindigkeit und -dauer auf der Basis einzelner Durchgänge zu untersuchen. Da die Spitzengeschwindigkeit einer Bewegung ein sehr empfindlicher Marker für Schwankungen der Geschwindigkeit von Versuch zu Versuch ist, konzentrierten wir unsere Analyse hauptsächlich auf die Spitzengeschwindigkeit von Fingerbewegungen. Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, baten wir alle Teilnehmer, lange Serien schneller und präziser Wechselbewegungen des Zeigefingers ihrer bevorzugten Hand auszuführen, um den Cursor so nach oben und unten zu bewegen, dass die gewünschten Zielpositionen auf dem Monitor erreicht wurden. Wir beobachteten, dass die Bewegungsbahnen des Zeigefingers einzelner gesunder Probanden (**Abbildung 10, a**) eine viel geringere Variabilität aufwiesen als die von einzelnen Kleinhirnpatienten (**Abbildung 10, b**). Wir beobachteten ferner, dass einzelne gesunde Probanden in der Lage waren, Veränderungen in der Bewegungsgeschwindigkeit zu kompensieren (**Abbildung 10, c**), indem sie eine Feinanpassung der Bewegungsdauer vornahmen; Bewegungen mit geringerer Geschwindigkeit wurden von einer längeren Bewegungsdauer begleitet und umgekehrt. Eine solche klare kompensatorische Anpassung der Bewegungsdauer als Reaktion auf Veränderungen der Spitzengeschwindigkeit der Fingerbewegungen war bei Kleinhirnpatienten nicht zu beobachten (**Abbildung 10, e**). Der Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer, den die in den **Abbildungen 10 a und b** gezeigten Bewegungstrajektorien nahelegen, wird durch die signifikante negative Steigung (m) der Regressionslinien deutlich, die an die Diagramme der Spitzengeschwindigkeit als Funktion der Bewegungsdauer für die beiden beispielhaften Probanden angepasst wurden (**Abb. 10 d** (gesunde Versuchsperson) und **f** (Patient)). Die Annahme einer gestörten Beziehung zwischen Geschwindigkeit und Dauer bei dem Patienten wird durch zwei Tatsachen gestützt, die in **Abb.10 f** ausgewiesen werden. Erstens war die Qualität der linearen Anpassung bei dem Patienten schlechter, was durch signifikant kleinere Determinationskoeffizienten

(R^2) angezeigt wird (Kontrollperson: $R^2_{\text{Aufwärts}} = 0,46$, $R^2_{\text{Abwärts}} = 0,71$; Patient: $R^2_{\text{Aufwärts}} = 0,002$, $R^2_{\text{Abwärts}} = 0,11$). Zweitens war die Steigung der Regressionslinie des Patienten sowohl für Aufwärts- als auch für Abwärtsbewegungen des Fingers signifikant geringer (**Abb. 10 d**, Kontrollperson: $m_{\text{Aufwärts}} = -2,44$; $m_{\text{Abwärts}} = -4,32$; **Abb. 10 f**, Patient: $m_{\text{Aufwärts}} = -0,03$; $m_{\text{Abwärts}} = -0,54$), was darauf hindeutet, dass beim Gesunden ein viel kleinerer Teil des Endpunktfehlers kompensiert wurde, der aus Geschwindigkeitsänderungen resultieren würde. Folglich waren die Fingerbewegungstrajektorien des Patienten durch eine größere mittlere absolute Abweichung des Fingerendpunkts vom Ziel und eine insgesamt signifikant größere Variabilität der Bewegungsendpunkte gekennzeichnet (**Abb. 10 h**). Der Patient bot nicht nur eine deutlich lockerere Beziehung zwischen Geschwindigkeit und Dauer als der gesunde Proband, sondern auch deutlich geringere maximale Bewegungsgeschwindigkeiten (**Abb. 10 c, d**). Unabhängig von den deutlichen Leistungsunterschieden zwischen dem Patienten und der Kontrollperson zeigten beide jedoch schnellere Abwärts- als Aufwärtsbewegungen (**Abb. 10 d und f**; **Abb. 8 a und b**). Die Merkmale, die den Beispielpatienten und die Kontrollperson unterschieden, differenzierten auch die beiden Gruppen. Gesunde Versuchspersonen (**Abb. 11 a und b**) hatten signifikant negativere (steilere) Werte von m (Kontrollpersonen: mittleres $m_{\text{Aufwärts}} = -1,89$, mittleres $m_{\text{Abwärts}} = -2,53$; Patienten: mittleres $m_{\text{Aufwärts}} = -0,68$, mittleres $m_{\text{Abwärts}} = -0,73$; Wilcoxon-Rangsummentest, Aufwärtsbewegungen: $z = -4,24$, $p = 2,26 \times 10^{-5}$, Abwärtsbewegungen: $z = -3,92$, $p = 9,02 \times 10^{-5}$) sowie signifikant größere Bestimmungskoeffizienten (Kontrollpersonen: mittleres $R^2_{\text{Aufwärts}} = 0,5$, mittleres $R^2_{\text{Abwärts}} = 0,52$; Patienten: mittleres $R^2_{\text{Aufwärts}} = 0,22$, mittleres $R^2_{\text{Abwärts}} = 0,13$; Wilcoxon-Rangsummentest, Aufwärtsbewegungen: $z = 3,41$, $p = 6,52 \times 10^{-4}$; Abwärtsbewegungen: $z = 4,01$, $p = 6,13 \times 10^{-5}$).

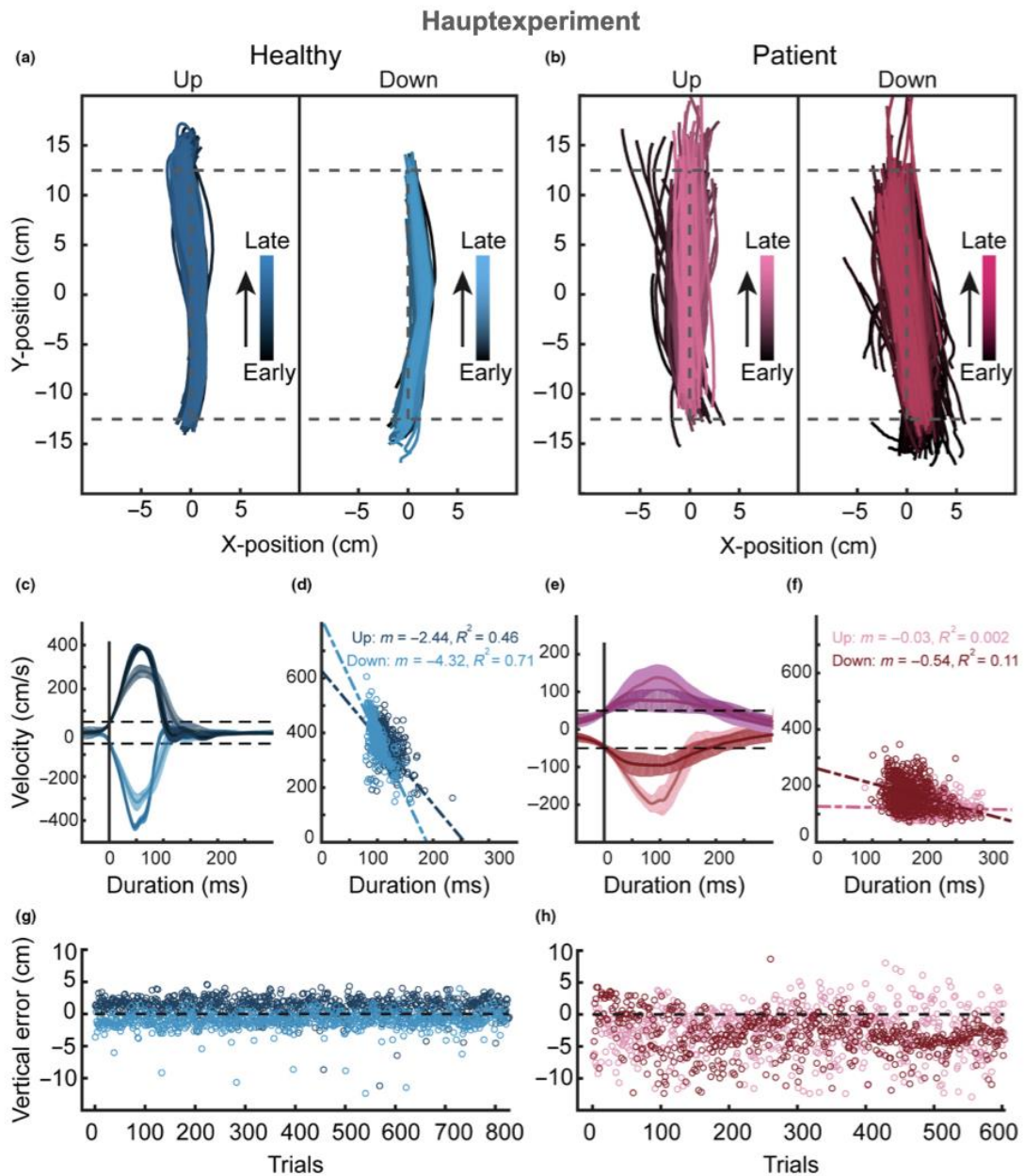


Abbildung 10

Endpunktpräzision, Bewegungsgeschwindigkeit und Bewegungsdauer bei Beispielpersonen. **(a, b)** Bewegungstrajektorien eines gesunden Probanden bzw. eines Kleinhirnpatienten. **(c, e)** Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (*SEM*) der Geschwindigkeitskurve für Auf- und Abwärtsbewegungen der Finger mit höherer und niedrigerer Spitzengeschwindigkeit (jeweils 100 Versuchsdurchgänge). **(d, f)** Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer bei gesunden Probanden und Patienten, dargestellt durch die gestrichelten Regressionslinien, die an die Spitzengeschwindigkeit und die Dauer aller Auf- und Abwärtsversuche angepasst sind. Steigungen der Regression: Kontrollpersonen: $m_{\text{Aufwärts}} = -2,44$; $m_{\text{Abwärts}} = -4,32$; Patienten: $m_{\text{Aufwärts}} = -0,03$; $m_{\text{Abwärts}} = -0,54$. **(g, h)** Endpunktfehler bei den Auf- und Abwärtsbewegungen der gesunden Versuchsperson und des Kleinhirnpatienten. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

Da die Verteilung der Spitzengeschwindigkeiten der Fingerbewegungen (**Abbildung 11 c**, Versuchsdurchgänge in Auf- und Abwärtsrichtung zusammengefasst) der Kleinhirnpatienten im Vergleich zu der der gesunden Teilnehmer verschoben war (im Durchschnitt 38,12 % niedriger bei den Patienten, Wilcoxon-Rangsummentest: $z = 130,62$, $p = 0$), könnte man argumentieren, dass die schwache Beziehung zwischen Bewegungsdauer und Spitzengeschwindigkeit, die in der Patientengruppe beobachtet wurde, eher ein Artefakt ihrer Fingerbewegungen mit geringerer Geschwindigkeit als ein echter Gruppenunterschied sein könnte. Um diesem Einwand zu begegnen, beschränkten wir die Regressionsanalyse auf einen festen Bereich von Spitzengeschwindigkeiten (180–250 cm/s), der die Geschwindigkeitsverteilungen beider Gruppen abdeckte und zogen nach dem Zufallsprinzip die gleiche Anzahl von Versuchsdurchgängen für beide Gruppen, um die Geschwindigkeits-Dauer-Regressionen zu berechnen. Selbst innerhalb dieses kleinen Bereichs angepasster Geschwindigkeiten waren die Steigungen der Regressionslinien für gesunde Teilnehmer ($m_{\text{Kontrollpersonen}} = -0,44$, $p = 9,53 \times 10^{-234}$) höher und die entsprechenden Bestimmtheitsmaße (R^2 Kontrollpersonen = 0,16) größer als bei den Kleinhirnpatienten ($m_{\text{Patienten}} = -0,19$, $p = 2,13 \times 10^{-79}$, R^2 Patienten = 0,06, **Abb. 11 d**). Obwohl die Spitzengeschwindigkeiten der Patienten im Durchschnitt langsamer waren, unterschieden sich die Maße der Geschwindigkeitsvariabilität zwischen den Gruppen nicht (SD, mittlere SD-Kontrollpersonen = 60,1, mittlere SD-Patienten = 54,48, Wilcoxon-Rangsummentest, $z = -0,88$, $p = 0,38$). Ein genauerer Blick auf die Diagramme der Spitzengeschwindigkeit als Funktion der Dauer (**Abb. 11 d**) zeigt jedoch, dass die Patienten eine größere Variabilität in ihren Bewegungsdauern aufwiesen (mittlere SD-Kontrollpersonen = 18,84, mittlere SD-Patienten = 31,74, Wilcoxon-Rangsummentest, $z = 4,33$, $p = 1,49 \times 10^{-5}$), was letztlich für die schlechte Beziehung zwischen Bewegungsdauer und Spitzengeschwindigkeit verantwortlich ist.

Steigungskoeffizienten der Regressionen aller Versuchspersonen

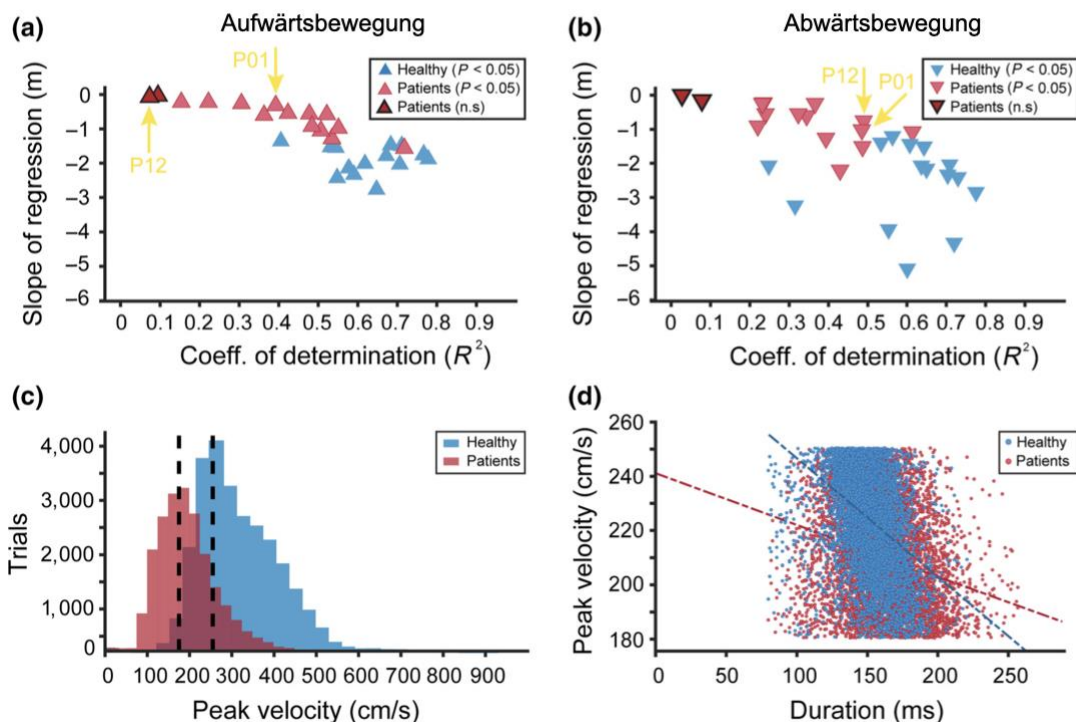
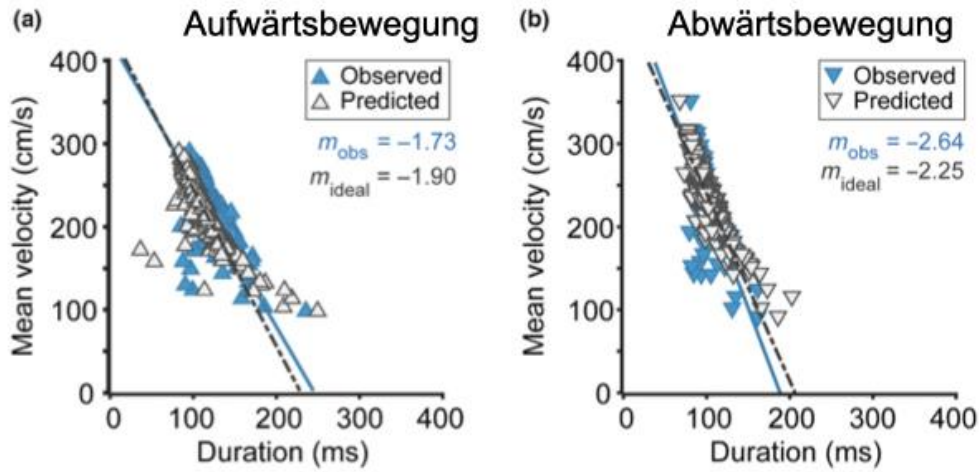


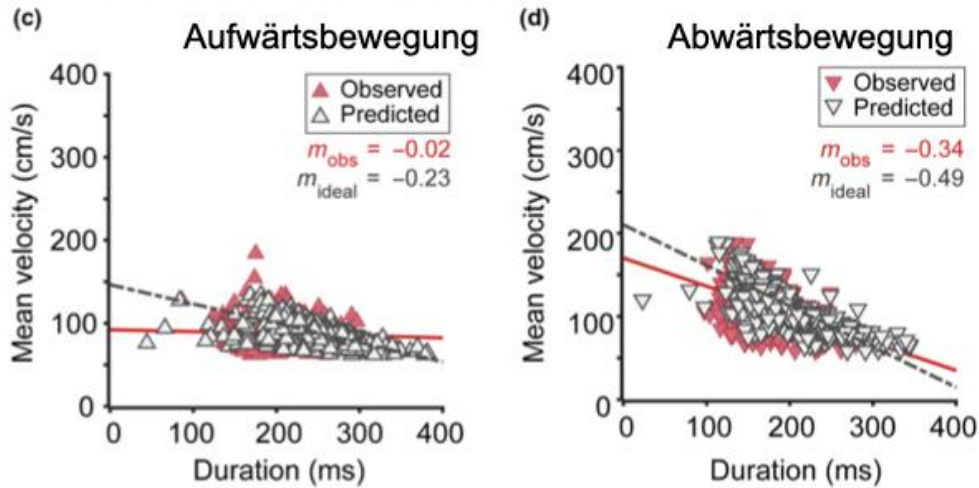
Abbildung 11

Analyse der Beziehung zwischen Bewegungsgeschwindigkeit und Bewegungsdauer. **(a, b)** Regressionssteigungen (m) der Bewegungsgeschwindigkeit als Funktion der Bewegungsdauer für einzelne Probanden als Funktion des zugehörigen Determinationskoeffizienten (R^2) für Auf- und Abwärtsbewegungen der Finger. Gesunde Probanden: ausgefüllte blaue Dreiecke; Kleinhirnpatienten: ausgefüllte rote Dreiecke. Gelbe Pfeile kennzeichnen die Patienten (P01 und P12) mit zusätzlichen nicht-zerebellären Schäden (nicht in die statistische Analyse einbezogen). **(c)** Verteilung der Spitzengeschwindigkeit für alle Bewegungen (Aufwärts- und Abwärtsbewegungen kombiniert), gesunde Probanden und Kleinhirnpatienten jeweils gebündelt. Eine gleiche Anzahl von Stichproben wurde nach dem Zufallsprinzip aus einem angepassten Bereich von Spitzengeschwindigkeiten (180-250 cm/s, gepunktete schwarze Linien) gezogen, um die Regression der Spitzengeschwindigkeit als Funktion der in Feld D dargestellten Bewegungsdauer zu berechnen. **(d)** Steigungen der Regression für Spitzengeschwindigkeiten im angepassten Bereich bei gesunden Probanden ($m = -0,44$, $p = 9,53 \times 10^{-234}$, $R^2 = 0,16$) und Patienten ($m = -0,19$, $p = 2,13 \times 10^{-79}$, $R^2 = 0,06$). Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

Kompensation der Bewegungsdauer in einer beispielhaften gesunden Versuchsperson



Kompensation der Bewegungsdauer in einem beispielhaften Patienten



Ausmaß der Kompensation bei allen Versuchspersonen

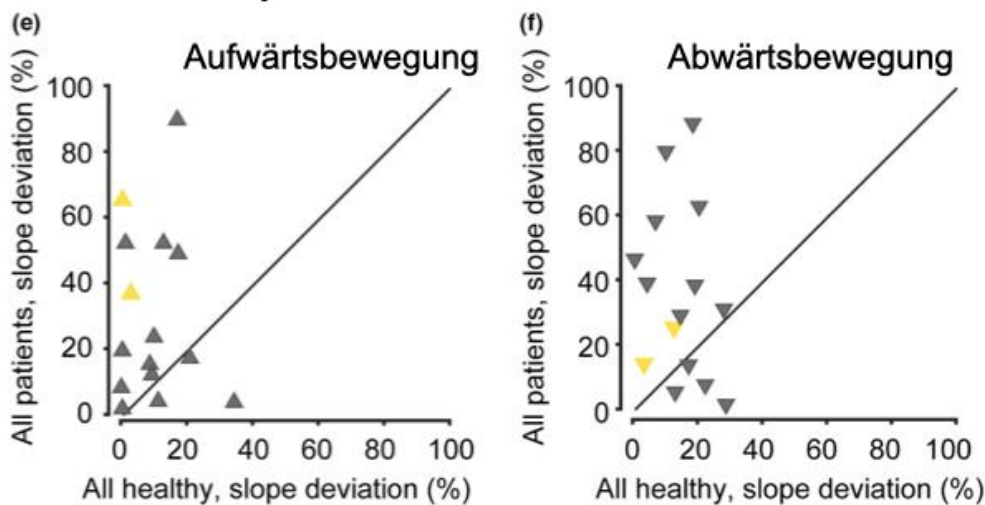


Abbildung 12

Analyse der Dauerkompensation von Geschwindigkeitsschwankungen. (a-d) Diagramme der mittleren Geschwindigkeiten als Funktion der beobachteten ("observed") Dauern bzw. der idealen ("predicted") Dauern (Erklärung im Haupttext) für die beiden Beispielpersonen (a, b gesunder Proband; c, d Patient) für Auf- und Abwärtsbewegungen. Die Streudiagramme und die daraus resultierenden Regressionen für die beobachteten Dauern sind farblich (rot für Patienten, blau für Gesunde) von denen für die idealen Dauern (hellgrau) unterschieden. (e, f) Diagramme der Steigungsabweichungskoeffizienten von Patienten als Funktion der Koeffizienten gesunder Kontrollpersonen. Man beachte, dass Patienten signifikant größere Steigungsabweichungen aufweisen als gesunde Probanden (gesunde Probanden: mittlere Steigungsabweichung Aufwärts = 9,9%, mittlere Steigungsabweichung Abwärts = 14,75%, Patienten: mittlere Steigungsabweichung Aufwärts = 26,73%, mittlere Steigungsabweichung Abwärts = 38,47%; Wilcoxon-Rangsummentest, Aufwärtsbewegungen: $z = -2,03$, $p = 0,04$; Abwärtsbewegungen: $z = -2,40$, $p = 0,01$). Gelbe Dreiecke kennzeichnen die Patienten (P01 und P12) mit zusätzlichen nicht-zerebellären Schäden (nicht in die statistische Analyse einbezogen). Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

Als nächstes versuchten wir, die Fähigkeit des Abgleichmechanismus zwischen Geschwindigkeit und Dauer zu bewerten, die Endpunktgenauigkeit von Versuch zu Versuch sicherzustellen. Ein perfekter Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer würde den Endpunktfehler trotz Schwankungen in der Bewegungsgeschwindigkeit auf Null halten, wenn eine angemessene Bewegungsdauer eingesetzt wird. Wir schätzten diese ideale Bewegungsdauer (D_{ideal}) in einzelnen Versuchen anhand der folgenden Beziehung,

$$D_{ideal} = A_{ohne Fehler} / V \quad (1)$$

wobei "V" die mittlere Geschwindigkeit der Fingerbewegungen und "A_{ohne Fehler}" der Abstand zwischen dem Ziel und der vertikalen Fingerposition zu Beginn der Bewegung ist, d. h. die erforderliche Amplitude für eine fehlerfreie Ausführung. Zur Schätzung von D_{ideal} wurde die mittlere Geschwindigkeit der einzelnen Versuche verwendet und nicht die Spitzengeschwindigkeit, da diese ein genaueres Maß für die Auswirkungen von Schwankungen der momentanen Geschwindigkeit auf die resultierende Bewegungsamplitude liefert als die Spitzengeschwindigkeit. Anschließend regressierten wir die mittlere Fingergeschwindigkeit als Funktion von D_{ideal} , um die ideale Steigung (m_{ideal}) der Geschwindigkeits-Dauer-Beziehung zu berechnen und verglichen dann die Steigung (m_{ideal}) der Regressionslinie mit der Steigung ($m_{beobachtet}$) der Regression der mittleren Geschwindigkeit als Funktion der beobachteten Bewegungsdauer. Zu diesem Zweck berechneten wir einen Steigungs-

abweichungskoeffizienten $m_{\text{Abweichung}}$, der ausdrückt, wie stark die beobachtete Steigung von der vorhergesagten abweicht, wobei letztere eine optimale Kompensation von Geschwindigkeitsschwankungen gewährleistet, gemäß

$$m_{\text{Abweichung}} = (m_{\text{ideal}} - m_{\text{beobachtet}}) / m_{\text{ideal}} \times 100 \quad (2)$$

Der Abweichungskoeffizient war bei der exemplarischen gesunden Person (**Abb. 11 a,b**) deutlich kleiner ($m_{\text{Abweichung Aufwärts}} = 9\%$, $m_{\text{Abweichung Abwärts}} = 17\%$) als bei der exemplarischen Patientin (**Abb. 11 c,d**, $m_{\text{Abweichung Aufwärts}} = 91\%$, $m_{\text{Abweichung Abwärts}} = 31\%$). Im Allgemeinen wiesen gesunde Probanden signifikant geringere Steigungsabweichungen auf als Patienten (gesunde Probanden: mittlere $m_{\text{Abweichung Aufwärts}} = 9,9\%$, mittlere $m_{\text{Abweichung Abwärts}} = 14,75\%$, Patienten: mittlere $m_{\text{Abweichung Aufwärts}} = 26,73\%$, mittlere $m_{\text{Abweichung Abwärts}} = 38,47\%$; Wilcoxon-Rangsummentest, Bewegungen nach oben: $z = -2.03$, $p = 0,04$; Abwärtsbewegungen: $z = 2,40$, $p = 0,01$) und die Patienten zeigten eine deutliche Unfähigkeit, Schwankungen in der Bewegungsgeschwindigkeit zu kompensieren, was mit größeren Steigungsabweichungen einherging, die dem Verlust der Bewegungspräzision bei den Patienten zugrunde liegen (**Abb. 11 e, f**).

3.6 Nachlassen der Spitzengeschwindigkeit bei Kleinhirnpatienten

Trotz der langen und anstrengenden Sitzung war es recht überraschend zu sehen, dass keiner der gesunden Teilnehmer eine "Ermüdung" oder einen Verlust ihrer Bewegungsstärke bei der Hauptaufgabe zeigte, dies im Sinne einer allmählichen, stetigen Abnahme der Spitzengeschwindigkeit der Fingerbewegungen im Laufe der Zeit. Diese Schlussfolgerung wird durch den Vergleich der mittleren Spitzengeschwindigkeit, der Dauer und Amplitude der Fingerbewegungen (auf- und abwärts gerichtete Bewegungen jeweils gebündelt), gemittelt über alle gesunden Teilnehmer (**Abbildung 13 a, b, c, links**) im Verlaufe der Versuche dokumentiert. Hierzu wurden die entsprechenden Parameter für eine frühe Versuchsphase (erste 120 Versuchsdurchgänge), eine spätere (120 Versuchsdurchgänge vor dem

Zeitalarm, bei dem ein Ton und eine Farbänderung des Leistungsbalkens anzeigen, dass 90% des Experiments abgeschlossen sind) und eine letzte Phase (120 Versuchsdurchgänge nach dem Zeitalarm) des Hauptexperiments verglichen. Dieser Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Phasen (einfaktorielle ANOVA für wiederholte Messungen, $F = 0,09$, $p = 0,91$). Andererseits zeigte sich bei Kleinhirnpatienten ein konsistenter Abfall (**Abb. 13 a, rechts**) der Spitzengeschwindigkeit zwischen der frühen und der späten Phase (einseitige ANOVA für wiederholte Messungen, $F = 9,49$, $p = 9,19 \times 10^{-4}$; Frühe vs. Späte Phase, t-Test: $t = 3,05$, $p = 0,01$). Selbst das Alarmsignal, das 90% der Aufgabe anzeigte, schien die Spitzengeschwindigkeiten nicht zu erhöhen (späte vs. letzte Phase, t-Test: $t = 1,31$, $p = 0,22$). Da die Schwierigkeit der Aufgabe nicht an die Patientengruppe angepasst wurde, könnte ein möglicher Faktor, der für diesen Verlust an Bewegungsgeschwindigkeit bei den Patienten verantwortlich sein könnte, ein Nachlassen der Motivation im Verlauf der Aufgabe sein. Wir erfassten die Qualität der Aufgabenausführung, indem wir die Anzahl der erfolgreichen Versuche (S , "score") und das momentane Verhältnis (ΔS s. **Abb. 13 d**) der erfolgreichen Versuche im Verhältnis zu den ausgeführten Versuchen als Indikator für die Motivation bemaßen. Beide Gruppen zeigten einen Anstieg der Anzahl erfolgreicher Versuche (**Abb. 13 d**) von der frühen Phase (nach den ersten 120 Versuchen: $S_{\text{Kontrollpersonen}} = 107$, $S_{\text{Patienten}} = 70,54$) bis zum Ende der letzten Phase (120 Versuche nach dem Alarm: $S_{\text{Kontrollpersonen}} = 1.444,3$, $S_{\text{Patienten}} = 566,54$). Wie aus diesen Zahlen hervorgeht, war die Akkumulation bei den Patienten jedoch im allgemeinen langsamer. Darüber hinaus fand sie nur bei den gesunden Kontrollpersonen mit einer konstanten Rate statt. Bei Kleinhirnpatienten nahm jedoch die Qualität der Aufgabenausführung (ΔS) im Laufe des Experiments allmählich ab, parallel zur Abnahme der Spitzengeschwindigkeit. Diese Abnahme der Spitzengeschwindigkeit der Fingerbewegungen über die Versuche wurde in der Patientengruppe nicht durch eine entsprechende Zunahme der Dauer kompensiert (**Abb. 13 b, rechts**, einseitige ANOVA für wiederholte Messungen, $F = 1,99$, $p = 0,16$; frühe vs. späte Phase, t-Test, $t = -1,76$, $p = 0,1$), was dazu führte, dass die

Bewegungsamplituden allmählich mehr und mehr hinter der gewünschten Zielposition zurückblieben (**Abb.13 c**, rechts; einseitige ANOVA für wiederholte Messungen, $F = 7,25$, $p = 0,003$; frühe vs. späte Phase, t-Test, $t = 2,63$, $p = 0,02$). Mit anderen Worten, die Patienten präsentierten eine im Verlaufe des Versuches zunehmende Hypometrie.

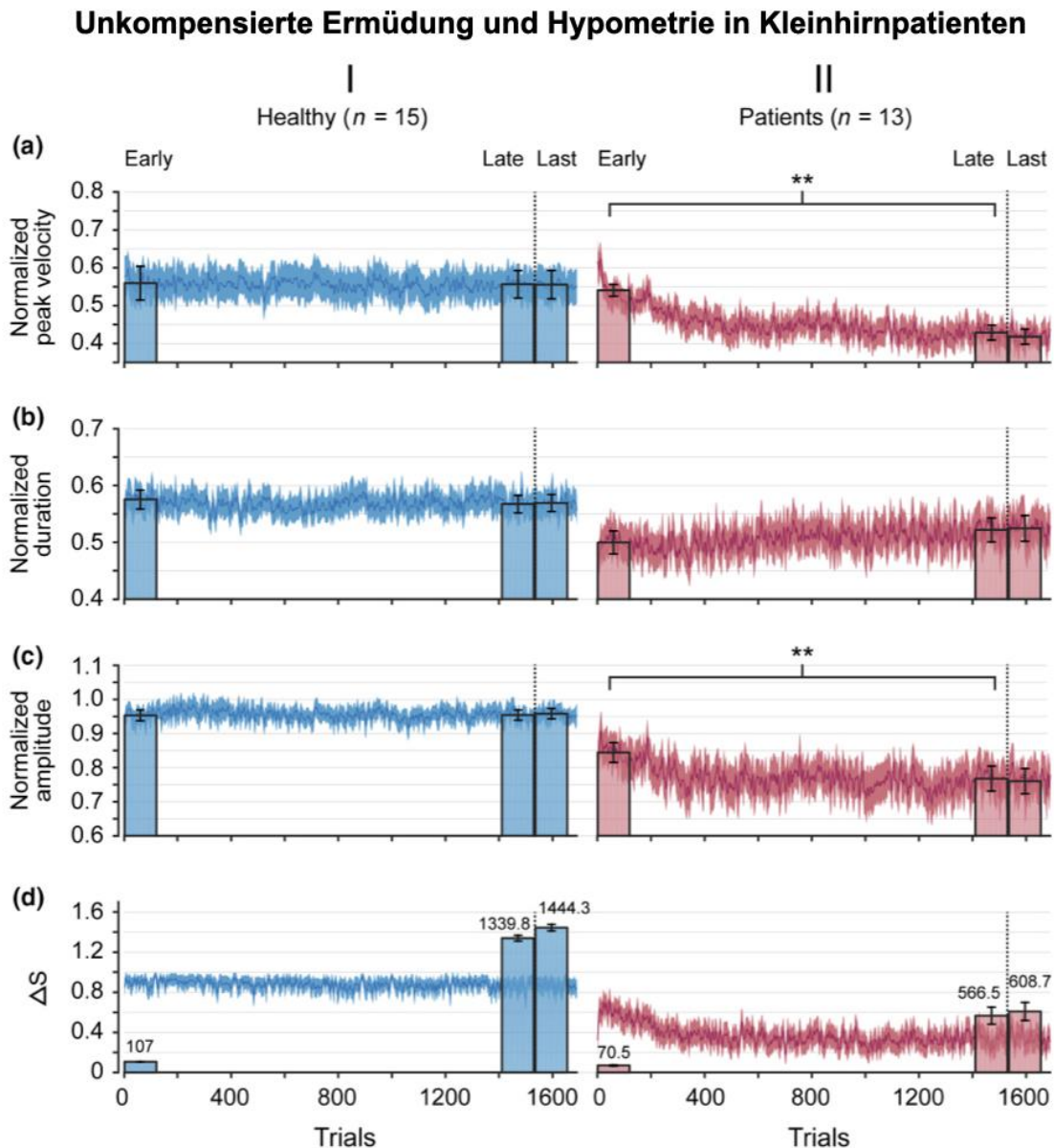


Abbildung 13

Bewegungsgeschwindigkeit, Amplitude, Dauer und Aufgabenleistung (ΔS) (in Abhängigkeit von der Versuchszahl. (**al, bl, cl, all, bli, cli**) Die Diagramme zeigen den Mittelwert sowie den Standardfehler des Mittelwertes (\pm SEM) der normalisierten Spitzengeschwindigkeit, Dauer und Amplitude der Fingerbewegungen (auf- und abwärts kombiniert) aller gesunden Teilnehmer (blaue Spuren) bzw. Patienten (rote Spuren) während der Hauptaufgabe. Die Balken stellen

den Mittelwert (\pm SEM) des jeweiligen kinematischen Parameters der Versuche während der frühen =“Early“ (erste 120 Versuchsdurchgänge), der späten =“Late“ (120 Versuchsdurchgänge vor dem Alarmsignal, wie durch die gestrichelte schwarze Linie angezeigt) und letzten =“Last“ Phase (120 Versuche nach dem Alarm) der Hauptaufgabe dar. (dI, dII) Der absolute Mittelwert aller gesunden Teilnehmer (blaue Balken) bzw. der Kleinhirnpatienten (rote Balken) am Ende der frühen, späten und letzten Phase der Hauptaufgabe. Das durchschnittliche (\pm SEM) momentane Verhältnis (Δ S) der erfolgreichen Versuche im Verhältnis zu den ausgeführten Versuchen aller gesunden Teilnehmer und Kleinhirnpatienten ist in den blauen bzw. roten Kurven dargestellt. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

3.7 Kontrollexperiment zur Prüfung der Rolle visuellen Feedbacks

Die zuvor berichteten Befunde deuten darauf hin, dass die Fingerbewegungen gesunder Kontrollpersonen und Patienten Geschwindigkeitsschwankungen unterworfen sind. Darüber hinaus weisen sie darauf hin, dass ein gesundes Kleinhirn erforderlich ist, um sicherzustellen, dass die Schwankungen nicht in Endpunktfehler umgesetzt werden. Dies wird durch eine angemessene Anpassung der Bewegungsdauer erreicht. Hängt diese Anpassung von der visuellen Rückmeldung über die laufende Fingerbewegung ab? Dies schien höchst unwahrscheinlich, da die Gesamtdauer der Bewegung in der Regel weniger als 170 ms betrug (Mittelwert + SD: 172,9), die minimale Latenzzeit der visuellen Rückmeldung kaum 100 ms unterschreiten sollte und mindestens einige 10 ms erforderlich wären, um die anfängliche Fingergeschwindigkeit zu erfassen und auf dieser Grundlage den Landepunkt vorherzusagen. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein visueller Informationen sollte sich also eher auf die Endphase der Bewegung auswirken und damit die Gesamtrajektorie modulieren. Um herauszufinden, ob die visuelle Rückmeldung die Endphase der Bewegung moduliert, testeten wir eine neue Gruppe von 10 naiven, gesunden Rechtshändern in einer Variante des Hauptexperiments, in der wir nicht nur die Verfügbarkeit der visuellen Rückmeldung, sondern auch die Verfügbarkeit einer Leistungs-Rückmeldung kontrollierten.

Geschwindigkeitsprofile der Zeigebewegungen im Kontrollexperiment

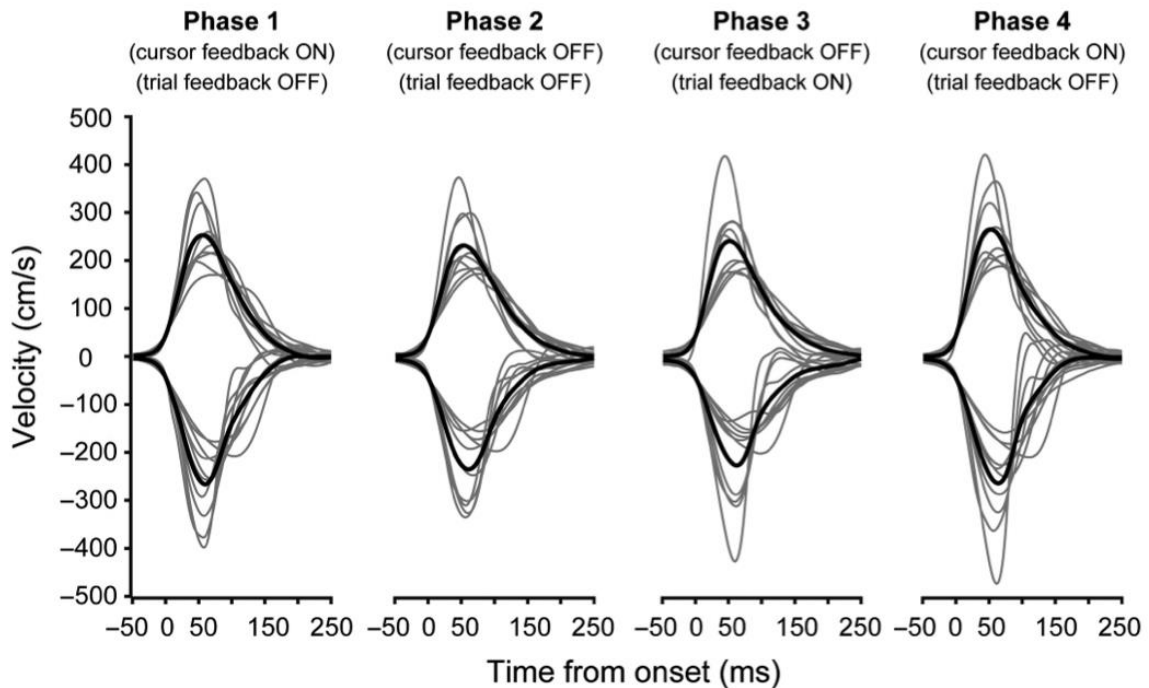


Abbildung 14

Die Rolle des Cursor-Feedbacks: Mittelwert (schwarze Linie) der mittleren Geschwindigkeitsprofile der Auf- und Abwärtsbewegungen der gesunden Kontrollpersonen (durchgezogene graue Linien) während der vier Phasen der Kontrollaufgabe. Es gab keinen Einfluss des Cursor-Feedbacks auf die Form der Bewegungsgeschwindigkeitsprofile. Aus: Markanday, Messner, Thier 2018, modifiziert mit Genehmigung der Autoren.

Abbildung 14 zeigt die mittleren Geschwindigkeitsprofile der Versuchspersonen für Aufwärts- und Abwärtsbewegungen. Hätte es einen Einfluss visueller Informationen über die virtuelle Fingerposition oder einer Leistungsrückmeldung auf die Bewegungstrajektorien gegeben, hätte man beim Vergleich der Bewegungen in der ersten Phase mit denen in der zweiten oder dritten Phase der Bewegung Veränderungen der typischerweise glatten und kontinuierlichen, fast glockenförmigen Geschwindigkeitsprofile der Bewegungen erwarten müssen. Um solche Veränderungen zu identifizieren wurde das mittlere Geschwindigkeitsprofil individueller Versuchsteilnehmer mit einer modifizierten Gamma-Verteilung (Van Opstal & Van Gisbergen 1987) angepasst, um phasenabhängige Veränderungen in den Eigenschaften der Anpassung zu erkennen.

Die Gamma-Verteilung ist gegeben durch

$$v(t) = \alpha * [t/\beta]^{y-1} * \exp[-t/\beta] \dots t \geq 0; \beta > 0; y \geq 1 \quad (3)$$

wobei $v(t)$ das Bewegungsgeschwindigkeitsprofil ist, α und β Skalierungskonstanten für Geschwindigkeit bzw. Dauer sind und y der Formparameter ist, der den Grad der Asymmetrie zur Berechnung der Schiefe bestimmt ($2/\sqrt{y}$). Die Gamma-Funktion ist in der Lage, die leichte Abweichung von einem perfekt symmetrischen glockenförmigen Profil auszugleichen, die darauf zurückzuführen ist, dass die Profile etwas steiler ansteigen als abfallen. Die resultierenden Anpassungen der Geschwindigkeitsprofile der Aufwärts- und Abwärtsbewegungen zeichneten sich durch Determinationskoeffizienten (R^2) aus, die typischerweise 0,94 überstiegen (Median $R^2_{\text{Aufwärts}}$: Phase 1-4: 0,98, 0,98, 0,98, 0,98; Median $R^2_{\text{Abwärts}}$: Phase 1-4: 0,94, 0,92, 0,89, 0,92), ohne dass ein signifikanter Unterschied von R^2 und dem Schiefe-Maß zwischen Phase 1 und Phase 2 bzw. Phase 1 und 3 auftrat (zweiseitige ANOVA mit wiederholten Messungen mit den beiden Faktoren Phase und Bewegungsrichtung (d. h. Aufwärts- und Abwärtsbewegung; post-hoc Tukey-Kramer-Vergleiche zwischen den Phasen mit Korrekturen für Mehrfachvergleiche; Phase 1 vs. 2: Schiefe, $p = 0,37$; R^2 , $p = 0,23$; Phase 1 vs. 3: Schiefe, $p = 0,31$, R^2 , $p = 0,09$)), was darauf hinweist, dass es weder qualitative noch quantitative Unterschiede in den Formen der Geschwindigkeitsprofile gab. Diese Ergebnisse deuten eindeutig darauf hin, dass die Auswahl der für die erreichte Spitzengeschwindigkeit geeigneten Bewegungsdauer nicht auf visueller Rückmeldung, d. h. einer nachträglichen Bewertung der erreichten Geschwindigkeit, beruhen kann. Vielmehr legen sie nahe, dass das System a priori Wissen über die zukünftige Spitzengeschwindigkeit nutzt, um eine Vorauswahl geeigneter Bewegungsdauern zu treffen.

Wenngleich sich die Geschwindigkeitsprofil-Profile bei Verlust des Cursor-Feedback nicht verändern, zeigte sich ein deutlicher Effekt auf die Maximalgeschwindigkeit, die in der Phase 2 (ohne Feedback) im Vergleich zu den beiden Phasen 1 und 3 (mit Feedback) deutlich geringer war. Dies zeigt die **Abbildung 15**. In dieser Abbildung ist auch zu erkennen, dass die

Kompensation des Geschwindigkeitsverlustes in Abwesenheit einer visuellen Rückmeldung über die Position des Fingers durch Hochregulierung der Dauer nicht vollständig ist. Infolgedessen kommt es zu einem Amplitudenverlust.

Kontrollexperiment, gesunde Versuchspersonen (n=11)

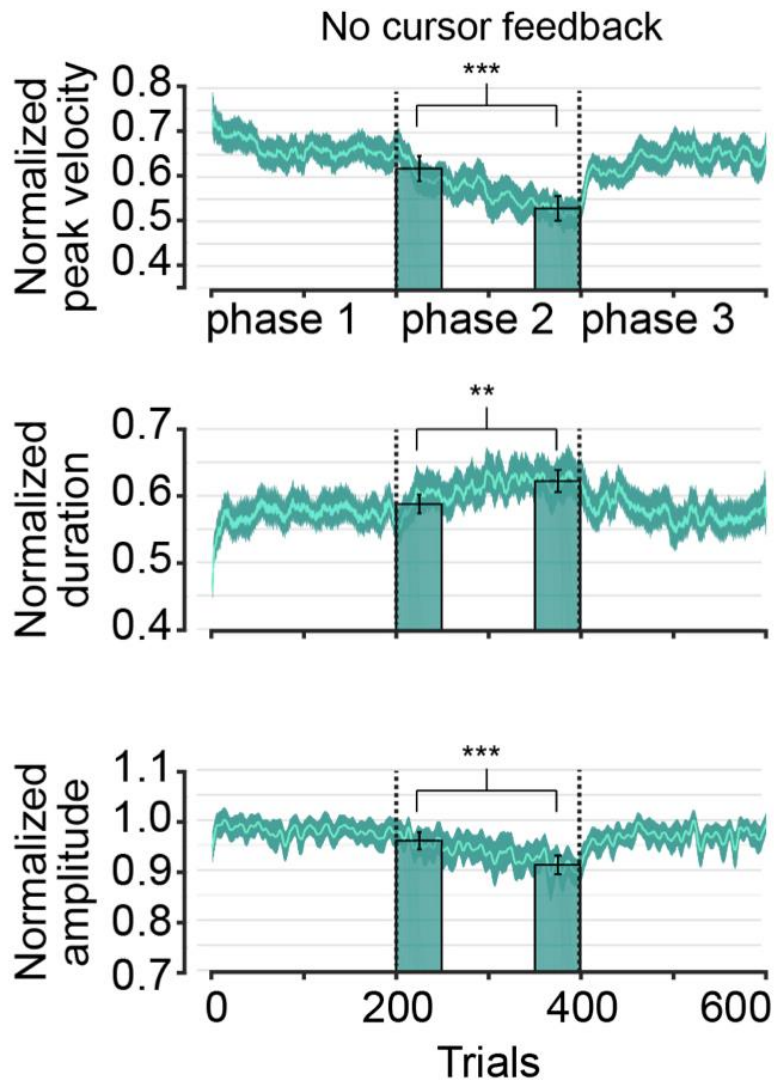


Abbildung 15

Kontrollexperiment. Normalisierte Mittelwerte plus Standardfehler des Mittelwertes der Geschwindigkeit, Bewegungsdauer und Bewegungsamplitude als Funktion der Versuchsdurchgangs-Nr. („trial“). Während Phasen 1 und 3 durch eine visuelle Rückmeldung der Position des Finger-Cursors gekennzeichnet war, fehlte die in der Phase 2 weitestgehend (s. Methoden). Beschreibung im Haupttext.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie über schnelle, zielgerichtete Bewegungen des Zeigefingers war es, unser Verständnis der Rolle des Kleinhirns bei der Gewährleistung der Bewegungspräzision zu erweitern. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das gesunde Kleinhirn die gewünschte Genauigkeit trotz kontinuierlicher Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit erreicht, indem es die Bewegungsdauer entsprechend anpasst. Dieser präzise Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer hängt von der Integrität des Kleinhirns ab. Diese Schlussfolgerung stützt sich auf die Tatsache, dass Patienten, die an einer globalen Fehlfunktion des Kleinhirns aufgrund einer Degeneration leiden, ihre Finger im allgemeinen langsamer bewegen, aber eine ähnliche Variabilität der Fingerbewegungsgeschwindigkeiten aufweisen, was darauf hindeutet, dass diese Variabilität eine Folge von extrazerebellären Einflüssen sein dürfte. Im Gegensatz zu gesunden Probanden sind die Patienten jedoch nicht mehr in der Lage, kompensatorische Bewegungsdauern einzusetzen, was zu einem Verlust der Endpunktgenauigkeit führt. Dieser Verlust wird ergänzt durch häufigere Korrekturbewegungen und eine relative Langsamkeit der Bewegungen.

Diese Kernbefunde müssen vor dem Hintergrund der Diskussionen über die Bedeutung des Kleinhirns für das motorische Lernen, d. h. die Verbesserung des motorischen Verhaltens auf der Grundlage der Erfahrungen früherer Unzulänglichkeiten, gesehen werden (Albus 1971, Ito 1982, Marr 1969), die bereits in der Einführung angesprochen wurden. Motorisches Lernen sollte schnell erfolgen, doch ist eine gewisse Zeit der zeitlichen Integration, die die Konsistenz und Zuverlässigkeit der Informationen über vergangenes Verhalten sicherstellt, unerlässlich, um nachteilige Verhaltensanpassungen zu vermeiden (Shadmehr et al. 2010). Dass das Kleinhirn diesen Notwendigkeiten im Prinzip gerecht wird, wird durch eine Vielzahl physiologischer, theoretischer und verhaltensbezogener Untersuchungen belegt und findet nicht zuletzt durch die Beobachtung verschiedener Arten von motorischen Lerndefiziten bei Patienten mit Kleinhirnkrankheiten Unterstützung, die sich typischerweise in Form einer durch Lernen nicht korrigierbaren Dysmetrie äußern (Donchin et al. 2012, Izawa et al. 2012, Maschke et al. 2000, Therrien & Bastian 2015). Allerdings ist diese

Bewegungsdysmetrie nicht notwendigerweise mit Ataxie im Sinne weniger glatter und schwankender Bewegungsabläufe gleichzusetzen. Auch wenn die Begriffe Dysmetrie und Ataxie nicht immer scharf getrennt werden und Dysmetrie häufig als Teil der Ataxie gesehen wird, betont unseres Erachtens der Begriff der Ataxie einen Bewegungsphänotyp, der durch Veränderungen von einem Moment auf den anderen gekennzeichnet ist, eine Manifestation vermehrten „motorischen Rauschens“. Der Befund einer Dysmetrie lässt sich unschwer als Ausdruck eines verlorengegangenen oder nicht mehr verstellbaren internen Modelles und damit als Störung des motorischen Lernens verstehen (Bhanpuri et al. 2014). Der auffällige Anstieg der Endpunktvariabilität der Patienten – der zentrale Befund dieser Studie - wird hierdurch aber nicht ohne weiteres verständlich.

4.1 Bezug zu üblichen Maßen der Ataxie-Erfassung

Um die Befunde aus unseren Kernexperimenten zu den üblichen Maßen der Ataxie-Beurteilung, die im allgemeinen Ataxie als Oberbegriff für viele Aspekte der zerebellären Bewegungsstörung verwenden, in Beziehung setzen zu können, verließen wir uns in erster Linie auf den SARA-Score (=Scale for the assessment and rating of ataxia) (Schmitz-Hubsch et al. 2006). Wir verzichteten darauf, auf den detaillierteren 100-Punkte ICARS (=International Cooperative Ataxia Rating Scale) zurückzugreifen, eine Skala, die vom "Committee of the World Federation of Neurology" (Trouillas et al. 1997) veröffentlicht wurde. Der Grund hierfür war, dass wir die Belastung unserer Patienten in Grenzen halten mussten. Unsere Patienten wurden nicht nur durch das Hauptexperiment und die verschiedenen Zusatzexperimente zur Überprüfung einzelner Aspekte der Fingerkontrolle gefordert, sondern mussten sich überdies einem Experiment zur Nachzeichnung von Archimedes-Spiralen unterziehen. Da wir uns für die Ataxie der oberen Extremitäten interessierten, erschien die Quantifizierung der Spiralen-Nachzeichnungen besonders aussichtsreich, ein Maß zu gewinnen, dass sich am gängigen klinischen Urteil orientiert. Wie erörtert, erwies sich die Spiralen-Nachzeichnung aber leider überraschenderweise als ungeeignet, die

Bewegungsstörungen der oberen Extremität zu quantifizieren, weshalb wir uns am Ende auf die relevanten Unterpunkte 5-7 des SARA-Scores, d. h. den Finger-Nase-Versuch, den Finger-Finger-Versuch und den Diadochokinese-Test beschränken mussten, um die von uns im Kernexperiment sowie den Zusatzexperimenten dokumentierten Störungen der Fingerkinematik mit klinischen Bewertungen zu vergleichen. Der mutmaßliche Grund für die fehlende Sensitivität der Quantifizierung der nachgezeichneten Spiralen dürfte die Tatsache gewesen sein, dass die Patienten sich für das Nachzeichnen erheblich mehr Zeit genommen hatten. In Zukunft sollte also geprüft werden, ob rigidere zeitliche Vorgaben die gewünschte Trennung der Gruppen erzielen könnte.

4.2 Geringere Bewegungsgeschwindigkeiten von Kleinhirnpatienten

Langsamere Geschwindigkeiten, wie sie von unseren Patienten – nicht nur beim Nachzeichnen der Spiralen - gezeigt wurden, stehen im Einklang mit früheren Beobachtungen (Hallett et al. 1975, Topka et al. 1998a, Wild et al. 1996) über die Folgen von Kleinhirnkrankheiten. Langsamere Bewegungen dürften eine nützliche Strategie sein, um mit der Unfähigkeit zur präzisen Kontrolle der Bewegungsdauer umzugehen, der wichtigsten Funktionsstörung, die im Hauptexperiment aufgedeckt wurde. Die Logik dabei ist, dass der Endpunktfehler, der dadurch entsteht, dass die Bewegung nicht zum richtigen Zeitpunkt gestoppt wird, mit der Geschwindigkeit der Bewegung abnimmt. In diesem Sinne könnten vielleicht auch die bekanntermaßen verlängerten Reaktionszeiten von Kleinhirnpatienten als Ausdruck eines Versuches der Fehlerminimierung gedeutet werden (Steverson et al. 2019). Die Tatsache, dass die Patienten nicht nur in der Hauptaufgabe langsamer waren, sondern auch in der "Maximalgeschwindigkeitsaufgabe", bei der im Gegensatz zur Hauptaufgabe die Präzision nicht im Vordergrund stand, entkräftet diese Interpretation nicht unbedingt. Der Grund hierfür ist, dass Patienten und gesunde Probanden in diesem Experiment immer noch erstaunlich genau waren, obgleich Präzision nicht eingefordert wurde. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine eingeübte Strategie, die die Präzision sicherstellt, nicht

umgehend aufgegeben wird, wenngleich sie eigentlich nicht mehr erforderlich ist. Ein genauere Blick auf die längerfristigen Geschwindigkeitsveränderungen im Verlaufe des Experiments legt eine mögliche Alternative nahe — einen Zusammenhang mit Defiziten bei der Bewertung von Handlungsnutzen. Es ist bekannt, dass schnelle zielgerichtete Augenbewegungen, Sakkaden, wenn sie in kurzen Abständen wiederholt ausgeführt werden, einen allmählichen Rückgang ihrer Spitzengeschwindigkeit aufweisen (Bahill & Stark 1975). Dieser Verlust an Sakkadendynamik ist vermutlich eher eine Folge kognitiver Ermüdung, insbesondere eines allmählichen Motivationsverlusts, ein immer weniger lohnend erscheinendes Ziel anzuschauen, denn ein Spiegelbild nutzungsbedingter Veränderungen der okulomotorischen Peripherie (Muskeln, Sehen etc.) (Prsa et al. 2010, Schmidt et al. 1979). Vor dem Hintergrund dieser Befunde zu Sakkaden hatten wir erwartet, analoge Veränderungen in dieser Studie zu schnellen Fingerbewegungen zu beobachten. Doch obwohl die Bewegungsgeschwindigkeit in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmaß variierte, zeigten nur die Patienten eine konsistente Abnahme der Bewegungsgeschwindigkeit oder Ermüdung. Wir vermuten, dass die langsameren Bewegungsgeschwindigkeiten der Kleinhirnpatienten die Folge einer geringeren Motivation bereits zu Beginn des Experiments und eines kontinuierlichen Motivationsabfalls im weiteren Verlauf sein könnten. Dies erscheint plausibel, da die subjektive Belastung einer Aufgabe, die Präzision erfordert, bei Ataxiepatienten wesentlich höher sein muss. Der allmähliche Abfall der Qualität der Aufgabenerfüllung (ΔS in der **Abb. 13 d**) im Verlaufe des Experiments bei den Patienten steht im Einklang mit der Annahme einer relativen Überforderung und zunehmenden Erschöpfung während der Experimentalsitzung.

4.3 Sind sensorische Rückmeldungen für den Abgleich von Geschwindigkeit und Dauer verantwortlich ?

Probanden in beiden Gruppen wiesen von Versuch zu Versuch Unterschiede in der Bewegungsgeschwindigkeit auf. Allerdings waren nur die gesunden Probanden in der Lage, die Geschwindigkeitsunterschiede durch entsprechende Änderungen der Bewegungsdauer weitgehend zu kompensieren und damit die Streuung der Fingercursor-Endpunkte um das Ziel herum erheblich zu verringern. Das Fehlen einer angemessenen Anpassung der Bewegungsdauer bei Patienten deutet eindeutig darauf hin, dass der Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer auf einem zerebellären Mechanismus beruht. Basiert die Wahl der angemessenen Bewegungsdauer auf der Rückmeldung über die Bewegungsgeschwindigkeit? Die Tatsache, dass der Verzicht auf visuelle Rückmeldung die Bewegungstrajektorien nicht beeinflusste, spricht eindeutig gegen eine Rolle des Sehvermögens bei der Gewährleistung der Bewegungsgeschwindigkeit bei gesunden Probanden. Wenn man davon ausgeht, dass die visuelle Rückmeldung über den Beginn der Bewegung etwa 100 ms später zur Verfügung steht, und wenn man bedenkt, dass die Gesamtdauer der Bewegung etwa 150 bis 200 ms beträgt, sollte der größte Teil der Bewegung von der visuellen Rückmeldung unbeeinflusst gewesen sein. Obwohl es irrelevant ist, könnte also ein visuelles Feedback, das erst spät während der Bewegung eintrifft, im Prinzip dazu beitragen, die Bewegungsdauer anzupassen. Zwei Beobachtungen erlaubten es uns, diese Möglichkeit zu verwerfen. Die erste war die Tatsache, dass die Geschwindigkeitsprofile ein gaußförmiges Aussehen hatten, ohne Hinweise auf deutliche Abweichungen zu späteren Zeitpunkten, wie sie zu erwarten wären, wenn das eingehende visuelle Feedback wirksam werden und zu Anpassungen führen könnte. Die zweite Beobachtung beruht auf einem Kontrollexperiment, bei dem das Ziel während der Bewegungsantworten frühzeitig abgeschaltet wurde, sobald die Fingergeschwindigkeit einen bestimmten Schwellenwert erreicht hatte. Obwohl in diesem Kontrollexperiment die Bewegung die meiste Zeit ohne visuelles Feedback ausgeführt wurde, wiesen die Bewegungen die gleichen Merkmale auf wie die im Hauptexperiment aufgezeichneten

Bewegungen. Die vorliegenden Daten deuten also stark darauf hin, dass die Auswahl von Geschwindigkeits-Dauer-Paaren, die die Endpunktpräzision gewährleisten, auch im Fall von Fingerbewegungen auf Vorhersage beruht. Eine notwendige Einschränkung ist, dass somatosensorisches Feedback durch das Kontrollexperiment nicht ausgeschlossen werden kann. Somatosensorische Rückmeldungen über die Bewegungsgeschwindigkeit sollten im menschlichen Kleinhirn mit Latenzen von wenigen 10 ms verfügbar sein, wenn man bedenkt, dass die Latenzen der somatosensorischen Antworten der Körnerzellen der Katze nur 6-7 ms betragen (Jörntell und Ekerot 2006), also früh genug, um zur Auswahl der Bewegungsdauer beizutragen. Eine solche Rolle des somatosensorischen Feedbacks würde jedoch weder das Konzept eines vom Kleinhirn abhängigen Kompromisses zwischen Geschwindigkeit und Dauer, der auf einem Vorwärtsmodell beruht, noch die Bedeutung der Vorhersage widerlegen. Die untersuchten Bewegungen wurden auf ein Ziel hin ausgeführt, das sich an einer bestimmten Stelle im Gesichtsfeld befand. Das bedeutet, dass der relevante zu kontrollierende Parameter der Netzhautfehler ist, d. h. der vektorielle Abstand der Bildposition auf dem Ziel zur Fovea. In Ermangelung von Echtzeit-Informationen über die Größe des Netzhautfehlers müssen die Folgen der laufenden Bewegung für die Größe des Fehlers sowie die Geschwindigkeit und Dauer der zur Nullstellung des Fehlers erforderlichen Effektorgeschwindigkeit vorhergesagt werden. Und aus rechnerischer Sicht macht es keinen Unterschied, ob diese Vorhersage auf eine Efferenzkopie (von Holst und Mittelstaedt 1950), auf somatosensorische Informationen des Effektors oder auf Kombinationen davon zurückgreift. Beide können nur Schätzungen des verbleibenden Netzhautfehlers liefern, der die Bewegung bestimmt, die erforderlich ist, um den Fehler zu beseitigen.

Das Kontrollexperiment, mit dem die Bedeutung visueller Rückmeldungen („Cursor-Feedback“) für die Umsetzung untersucht wurde, wurde nur an Kontrollpersonen, nicht aber an den Patienten durchgeführt. Grund war wiederum die Notwendigkeit, deren Belastung in Grenzen zu halten. Nachdem für den Abgleich von Geschwindigkeit und Dauer offenbar visuelle Rückmeldungen nicht nötig sind, scheint es ausgeschlossen, dass das Defizit

der Patienten eine primäre Folge einer fehlenden Fähigkeit ist, visuelle Rückmeldungen zu verarbeiten. Allerdings könnte man argumentieren, dass die Patienten — anders als gesunde Kontrollpersonen — auf Cursor-Feedback zurückgreifen könnten, um ihr Defizit bis zu einem gewissen Grad abzumildern. Nachdem im Kontrollexperiment keine Patienten untersucht wurden, können wir diese Möglichkeit nicht mit Sicherheit ausschließen.

Obwohl eine Rolle visueller Rückmeldung mit Blick auf die Ergebnisse des Kontrollexperimentes keine Unterstützung findet, stellt das Ergebnis nicht in Frage, dass Rückmeldungen eine wichtige Rolle bei der Optimierung eines Vorwärts-Modells spielen könnten, das die Präzision künftiger Bewegungen verbessert. In der Tat kann es sein, dass die Patienten eine unzureichende Optimierung aufweisen. Darauf deutet die Tatsache hin, dass sie — im Gegensatz zu gesunden Probanden — im Hauptexperiment einen allmählichen Rückgang ihrer Bewegungsamplituden zeigten, was mit der Unfähigkeit vereinbar ist, die durch das Cursor-Feedback gelieferten Fehlerinformationen zu nutzen. Mit der Einschränkung, dass die Ergebnisse aus dem Kontrollexperiment nicht ausschließen, dass der Geschwindigkeits-Dauer-Abgleich eine viel unmittelbarere propriozeptive Rückmeldung beinhaltet, könnten sie insbesondere darauf hindeuten, dass das Kleinhirn a priori Informationen über die Geschwindigkeit der bevorstehenden Bewegung verwendet, um die angemessene Bewegungsdauer bereits vor dem Beginn der Bewegung vorzubereiten. Ein solcher vorbereiteter Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Dauer ist nur möglich, wenn eine zuverlässige Schätzung der bevorstehenden Geschwindigkeit verfügbar ist, und er ist nur dann eine praktikable Lösung, wenn Geschwindigkeitsschwankungen nicht einfach von vornherein vermieden werden können.

4.4 Tragen okulomotorische Defizite zu den beobachteten Störungen der Fingerkontrolle bei?

Könnte es schließlich sein, dass okulomotorische Störungen, die mit der Kleinhirndegeneration einhergehen, die bei unseren Patienten beobachtete schlechte Aufgabenleistung erklären? Um unsere Probanden, insbesondere die

Patienten, nicht zu überfordern, hatten wir darauf verzichtet, Vorgaben für die Augenbewegungen zu machen und auf eine Kontrolle der Augenbewegungen verzichtet. Allerdings kann man sicher sein, dass das Auftauchen des jeweils nächsten peripheren Ziels eine Abfolge von verdeckten und offenen Aufmerksamkeitsverlagerungen auf das Ziel auslöste, gefolgt von der Fingerbewegung nur einige zehn Millisekunden später. Die Planung der nächsten Fingerbewegung würde also davon abhängen, dass das Ziel optimal bei 10° Exzentrizität erscheint und wegen der wahrscheinlichen Dysmetrie etwas daneben, zum Beispiel bei 9 oder 11° Exzentrizität im Falle der Patienten. Die Unterschiede in der visuellen Auflösung innerhalb des genannten Exzentrizitätsbereichs sind wahrscheinlich zu gering, um qualitative Unterschiede in der Leistung und/oder in der Wahl der Strategien zwischen zwei Gruppen erwarten zu lassen. Außerdem kämen auch spätere Korrekturen dysmetrischer primärer Sakkaden auf der Grundlage sekundärer Sakkaden zu spät, um die Fingerbewegung zu beeinflussen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Veränderungen der Fingerbewegungen der Patienten wohl nicht auf veränderte Augenbewegungen zurückzuführen sind. Vielmehr würden wir argumentieren, dass die beiden motorischen Systeme ein gemeinsames Defizit aufweisen, nämlich das Fehlen eines angemessenen Kompromisses zwischen Geschwindigkeit und Dauer.

In früheren Arbeiten zur Sakkadenanpassung bei Kleinhirnpatienten wurde gezeigt, dass die Unfähigkeit der Patienten, Fehlerrückmeldungen zur Hochregulierung ihrer Sakkadenamplituden zu nutzen, eine direkte Folge des Versagens bei der Anpassung der Sakkadendauer ist (Golla et al. 2008). Elektrophysiologische Arbeiten zur Sakkadenanpassung bei Versuchstieren legen nahe, dass ein simple spike Signal der Purkinje-Zellen die Anpassung der Sakkadendauer steuert (Catz et al. 2008, Thier et al. 2000). Geht man von einer einheitlichen Rolle der simple spike Entladungsmuster der Purkinje-Zellen aus, könnten die Einschränkungen bei der Anpassung der Dauer, die die Patienten in früheren Arbeiten über Augenbewegungen und in dieser Studie über schnelle Fingerbewegungen zeigten, eine direkte Folge des Verlusts eines Steuersignals in Form einer zweckmäßigen Modulation der simple spike Entladungen der

Purkinje-Zellen sein. Diese Signalmodulation, welche die Geschwindigkeit der laufenden Bewegung reflektiert, ist für die Anpassung der Dauer unverzichtbar.

4.5 Der Geschwindigkeits-Dauer-Abgleich — eine generische Kleinhirnfunktion?

Das eingesetzte Paradigma wurde konzipiert, um die Hypothese zu testen, dass das Kleinhirn für die Feinabstimmung der Kombinationen aus Bewegungsgeschwindigkeit und -dauer benötigt wird, eine Feinabstimmung, die sicherstellt, dass die virtuelle Position der Fingerspitze genau auf dem Ziel landet. Diese Idee wurde durch die Beobachtung angeregt, dass ein ähnlicher, vom Kleinhirn abhängiger Mechanismus zur Abstimmung von Geschwindigkeit und Dauer die Präzision von visuell gesteuerten Sakkaden — schnellen zielgerichteten Augenbewegungen — sicherstellt, die sowohl von Rhesusaffen als auch von Menschen ausgeführt werden, um das retinale Bild eines anvisierten Ziels in den Bereich der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens, zu bewegen (für eine Übersicht siehe Thier und Markanday 2019). Die Programmierung einer erfolgreichen Sakkade basiert auf der Extraktion des retinalen Vektors, der die Fovea mit der retinalen Position des Zielbildes verbindet. Dieser retinale Vektor wird dann in einen Sakkadenvektor gleicher Länge und entgegengesetzter Richtung umgewandelt, der das Zielbild in die Fovea verschieben kann. Während der Sakkade bewegen sich die Augen nach einem bestimmten Geschwindigkeitsprofil, das eine Anfangsphase der Augenbeschleunigung, eine Geschwindigkeitsspitze und eine anschließende Phase der Verlangsamung umfasst. Die Augenbewegung ist nur dann erfolgreich, wenn das Produkt aus Bewegungsdauer und mittlerer Geschwindigkeit die Amplitude des gewünschten Sakkadenvektors reproduziert, die der Amplitude des Retina-Vektors entspricht. Sakkaden sind extrem schnelle Augenbewegungen, die je nach Amplitude zwischen 20 und 100 ms dauern (Leigh und Zee 2015). Diese Dauer liegt deutlich unter der Latenzzeit für die visuelle Rückmeldung des gewünschten Ergebnisses, der Aufhebung des retinalen Fehlers, d. h. der Nullstellung der Abweichung der Position des Zielbildes von der Fovea. Daher muss das sakkadische System

die richtige Kombination aus Geschwindigkeit und Dauer auf der Grundlage von Vorwissen, d. h. Vorhersagen von Geschwindigkeit und Dauer, wählen (Chen-Harris et al. 2008, Thier und Markanday 2019, Fuchs et al. 1985). Das bedeutet nicht, dass visuelle Rückmeldungen keine Rolle spielen würde. Tatsächlich werden visuelle Rückmeldungen benötigt, um die Vorhersagen von Geschwindigkeit und Dauer zu korrigieren, die für künftige Sakkaden verwendet werden, falls die ausgeführte Sakkade das Ziel aufgrund einer nicht optimalen Wahl der Schätzungen von Augendauer und Geschwindigkeit verfehlt. Die Fähigkeit des sakkadischen Systems, sich auf optimierte Vorhersagen der sensorischen Folgen der Bewegung zu verlassen, um erfolgreiche Bewegungen zu erzeugen, ist ein bewährtes Beispiel für die biologische Umsetzung des technischen Konzepts der Vorwärtsmodellierung, das zur Bewältigung von Rückkopplungsverzögerungen eingesetzt wird, die zu lang sind, um eine einfache Rückkopplungskontrolle zu nutzen. Wie bereits erwähnt, stützen die vorliegenden Erkenntnisse die Annahme, dass die Wahl der Kombinationen von Sakkadengeschwindigkeit und -dauer vom Kleinhirn abhängt. Genauer gesagt, ist es die Fähigkeit zur Anpassung der Vorhersagen von Geschwindigkeit und Dauer, die Beiträge des okulomotorischen Vermis (OMV) erfordert, einem kleinen Areal, das in der Mittellinie der Kleinhirnrinde gelegen ist. Dieser Beitrag des OMV erlaubt die Steuerung beider Arten von zielgerichteten Augenbewegungen, die Menschen und anderen Tieren mit fovealem Sehen verfügbar sind — der nahezu ballistisch ablaufenden Sakkaden und der langsameren Blickfolge-Bewegungen (engl. Smooth Pursuit)(Thier und Markanday, 2019). Derselbe Mechanismus dient — wie die vorliegende Studie zeigt — der Anpassung von Geschwindigkeit und Dauer von schnellen Fingerbewegungen, ein wesentliches Argument dafür, dass es sich um einen generischen Mechanismus handelt.

4.6 Ataxie versus Dysmetrie

Wie in der Einleitung und zu Beginn dieser Diskussion erörtert, gehen die derzeit bevorzugten Erklärungsversuche für die Kleinhirnataxie davon aus, dass

die Bewegungsstörung Folge eines gestörten internen Modelles in Form eines beeinträchtigten Vorwärtsmodelles sei. Es gibt jedoch einen wichtigen Unterschied zwischen unserer Sichtweise und derjenigen, die das derzeitige Denken beherrscht. Bastian und Kollegen, eine der führenden Gruppen, die die Bewegungsstörungen von Kleinhirnpatienten als Folge eines gestörten Vorwärtsmodells interpretieren (Therrien und Bastian 2015), präsentieren in der Tat eine überzeugende Interpretation des Auftretens der Dysmetrie. Dysmetrie im Sinne einer konsistenten Abweichung der Bewegungsendpunkte vom Ziel ist jedoch keineswegs eine zwangsläufige Folge einer Kleinhirnerkrankung. Robuste Dysmetrie wurde in unseren Experimenten erst im späteren Verlauf der Experimente sichtbar, vermutlich aufgrund eines weiteren Nachlassens der Motivation, sich mit einer anspruchsvollen Aufgabe zu beschäftigen. Ein noch deutlicheres Beispiel für das Fehlen von Dysmetrie bei Vorliegen einer Kleinhirnpathologie wurde von Barash und Mitarbeitern (1999) beschrieben. Wie bereits erwähnt, beobachteten sie nach gezielten Läsionen des OMV, bei denen die darunter liegenden Kleinhirnerkerne verschont blieben, eine konsistente sakkadische Dysmetrie in Form hypometrischer Sakkaden. Mit der Zeit verschwand die Dysmetrie jedoch. Was blieb, war eine erhöhte Endpunktvariabilität, die, wie bereits erwähnt, in späteren Arbeiten auf einen Verlust des Geschwindigkeits-Dauer-Kompromisses zurückgeführt wurde. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass das Gehirn über Mittel und Wege verfügt, um die korrekte Anpassung der Metrik einer Bewegung zu gewährleisten, wenn die Kapazitäten des Kleinhirns zur Vorwärtsmodellierung fehlen. Die Studie von Barash et al. deutet jedoch darauf hin, dass diese Kompensation nur langsam erfolgt und es Wochen dauert, bis sie einsetzt. Vermutlich ist es auch diese Trägheit, die die Tatsache erklärt, dass die Bewegungen nur im Durchschnitt dem Ziel entsprechen, während einzelne Bewegungen immer noch vom Ziel abweichen können. Mit anderen Worten: Die Versuchspersonen sind nicht in der Lage, die Endpunktvariabilität zu minimieren, die die zentrale Folge der Kleinhirnpathologie ist. Wir schlagen vor, den Begriff Ataxie für die erhöhte Endpunktvariabilität zu reservieren und den

Begriff Dysmetrie zu verwenden, wenn es darum geht, die durchschnittliche Leistung zu erfassen.

Wir wissen nicht, wo sich das System befindet, das die Dysmetrie kompensieren kann. Und wir können nicht einmal sicher sein, dass es sich um ein einziges System handelt. Während in der älteren Literatur über Sakkadenstörungen die Sakkaden-Dysmetrie als dauerhafte Folge von Kleinhirnläsionen hervorgehoben wurde, die in der Regel die Kleinhirnerne betrafen (Ritchie 1976, siehe auch Leigh und Zee 2015), zeigte die oben erwähnte Studie von Barash und Mitarbeitern, bei der die Kerne verschont wurden, dass sie abklingt, obwohl die erhöhte Endpunktvariabilität bestehen blieb. Dies könnte auf eine Schlüsselrolle der Kleinhirnerne bei der Kompensation der Dysmetrie hindeuten. Andererseits scheint es, wie bereits erwähnt, unwahrscheinlich, dass bei den von uns untersuchten Patienten die Kleinhirnerne von der Degeneration nicht betroffen waren. In Ermangelung von Beweisen für eine Beteiligung der Großhirnrinde könnte jedoch der Rückgriff auf die Lernfähigkeit dieses Teils des Gehirns dazu beitragen, die Dysmetrie auf ein Minimum zu reduzieren. Eine Möglichkeit ist die kognitive Kompensation: Die Erfahrung der Dysmetrie kann den Betroffenen dazu veranlassen, den Netzhautvektor zu aktualisieren. Anstatt die Bewegung auf der Grundlage des wahren Vektors zu initiieren, könnte ein angepasster Vektor programmiert werden, der eine zielgerichtete Bewegung auslöst. Unabhängig davon, wo und wie das Gehirn des Kleinhirnpatienten die Dysmetrie bekämpft, können solche Kompensationen nicht die Folgen des Verlusts des Geschwindigkeits-Dauer-Abgleichs abmildern, der notwendig ist, um unvermeidliche Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit zu kompensieren. Das erfordert die Nutzung kurzfristiger Vorhersagen.

4.7 Konsequenzen für die Rehabilitation von Kleinhirn-Patienten

Bevor wir über die möglichen Gründe für Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit nachdenken, müssen wir einen kurzen Blick auf die Konsequenzen dieser Überlegungen für die Rehabilitation von

Kleinhirnpatienten werfen. Leider bieten diese Überlegungen keinen Anlass für überbordenden Optimismus. Wir würden nämlich argumentieren, dass eine konventionelle Physiotherapie, die die fraglichen Bewegungen übt, lediglich in der Lage sein sollte, das Funktionieren der extrazerebellären Mechanismen zu fördern und damit die Dysmetrie zu verringern. Sie dürfte jedoch nicht in der Lage sein, das Auftreten von Bewegungsrauschen, d. h. die Zunahme der Endpunktvariabilität, zu beeinflussen, da die Fähigkeit, kurzfristige Vorhersagen über die kinematische Struktur der Bewegung zu treffen sowie die Fähigkeit, diese Vorhersagen für Anpassungen zu nutzen, spezifisch für den verlorenen Kleinhirnkortex zu sein scheint. Dies ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass diese Vorhersagen enorme rechnerische Anforderungen mit sich bringen und die hochspezifische Architektur der Kleinhirnrinde erfordern, an der mehr Neuronen beteiligt sind als am Rest des zentralen Nervensystems (Herculano-Houzel 2009). Und wenn diese Architektur verloren geht, geht auch ihre Funktion verloren. Angesichts dieser Überlegungen bleibt allerdings die Möglichkeit, die Bedeutung des prädiktiven Mechanismus abzuschwächen, der nötig ist, Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit durch eine Anpassung der Bewegungsdauer auszugleichen. Seine Bedeutung würde geschmälert werden, wenn es eine Möglichkeit gäbe, die Schwankungen zu vermeiden. Die Antwort auf die Frage, ob das möglich ist, erfordert eine Auseinandersetzung mit der Frage, was denn ihre letztendliche Ursache ist.

Lassen Sie mich eine Spekulation über den Grund für die Schwankungen von Bewegungen anstellen. Wenn wir ein potenziell interessantes Ziel vor Augen haben, müssen wir entscheiden, wie viel Aufwand wir betreiben wollen, um es zu erreichen. Die zielgerichtete Bewegung so schnell wie möglich zu beginnen und sich mit der höchstmöglichen Geschwindigkeit auf das Ziel zuzubewegen, ist viel kostspieliger als der Versuch, das Ziel in gemächlichem Tempo zu erreichen. Eine solch kostspielige Investition lohnt sich aber nur, wenn das Ziel einen hohen Gewinn verspricht. Andererseits birgt die Entscheidung, sich einem potenziell lohnenden Ziel zu langsam zu nähern, das Risiko, dass es verschwindet, bevor es erreicht wird. Mit anderen Worten: Die Entscheidung, wann und wie man nach Zielobjekten greift, muss auf einer sorgfältigen Kosten-

Nutzen-Abwägung beruhen. Sich immer mit voller Geschwindigkeit zu bewegen, ohne den Nutzen zu berücksichtigen, wäre in Anbetracht der begrenzten Nahrungsressourcen in der Natur schädlich. Jede zielgerichtete Bewegung, unabhängig davon, ob sie erfolgreich oder erfolglos war, zieht eine erneute Kosten-Nutzen-Abwägung nach sich. Während wir bei Hunger hastig nach einem Nahrungsmittel greifen, wird das Erreichen von Sättigung unseren Eifer, nach Nahrung zu streben, verringern. Auch wenn dieses Beispiel vermuten lässt, dass sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis nur über längere Zeiträume hinweg ändert, würden wir argumentieren, dass auch einzelne Bewegungen Konsequenzen haben. Eine erfolgreiche Bewegung wird den Nutzen des Ziels kurzzeitig verringern, während er im Falle von Misserfolg oder im Falle wachsender Ungeduld in Folge von Wartezeiten steigen dürfte. Mit anderen Worten: Wir erwarten kontinuierliche Schwankungen in der Bewegungsstärke als Reaktion auf Schwankungen in der Bewegungsmotivation. Aus diesem Grund ist ein zerebellärer Mechanismus erforderlich, der Informationen über die zu erwartende Bewegungsstärke nutzt, um die Dauer der Bewegung und vielleicht darüber hinaus andere kinematische Parameter anzupassen, um die Präzision der Bewegung zu gewährleisten. Schließlich ist jede Bewegung, die nicht präzise genug ist, nutzlos, egal wie viel Mühe wir uns geben wollen. Daher wäre ein theoretischer Ansatz Bewegungsrauschen trotz Kleinhirnfunktionsstörung zu vermeiden, der, Bewegung — unabhängig vom Nutzen des Zielobjekts — immer mit maximaler Anstrengung durchzuführen.

Vor dem Hintergrund der vorangegangenen Überlegungen zur Rolle von Schwankungen der Bewegungsdynamik kann man sich fragen, ob es eine Möglichkeit gibt, die Bewegungsdynamik auf einem ausreichend hohen und konstanten Niveau zu halten. In der Tat legt eine frühere Studie von Ilg und Mitarbeitern (2012) an Kindern mit Kleinhirndegeneration nahe, dass das durchaus in gewissem Maße gelingen könnte.

Das Hauptmerkmal des gewählten Ansatzes bestand darin, dass die an der Studie teilnehmenden Kinder mit Ataxie infolge einer Kleinhirnerkrankung aufgefordert wurden, komplexe zielgerichtete Bewegungen in einer virtuellen

Umgebung auszuführen (z. B. an einem Tischtennis-Videospiel teilzunehmen), was eine unterhaltsame Erfahrung sein dürfte, die mit einem hohen und relativ wenig schwankenden Motivationsniveau verbunden ist und im Sinne der zuvor vorgestellten Überlegungen nicht die normalen Schwankungen der Bewegungsdynamik mit sich bringen sollte, spekulative Basis der beobachteten Ataxieminderung. Leider können wir nicht davon ausgehen, dass die während des Spiels beobachtete Abschwächung der Ataxie auf Alltagssituationen übertragbar ist, da die freudige Erfahrung des Videospieles fehlt. Wie aber könnte eine hohe Motivation über längere Zeiträume erreicht werden? Die einzige Möglichkeit wäre wohl ein pharmakologischer Ansatz, um das Belohnungssystem auf das höchstmögliche Niveau zu bringen. Natürlich müsste hierbei sichergestellt werden, dass nicht abträgliche oder gar schädliche Nebenwirkungen resultieren. Ein solcher Ansatz würde zwar den schicksalhaften Verlauf der degenerativen Kleinhirnerkrankung nicht beeinflussen, aber man könnte hoffen, dass er in der Lage wäre, das Ausmaß der Ataxie abzumildern, das sich sonst aus dem allmählichen Verlust der zerebellären Fähigkeiten ergeben würde.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Rolle des Kleinhirns bei der Kontrolle von schnellen und präzisen zielgerichteten Bewegungen. Es ist hinlänglich bekannt, dass solche Bewegungen durch Kleinhirnkrankheiten beeinträchtigt werden. In dieser Arbeit ging ich der Frage nach, ob die daraus resultierenden Bewegungsstörungen, die üblicherweise mit Begriffen wie Dysmetrie, Dysdiadochokinese oder Ataxie bezeichnet werden, Aufschluss über die funktionelle Rolle der Kleinhirnrinde geben könnten. Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass Bewegungsstörungen aufgrund von Kleinhirnerkrankungen das Ergebnis eines Verlusts interner Modelle der sensorischen Signale für die Bewegungsführung oder interner Modelle der Eigenschaften der motorischen Anlage sind, die von der Kleinhirnrinde eingesetzt werden. Ohne die Rolle des Kleinhirns bei der Bereitstellung geeigneter interner Modelle in Frage zu stellen, scheint die Ansicht, dass ein durch eine Kleinhirnkrankheit beeinträchtigtes internes Modell die Phänomenologie der Ataxie erklären könnte, nicht haltbar zu sein, wenn wir Ataxie als die Präsentation von Bewegungen verstehen, die durch eine Zunahme der Endpunktvariabilität gekennzeichnet sind. Alternativ könnte Ataxie als das Ergebnis der verlorenen Fähigkeit zur Begrenzung des Bewegungsrauschens verstanden werden. Um das Bewegungsrauschen zu reduzieren, sind Informationen über die Art des Rauschens erforderlich. Mit Blick auf den zufälligen Charakter des Rauschens hilft die Beobachtung von posthoc auftretenden motorischen Fehlern nicht dabei, zukünftige Fehler vorzusagen und zu vermeiden. Frühere Arbeiten des Thier-Labors über die Kontrolle schneller Augenbewegungen (Sakkaden) ließen vermuten, dass das Rauschen, das die Endpunktpräzision von Sakkaden verschlechtert, das Ergebnis von Schwankungen der Bewegungsmotivation ist, die zu Schwankungen der Bewegungsgeschwindigkeit führen. Unter der Annahme, dass das Kleinhirn a priori Zugang zu Informationen über die aktuelle Bewegungsmotivation hat, könnte es die Dauer der Bewegung kompensatorisch anpassen. Eine Kleinhirnerkrankung würde die kompensatorische Anpassung der Bewegungsdauer beeinträchtigen und somit zu schwankenden Bewegungsendpunkten führen. Unter der Annahme einer

festen Standard-Bewegungsdauer würden die daraus resultierenden Bewegungsfluktuationen zu einer Abfolge von zufällig über- und unterschließenden Bewegungen führen — ataktischen Bewegungen. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese Hypothese zu überprüfen, indem zielgerichtete Fingerbewegungen von gesunden Probanden und Kleinhirnpatienten betrachtet wurden.

Die getesteten Patienten litten an chronischen degenerativen Erkrankungen des Kleinhirns, meist Varianten einer genetisch bedingten spinocerebellären Ataxie und boten ganz überwiegend weder klinische noch neuroradiologische Hinweise auf relevante extrazerebelläre Veränderungen. Die Probanden wurden aufgefordert, mit präzisen Zeigefingerbewegungen um das Grundgelenk herum auf ein Ziel zu zeigen, das zwischen zwei Positionen auf der Vertikalen hin- und hersprang. Zur Aufzeichnung der Fingerbewegungen, die nur einige 100 ms dauerten, wurde die Magnetspulen-Technik verwendet. Das Ergebnis eines Kontroll-experiments, bei dem visuelle Rückmeldungen über die Fingerbewegungen weitgehend ausgeschaltet wurden, belegt, dass die Fingerbewegungen tatsächlich zu schnell waren, um von visuellen Informationen beeinflusst zu werden. Die Gesamtergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, dass das Kleinhirn benötigt wird, um ein optimales Verhältnis zwischen Geschwindigkeit und Dauer der Bewegung zu gewährleisten. Sowohl gesunde Probanden als auch Kleinhirnpatienten weisen eine vergleichbare Variabilität ihrer Fingerbewegungen auf. Allerdings sind nur gesunde Probanden in der Lage, ihre Bewegungsdauer kompensatorisch anzupassen und so die Endpunktgenauigkeit zu gewährleisten.

Die gewonnenen Ergebnisse stehen somit in völliger Übereinstimmung mit der Ausgangshypothese, wonach das Kleinhirn die Treffsicherheit durch die Gewährleistung eines effizienten Abgleichs von Bewegungsgeschwindigkeit und -dauer sicherstellt. Patienten zeigen hingegen aufgrund des Fehlens eines suffizienten Geschwindigkeits-Dauer-Abgleichs eine vermehrte Variabilität der Bewegungsendpunkte — ataktische Bewegungen.

6. Literaturverzeichnis

- Albus J.S. (1971) A theory of cerebellar function. *Math Biosci*, 10, 25–61
- Ammirati M., Mirzai S., Samii M (1989) Transient mutism following removal of a cerebellar tumor. A case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst.*, 5(1):12-4
- Arrigoni F., Romaniello R., Nordio A., Gagliardi C., Borgatti R. (2015) Learning to live without the cerebellum. *NeuroReport*, 26(14):809–813
- Bahill A. T., Stark L. (1975) Overlapping saccades and glissades are produced by fatigue in the saccadic eye movement system. *Experimental Neurology*, 48, 95–106
- Barash S., Melikyan A., Sivakov A., Zhang M., Glickstein M., Thier P. (1999) Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *The Journal of Neuroscience*, 19: 10931-9
- Bastian A. J., Martin T.A., Keating J.G., Thach W.T. (1996) Cerebellar ataxia: abnormal control of interaction torques across multiple joints. *J Neurophysiol.*, 76(1):492-509
- Bechert K., Koenig E. (1996) A search coil system with automatic field stabilization, calibration, and geometric processing for eye movement recording in humans. *Neuro-Ophthalmology*, 16, 163–170
- Berciano J. (2018) Historical overview of hereditary ataxias with an annotation on the legacy of Hans Joachim Scherer. *Neurosciences and History*, 6(3): 85-100
- Bhanpuri N. H., Okamura A. M., Bastian A. J. (2014) Predicting and correcting ataxia using a model of cerebellar function. *Brain*, 137, 1931–1944
- Braitenberg V. (1967) Is the Cerebellar Cortex a Biological Clock in the Millisecond Range? *Progress in Brain Research*, 25: 334-346
- Catani M., Sandrone S. (2015) *Brain Renaissance: From Vesalius to Contemporary Neuroscience*. (Oxford University Press) p. 135
- Catz N., Dicke P. W., Thier P. (2008) Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 7309–7314
- Chen-Harris H., Joiner W. M., Ethier V., Zee D. S., Shadmehr R. (2008) Adaptive Control of Saccades via Internal Feedback. *Journal of Neuroscience*, 28 (11) 2804-2813

- Diedrichsen J., Hashambhoy Y., Rane T., Shadmehr R. (2005) Neural correlates of reach errors. *J Neurosci.*, 25(43):9919-31
- Donchin O., Rabe K., Diedrichsen J., Lally N., Schoch B., Gizewski E. R., Timmann D. (2012) Cerebellar regions involved in adaptation to force field and visuomotor perturbation. *J Neurophysiol.*, 107(1):134-47
- Ebner T.J., Hewitt A.L., Popa L.S. (2011) What features of limb movements are encoded in the discharge of cerebellar neurons? *Cerebellum*, 10(4):683-93
- Eccles J. C., Ito M., Szentágothai J. (1967) 'The Cerebellum as a Neuronal Machine' (Springer-Verlag, New York)
- Fuchs A. F., Kaneko C. R., Scudder C. A. (1985) Brainstem control of saccadic eye movements. *Annu Rev Neurosci.*, 8:307-37
- Glickstein M. (1994) Cerebellar agenesis. *Brain*, 117(5) 1209–1212
- Glickstein M., Strata P., Voogd J.(2009) Review Cerebellum: History. *Neuroscience*, 162, 549–559
- Glickstein M., Sultan F., Voogd J. (2011) Functional localization in the cerebellum. *Cortex*, 47: 59–80
- Goetz C. G., Bonduelle M., Gelfand T. (1995) Charcot: Constructing Neurology. (OUP USA). p108
- Goldman J. G. (2010) 'Ataxia' in Kompoliti K., Metman L. V. (ed.) *Encyclopedia of Movement Disorders*. (Academic Press). p71
- Golla H., Tziridis K., Haarmeier T., Catz N., Barash S., Thier P. (2008) Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *European Journal of Neuroscience*, 27, 132–144
- Goodkin H. P., Keating J. G., Martin T. A., Thach W. T. (1993) Preserved simple and impaired compound movement after infarction in the territory of the superior cerebellar artery. *Can J Neurol Sci.*, 20 S93-104
- Gräfe von C. F. , Hufeland C. W., Link H. F., Rudolphi K. A. (1829) 'Encyclopädisches Wörterbuch der medicinischen Wissenschaften'. (J.W. Boike). p610
- Gowers W. R. (1886) 'A Manual of Diseases of the Nervous System'. Volume II, (J. & A. Churchill). p53
- Hallett M., Massaquoi S. G. (1993) Physiologic Studies of Dysmetria in Patients with Cerebellar Deficits. *Can. J. Neurol. Sci.*, 20 S83-S92

- Hallett M., Shahani B. T., Young R. R. (1975) EMG analysis of patients with cerebellar deficits. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 38, 1163–1169
- Händel B., Thier P., Haarmeier T. (2009) Visual Motion Perception Deficits Due to Cerebellar Lesions Are Paralleled by Specific Changes in Cerebro-Cortical Activity. *Journal of Neuroscience*. 29 (48) 15126-15133
- Herculano-Houzel S. (2009) The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci.*; 3:31
- Hewitt A.L., Popa L.S., Ebner T.J. (2015) Changes in Purkinje cell simple spike encoding of reach kinematics during adaption to a mechanical perturbation. *J Neurosci*. 35(3):1106-24
- Holdorff B. , Wolter M. (2001) 'Weitere Berliner Beiträge zur Semiologie und Nosologie aus der Gründerzeit der Neurologie' in Holdorff B. , Winau R. (ed.) *Geschichte der Neurologie in Berlin*. P198
- Holmes G, (1917) The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain*, 40(4), 461–535
- Holmes G. (1922) The Croonian Lectures On The Clinical Symptoms Of Cerebellar Disease And Their Interpretation. Lecture I. 1922. *The Lancet*, 202(1):1232-1237
- Huber J. F., Bradley K., Spiegler B.J., Dennis M. (2006) Long-term effects of transient cerebellar mutism after cerebellar astrocytoma or medulloblastoma tumor resection in childhood. *Child's Nervous System*, 22:132–138
- Hutchinson S., Hui-Lin Lee L., Gaab N., Schlaug G. (2003) Cerebellar Volume of Musicians. *Cerebral Cortex*, 13(9): 943–949,
- Ilg W., Schatton C., Schicks J., Giese M. A., Schöls L., Synofzik M. (2012) Video game-based coordinative training improves ataxia in children with degenerative ataxia. *Neurology*;79(20):2056-60
- Inhoff A. W., Diener H. C. , Rafal R. D. , Ivry R. (1989) The role of cerebellar structures in the execution of serial movements. *Brain*, 112(3):565-81
- Ito M. (1982) Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex—around the flocculus hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 275– 297
- Ito M. (2012) 'The Cerebellum, Brain for an Implicit Self'. (FT Press).
- Ito M., Yamaguchi K., Nagao S., Yamazaki T. (2014) Long-term depression as a model of cerebellar plasticity. *Prog Brain Res*. 210:1-30

- Ito M., Yoshida M., Obata K., (1964) Monosynaptic Inhibition of the Intracerebellar Nuclei Induced from the Cerebellar Cortex. *Experientia*, 20(10):575-6
- Ivry, R. B., Diener, H. C. (1991) Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3, 355-366.
- Ivry, R. B., Keele, S. W. (1989) Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 136-152
- Izawa J., Criscimagna-Hemminger S. E., Shadmehr R. (2012) Cerebellar contributions to reach adaptation and learning sensory consequences of action. *Journal of Neuroscience*, 32, 4230–4239
- Jörntell H., Ekerot C. F. (2006) Properties of somatosensory synaptic integration in cerebellar granule cells in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 26(45), 11786–11797
- Kawato M. (1999) Internal models for motor control and trajectory planning. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(6):718–727
- Lauritzen M., Gold L. (2003) Brain Function and Neurophysiological Correlates of Signals Used in Functional Neuroimaging. *The Journal of Neuroscience*, 23(10):3972–3980
- Leigh R.J. and Zee D.S. (2015) “The Neurology of Eye Movements”, 5th edition (Oxford University Press)
- Leiner H. C., Leiner A. L., Dow R. S. (1993) Cognitive and language functions of the human cerebellum. *TINS*, 16(11) 16(11):444-7
- Lemon R. N., Edgley S. A. (2010) Life without a cerebellum. *Brain*, 133(3):652–654
- Lindner A., Haarmeier T., Erb M., Grodd W., Thier P. (2006) Cerebrocerebellar circuits for the perceptual cancellation of eye-movement-induced retinal image motion. *J Cogn Neurosci.*, 18(11):1899-912
- Manni E, Petrosini L. (1997) Luciani's work on the cerebellum a century later. *Trends Neurosci.*, 20(3):112-6
- Markanday A., Messner J., Thier P. (2018) A loss of a velocity-duration trade-off impairs movement precision in patients with cerebellar degeneration. *Eur J Neurosci.*, 48(4):1976–1989
- Marr D. (1969) A theory of the cerebellar cortex. *Journal of Physiology*, 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. *Experimental Brain Research*, 133, 359–367

Napper R.M., Harvey R.J. (1988) Number of parallel fiber synapses on an individual Purkinje cell in the cerebellum of the rat. *J Comp Neurol.*, 274(2):168-77

Nawrot M., Rizzo M. (1995) Motion perception deficits from midline cerebellar lesions in human. *Vision Res.*, 35(5):723-31

Nawrot M., Rizzo M. (1998) Chronic motion perception deficits from midline cerebellar lesions in human. *Vision Res.*, 38(14):2219-24

Pedroso J. L., Barsottini O. P. G., Goetz C. G. (2013) Babinski's contributions to cerebellar symptomatology building the basis of the neurological examination. *Arq Neuropsiquiatr.*, 71(12):973-5

Prsa M., Dicke P.W., Thier P. (2010) The absence of eye muscle fatigue indicates that the nervous system compensates for non-motor disturbances of oculomotor function. *J Neurosci.*, 30(47):15834-42

Ritchie L. (1976) Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *J Neurophysiol.*, 39(6):1246-5676

Savitzky A., Golay M. J. (1964) Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry*, 36, 1627–1639

Schmahmann J.D., Guell X., Stoodley C. J., Halko M. A. (2019) The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annual Review of Neuroscience*, 42:337-364

Schmahmann J.D., Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579

Schmahmann J.D. (1991) An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol.*, 48(11):1178-87

Schmahmann J.D. (2004) Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 16:367–378

Schmidt D., Abel L. A., Dell'Osso L. F., Daroff R. B. (1979) Saccadic velocity characteristics: Intrinsic variability and fatigue. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 50, 393–395

Schmitz-Hubsch T., du Montcel S.T., Baliko L., Berciano J., Boesch S., Depondt

C., Giunti P., Globas C., Infante J., Kang J.S., Kremer B., Mariotti C., Melegh B., Pandolfo M., Rakowicz M., Ribai P., Rola R., Schöls L., Szymanski S., van de Warrenburg B.P., Dürr A., Klockgether T., Fancellu R. (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: Development of a new clinical scale. *Neurology*, 66, 1717–1720

Shadmehr R., Smith M. A., Krakauer J. W. (2010) Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 89–108

Shidara M., Kawano K., Gomi H., Kawato M. (1993) Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature*, 365(6441):50-2

Spencer R. M. C., Zelaznik H. N., Diedrichsen J., Ivry R. B. (2003) Disrupted Timing of Discontinuous But Not Continuous Movements by Cerebellar Lesions. *Science*, 300(5624), 1437-1439

Steverson K., Chung H. K., Zimmermann J., Louie K., Glimcher P. (2019). Sensitivity of reaction time to the magnitude of rewards reveals the cost-structure of time. *Sci Rep*, 9, 20053.

Streng ML, Popa LS, Ebner TJ. (2018) Modulation of sensory prediction error in Purkinje cells during visual feedback manipulations. *Nat Commun.*, 9(1):1099

Strick P. L., Dum R. P., Fiez J. A. (2009) Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32:413-34

Synofzik M, Lindner A, Thier P. (2008) The cerebellum updates predictions about the visual consequences of one's behavior. *Curr Biol.*, 18(11):814-8

Therrien A.S., Bastian A.J. (2015) Cerebellar damage impairs internal predictions for sensory and motor function. *Curr Opin Neurobiol.*, 33:127-33

Thier P., Dicke P. W., Haas R., Barash S. (2000) Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 405, 72–76

Thier P., Haarmeier T., Treue S., Barash S. (1999) Absence of a common functional denominator of visual disturbances in cerebellar disease. *Brain*, 122(11):2133-46

Thier P., Markanday A. (2019) Role of the vermal cerebellum in visually guided eye movements and visual motion perception. *Annu Rev Vis Sci* 5:247-268

Thier P. (2012) The oculomotor cerebellum in 'The Oxford Handbook of Eye Movements' (Oxford University Press)

Topka H., Konczak J., Dichgans J. (1998b) Coordination of multi-joint arm movements in cerebellar ataxia: analysis of hand and angular kinematics. *Exp Brain Res*, 119(4):483-92

Topka H., Konczak J., Schneider K., Boose A., Dichgans J. (1998a) Multijoint arm movements in cerebellar ataxia: Abnormal control of movement dynamics. *Experimental Brain Research*, 119, 493–503

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., 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(2):205-11

Van Opstal A. J., Van Gisbergen J. A. (1987) Skewness of saccadic velocity profiles: A unifying parameter for normal and slow saccades. *Vision Research*, 27, 731–745

Von Holst E., Mittelstaedt H. (1950) Das Reafferenzprinzip. *Naturwissenschaften*, 37, 464–476

Vitaszil E., Kamondi A., Csillik A., Velkey I., Szirmai I. (2005) Asymptomatic cerebellar atrophy after acute enteroviral encephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47 (7) 486-488

Wild B., Klockgether T., Dichgans J. (1996) Acceleration deficit in patients with cerebellar lesions. A study of kinematic and EMG-parameters in fast wrist movements. *Brain Research*, 713, 186–191

Wolpert D.M., Miall R. C., Kawato M. (1998) Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci.*, 2(9):338-47

Yildirim, F. B., Sarikcioglu, L. (2007) Marie Jean Pierre Flourens (1794 1867): an extraordinary scientist of his time. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(8), 852

Zimmet A. M., Cowan N. J., Bastian A. J. (2019) Patients with Cerebellar Ataxia Do Not Benefit from Limb Weights. *Cerebellum*, 18(1):128-136

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden in der Universitätsklinik Tübingen am Zentrum für Neurologie in der Abteilung Kognitive Neurologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Hans-Peter Thier durchgeführt.

Die gesamte Konzeption der Studie und die Ausarbeitung des Manuskripts der Veröffentlichung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem o. g. Betreuer sowie Dr. Akshay Markanday, zu diesem Zeitpunkt naturwissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung. Sämtliche Versuche wurden von mir, Julian Messner und Herrn Akshay Markanday gemeinsam durchgeführt. Die Patientenrekrutierung, die Aufklärung der Versuchspersonen, die Durchführung der klinischen Untersuchung und die Sichtung und Bewertung des verfügbaren klinischen Materials für die Studienziele erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Herrn Akshay Markanday unter Rückgriff auf von ihm geschriebener MatLab Skripte.

Herr Akshay Markanday und ich, Julian Messner, haben zu gleichen Teilen zu diesem Projekt beigetragen.

Die verwendeten Abbildungen aus der gemeinsamen Publikation (Markanday, Messner, Thier (2018), Eur. J. Neurosci. 48: 1976-1989) wurden mit Genehmigung der Autoren übernommen und mit Blick auf die Beschriftungen und die Anordnung von Elementen mitunter modifiziert.

Ich versichere, das eingereichte Manuskript selbständig unter Anleitung des Betreuers Prof. Thier verfasst zu haben und hierfür keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03. Februar 2022

Julian Messner

8. Veröffentlichung

“A loss of a velocity-duration trade-off impairs movement precision in patients with cerebellar degeneration”

Akshay Markanday*, Julian Messner* und Peter Thier (2018) in “The European Journal of Neuroscience“-48:1976-1989 *geteilte Erst-Autorenschaft

9. Lebenslauf

- aus Datenschutzgründen entfernt -