

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Günther Deuschl)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**UNTERSUCHUNGEN ZU
SUBKLINISCHEN MOTORISCHEN AUFFÄLLIGKEITEN AN
DER OBEREN EXTREMITÄT BEI MIGRÄNE-PATIENTEN**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

SARAH WILKEN

aus Frankfurt

Kiel 2013

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Witt

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Kuhtz-Buschbeck

Tag der mündlichen Prüfung:

22.05.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel den

22.05.2014

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Prolog	1
1. Einleitung	
1.1. Migräne	2-3
1.2. Die Mechanismen des motorischen Lernens	3-6
1.3. Cerebelläre Auffälligkeiten im Zusammenhang mit Migräne	6-7
1.4. Ziel der Studie	7-9
2. Methodik	
2.1. Untersuchte Personen	
2.1.1. International Headache Society	10
2.1.2. Patientenrekrutierung	10-11
2.1.3. Einschlusskriterien	11
2.1.4. Ausschlusskriterien	11-12
2.1.5. Demographische Daten des Patientenkollektivs	12-13
2.2. Klinische Untersuchung	
2.2.1. International Cooperative Ataxia Rating Scale	13-14
2.2.2. Händigkeitstest nach Brenda Millner	14
2.3. Finger Tapping Task	
2.3.1. Versuchsaufbau	14-15
2.3.2. Durchführung	15-16
2.3.3. Datenauswertung	16

2.4. Sequentieller Finger Tapping Test (Walker Task)	
2.4.1. Versuchsaufbau	16-17
2.4.2. Durchführung	17-18
2.4.3. Datenauswertung	18
2.5. Serial Reaction Time Task	
2.5.1. Versuchsaufbau	18
2.5.2. Durchführung	18-20
2.5.3. Datenauswertung	20
2.6. Greifparadigma	
2.6.1. Versuchsaufbau	20-21
2.6.2. Durchführung	21-22
2.6.3. Datenauswertung	22-23
2.7. Statistische Auswertung	23-24

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten	25-26
3.2. ICARS-Score Analyse	26
3.3. Finger Tapping Test	26-28
3.4. Sequentieller Finger Tapping Test	29-30
3.5. Serial Reaction Time Test	31-34
3.6. Greifparadigma	34-37

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	38-39
-------------------------------------	-------

4.2. Interpretation der Tapping-Tests	39-43
4.4. Interpretation des Greifparadigmas	43-44
4.5. Ursprung motorischer Störungen bei Migräne	44-45
4.5. Limitationen der Studie	45-46
5. Zusammenfassung	47-48
6. Literaturverzeichnis	49-56
Anhang	57-65
Danksagung	66
Lebenslauf	67-68

Prolog

“Better motility is a matter of survival” Dr. Reza Shadmehr

Die **Migräne** (von altgriechisch ἡμίκραια hēmíkraira ‚halber Kopf‘) ist eine neurologische Erkrankung, unter der etwa 10 % der Bevölkerung leiden. Sie ist ein vielgestaltiges Krankheitsbild, welches bei Erwachsenen typischerweise durch einen periodisch wiederkehrenden, anfallartigen, pulsierenden und halbseitigen Kopfschmerz gekennzeichnet ist, welcher von zusätzlichen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit oder Geräuschempfindlichkeit begleitet werden kann. Bei manchen Patienten geht einem Migräneanfall eine Migräneaura voraus, hier bestehen dann insbesondere optische oder sensible Wahrnehmungsstörungen. In der Neurologie grenzen sich Schmerztherapeuten, die eine Migräne therapieren zunehmend von z.B. Bewegungsstörungsspezialisten und Neuroimmunologen ab. Die vorliegende Arbeit soll einen kleinen Beitrag dazu leisten, neurologische Erkrankungen in einem ganzheitlichen neurologischen Licht darzustellen, Barrieren etablierter neurologischer Einheiten hinter sich zu lassen und somit auch systematisch nach Bewegungsstörungen bei einer primären Kopfschmerzerkrankung zu suchen.

Wenn die Bewegungsstörungen, welche bei den Migränepatienten beobachtet werden können, schwerwiegend wären, so hätte dieses sicher zu einem evolutionären Nachteil geführt; ganz so wie es dem hiesigen Prolog „Better motility is a matter of survival“ vorangestellt ist. Die Störungen der Bewegungsabläufe sind bei Migränepatienten jedoch subklinisch, gering, zum Teil auch schwer detektierbar. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, diese subklinischen Störungen zu charakterisieren und das Muster neurologischer Störungen dann bestenfalls einer neuronalen Struktur zuzuordnen.

1. Einleitung

1.1. Migräne

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Erkrankungen (Poeck und Hacke, 2006). Die Migräne ist eine der häufigsten Kopfschmerzformen und gehört zu den primären Kopfschmerzerkrankungen. Das bedeutet, sie ist nicht die offensichtliche Folge anderer Erkrankungen wie Hirntumoren, Hirntraumata, Hirnblutungen oder Entzündungen. Sie ist eine rezidivierende Kopfschmerzform, unter der etwa 10%, das entspricht 8 Millionen Menschen, der deutschen Bevölkerung leiden, Frauen etwa dreimal häufiger als Männer (Obermann und Katsarava, 2008). Die Diagnose Migräne erfolgt durch eine Befragung des Patienten mit Erhebung der Krankengeschichte. Eine allgemeine körperliche Untersuchung und gegebenenfalls eine Bildgebung des Kopfes tragen über den Ausschluss anderer Erkrankungen als Kopfschmerzursache ebenfalls der Diagnosefindung bei.

Beim Migränekopfschmerz handelt es sich um eine wiederkehrende Kopfschmerzerkrankung, die sich in Attacken von 4 -72 Stunden Dauer manifestiert. Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Charakter, mäßige bis starke Intensität, Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten und das begleitende Auftreten von Übelkeit und/oder Licht- und Lärmüberempfindlichkeit.

Die Migräne kann in zwei Hauptsubtypen unterteilt werden: Die Migräne ohne Aura ist ein klinisches Syndrom, das durch ein typisches Kopfschmerzbild und typische Begleiterscheinungen charakterisiert ist. Die Migräne mit Aura ist vornehmlich durch fokale neurologische Symptome gekennzeichnet, die den Kopfschmerzen meist vorangehen oder sie begleiten. Einige Patienten berichten darüber hinaus über eine Vorbotenphase, die den Kopfschmerzen Stunden oder Tage vorausgehen kann und eine Kopfschmerzresolutionsphase. Zu den Symptomen der Vorboten- und Resolutionsphase zählen Hyper- oder Hypoaktivität, Depression, Heißhunger auf bestimmte Nahrungsmittel, wiederholtes Gähnen oder andere für den Betroffenen weniger typische Symptome.

Die Migräne mit Aura ist eine wiederkehrende Erkrankung mit anfallsweise auftretenden reversiblen fokalen neurologischen Symptomen, die sich allmählich über 5-20 Minuten hinweg entwickeln und weniger als 60 Minuten anhalten. In der Regel folgen diesen Aurasymptomen Kopfschmerzen, die die Charakteristika einer Migräne ohne Aura aufweisen. Seltener weisen die Kopfschmerzen nicht die Merkmale einer Migräne auf oder sie fehlen sogar vollständig (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988, Neuauflage 2003).

Der genaue Pathomechanismus des Migräneanfalls ist nach wie vor nicht völlig aufgeklärt. Es gibt lediglich verschiedene Hypothesen, wie zum Beispiel die vaskuläre Hypothese, die auf der Theorie beruht, dass es durch einen trigeminovaskulären Reflex zur Erweiterung der Blutgefäße und damit zur Dehnung und Reizung der sich in der Gefäßwand befindenden Schmerz- und Dehnungsrezeptoren führt (Graham und Wolff, 1938; May and Goadsby, 1999). Andere Theorien sind die Übererregbarkeitshypothese, bei der es zur Freisetzung von Kaliumionen in den Extrazellularraum und damit zur Depolarisation mit Ausbreitung in das Sehzentrum und bestimmte Anteile des sensorischen Trigeminuskerns kommt (Moskowitz et al., 1993) oder die Hypothese der neurogenen Entzündung, die auf der Vorstellung beruht, dass es während der Kopfschmerzattacke zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren kommt, die dann zur Erweiterung der Blutgefäße und Leukozytenrekretierung mit Gefäßpermeabilitätserhöhung und Ödembildung führen (Moskowitz, 1993; Gepetti et al., 2005).

Relative Einigkeit herrscht in der Fachliteratur darüber, dass genetische Komponenten maßgeblich an der Entstehung und Ausprägung dieser Kopfschmerzerkrankung beteiligt sind (Ulrich et al., 1999; Gervil et al., 1999). Eine Studie von Russell beschreibt das erhöhte Risiko für Verwandte ersten Grades, ebenfalls von Migräne betroffen zu sein, wobei das Risiko für Migränepatienten mit Aura sogar vierfach erhöht war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Russell, 1996). Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus dem Bereich der Zwillingsforschung erbracht (Ulrich et al., 1999). Die familiäre Häufung kann bei den zwei Haupttypen der Migräne, Migräne mit und ohne Aura, nicht anhand eines rezessiven oder dominanten Erbganges erklärt werden. Eine Ausnahme ist jedoch die familiäre hemiplegische Migräne (FHM), eine seltenen Unterform der Migräne mit Aura mit motorischen Störungen, die einem autosomal dominanten Erbgang folgt (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988; Clarke, 1910; Whitty, 1953; Blau und Whitty, 1955; Fitzsimons und Wolfenden, 1985; Ohta et al., 1967; Joutel et al., 1993; Ophoff et al., 1996). Für die FHM wurden mindestens drei verschiedene Gendefekte mit Lokalisation auf den Chromosomen 1, 2 und 19 als mögliche Ursachen identifiziert. Anhand der Lage der Gendefekte kann zwischen den Typen I, II und III der FHM unterschieden werden (Stam et al., 2008).

1.2. Die Mechanismen des motorischen Lernens

Das Kleinhirn ist an der Koordination von Bewegungen beteiligt, bei denen viele Gelenke mitwirken. Dabei wird ihm das Timing der entsprechenden Muskelaktivierung zugeschrieben. Das Kleinhirn erfüllt wichtige Aufgaben bei der Steuerung der Motorik: es ist zuständig für die

Steuerung der Stand-, Gang-, Halte- und Stützmotorik, Zielmotorik, Koordination, Feinabstimmung, unbewusste Planung und das Erlernen von Bewegungsabläufen. Seine Aufgabe ist dabei vor allem eine Feinabstimmung der Motorik, wobei die Informationen über den groben Bewegungsplan dem Kleinhirn über den Tractus cortico-ponto-cerebellaris aus dem Motorcortex zugeleitet werden (Berglund et al., 2006; Wischmeyer, Gekle et al., 2010). Der primäre Motorcortex gehört zu den Arealen im Gehirn, die während praktischen Übungen am Erlernen motorischer Fähigkeiten maßgeblich beteiligt sind (Seidler et al., 2002). Er leistet auch nach der praktischen Übung einen großen Beitrag zum prozeduralen Lernen, in dem er an der Stabilisierung des prozeduralen Gedächtnisses beteiligt ist (Muellbacher et al., 2002). Das Kleinhirn hemmt nach der Zuleitung aus dem Motorcortex über die Purkinjezellen, die überschwängliche Motorik. Die Ergebnisse dieser Kleinhirnarbeit werden dann über die Projektionen der Kleinhirnkerne aus dem Kleinhirn herausgeleitet zu dem Thalamus, Nucleus ruber, der Formatio reticularis und den Vestibulariskernen. Zudem wird dem Kleinhirn neuerdings auch eine Rolle bei zahlreichen höheren kognitiven Prozessen zugeschrieben (Medical Tribune Nr 22, 2009). Es steht in Verbindung mit Regionen des Großhirns, die an kognitiven Prozessen beteiligt sind. Das Kleinhirn besitzt über cerebello-thalamo-kortikale und kortiko-ponto-cerebelläre Bahnen Verbindungen zum präfrontalen und parietalen Assoziationskortex (Schmahmann et al., 1989 und 1997, Middleton et al., 2000, Kelly et al., 2003).

Es spielt eine Schlüsselrolle beim impliziten, das bedeutet unbewussten, Lernen und damit für das prozedurale Gedächtnis (Karnath, Thier 2003). Beim Lernen kann man prinzipiell unterscheiden zwischen dem absichtlichen (expliziten) und dem unbewussten (impliziten) Erwerb von geistigen, körperlichen oder sozialen Kenntnissen und Fähigkeiten. Zum Grundinstrumentarium des Lernens gehört neben dem eigentlichen Lernprozess auch die Fähigkeit, das Gelernte erinnern und abrufen zu können. Dabei unterscheidet man das deklarative Gedächtnis (bewusste Inhalte) und das prozedurale Gedächtnis (unbewusste Inhalte). Es geht hierbei nicht nur um das Abspeichern von Informationen, sondern auch um die Verknüpfung mit Bekanntem und das Erkennen von Regelmäßigkeiten. Viele Forschungen der vergangenen Jahre fokussierten sich auf die unterschiedlichen neuronalen und kognitiven Vorgänge beim expliziten und impliziten Lernen und betrachteten diese beiden als getrennt voneinander ablaufend (Schacter und Tulving, 1994). Neuere Forschungen beschäftigen sich mit dem Zusammenhang dieser beiden Lernvorgänge. Sicher ist, dass sowohl explizites als auch implizites Lernen wichtig ist für das Erlernen motorischer Fähigkeiten. Ein zunächst bewusster Lernprozess kann in einen unbewussten umgewandelt werden und umgekehrt. Wenn eine Fertigkeit auf hohem Niveau beherrscht wird, wie zum Beispiel das Aufschlagen von einem Tennisprofi, wird das bewusste Ausführen jeglicher Einzelbewegung mit der Zeit unnötig und sogar schwierig. Der Profi

schlägt dann „automatisch“ auf, ohne dass er die Bewegung genau beschreiben könnte. Das bedeutet in diesem Fall, dass das explizite Wissen nur solange benötigt wird, bis das implizite Wissen soweit gefestigt ist, um die Bewegung auszuführen (Fitts, 1964; Willingham und Goedert-Eschmann, 1999). Somit können gut trainierte, automatisierte Bewegungsabläufe im Kleinhirn gespeichert werden. Andere Beispiele dafür sind die Koordination der Gesichtsmuskulatur beim Sprechen und die Bewegung der Finger beim Klavierspielen. Ein Beispiel für die Umwandlung eines unbewussten in einen bewussten Lernprozess lieferten Pascual-Leone et al. in einer Studie aus dem Jahre 1994. Hierbei wurde bei den Studienteilnehmern der Motorkortex magnetisch stimuliert, um während der Durchführung eines tapping tests, dem Serial-Reaction-Time-Task, die motorischen Potentiale ableiten zu können. Diese Potentiale nahmen ab, sobald den Probanden bewusst wurde, dass es bei dem Test eine bestimmte Sequenz gab, die es zu erlernen galt (Pascual-Leone et al., 1994), also sobald sich das implizite Lernen zum expliziten Lernen wandelte. Ähnliche Erkenntnisse lieferte eine Studie von Grafton et al aus dem Jahre 1992 (Grafton et al., 1992). Das COBALT-Model (control-based learning theory) von Willingham unterstützt die Theorie, dass trotz Erlangen des expliziten Wissens das implizite Lernen parallel fortgesetzt werden kann (Willingham, 1998). An den beiden verschiedenen Formen des Lernens scheinen, wie in vorangehenden Studien gezeigt werden konnte, unterschiedliche Strukturen des Zentralen Nervensystems beteiligt zu sein. Es ist davon auszugehen, dass beim expliziten Lernen andere Strukturen des Gehirns als der Motorkortex eine entscheidende Rolle spielen (Fabre-Thorpe und Levesque, 1991; Weiller et al., 1992). Einige frühere Studien legen den Verdacht nahe, dass sowohl das Kleinhirn, als auch die Basalganglien eine wichtige Rolle beim prozeduralen Lernen spielen (Philips und Carr, 1987; Mishkin et al., 1984; Lalonde und Botez, 1990; Bloedel et al., 1991; Squire, 1992). Seitz et al. beschrieben 1990 Veränderungen im zerebralen Blutfluss dieser beiden Hirnstrukturen während dem Erlernen einer komplizierten finger-tapping-Sequenz (Seitz et al., 1990). Während der Übung steigerte sich der Blutfluss dabei im Kleinhirn, während er im Striatum abnahm. Sobald die Sequenz jedoch erlernt war, stieg der Blutfluss im Striatum.

Bei einer Schädigung oder Funktionsstörung des Kleinhirns können je nach Lage und Ausdehnung des betroffenen Areals eine Reihe charakteristischer Symptome auftreten, die unter dem Oberbegriff der Ataxie zusammengefasst werden können. Dazu gehören Nystagmus, Rumpf-, Stand-, und Gangataxie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Dysarthrie und Asynergie. Unregelmäßigkeit im Bewegungsmuster und Hypermetrie sind ebenfalls typische Befunde (Topka et al., 1998). Ein charakteristisches klinisches Zeichen bei cerebellären Störungen ist der Intentionstremor (Holmes, 1939; Vilis und Hore, 1977; Flament und Hore, 1986; Hore und Flament, 1986; Hore et al., 1991; Diener und Dichgans, 1992). In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bei cerebellären Schäden die

Geschwindigkeit von Bewegungen herabgesetzt war, sowohl in Tiermodellen (Meyer-Lohmann et al, 1975; Flament und Hore, 1986, 1988) als auch am Menschen (Hallett et al., 1975; Hore et al., 1991; Hallett und Massaquoi, 1993). Die Beschleunigung war verzögert (Hallett and Massaquoi, 1993), die Spitzenbeschleunigung und –verlangsamung vermindert (Hore et al., 1991). So haben Deuschl et al im Jahre 2000 eine Studie veröffentlicht, in welcher 3 verschiedenen Gruppen von Probanden (Gruppe 1 litt unter Essentiellem Tremor [ET], Gruppe 2 litt unter cerebellären Erkrankungen [CD], Gruppe 3 war eine gesunde Kontrollgruppe) einem Greifparadigma unterzogen wurden. Der Intentionstremor konnte hierbei anhand einer ansteigenden Amplitude in der Bewegungskurve während der Brems- und Zielphase der Bewegung gezeigt werden. Dieses Ansteigen der Amplitude konnte bei einigen Patienten der ET Gruppe und bei der Gruppe der CD Patienten gefunden werden. Es zeigte sich ebenfalls für diese beiden Gruppen eine überschießende Bewegung über das Ziel hinaus, sowie in der Gruppe ET eine Verlangsamung der Bewegung bei der Brems- und Zielphase (Deuschl et al., 2000).

1.3. Cerebelläre Auffälligkeiten im Zusammenhang mit Migräne

Ophoff et al. demonstrierten in einer Studie aus dem Jahre 1996, dass Mutationen im Calciumkanal A1A (CACNA1A) Gen Familiäre Hemiplegie Migräne Typ I und Cerebelläre Ataxie Typ II verursachen können (Ophoff et al., 1996). Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 19p13, welches für die α_1 -Untereinheit eines spannungsabhängigen L-Typ-Kalzium-Kanal kodiert und wird in großen Mengen im Kleinhirn exprimiert (Craig et al, 1998; Joutel et al., 1993; Ophoff et al., 1996). Die Kalzium-Kanäle spielen eine bedeutende Rolle in der Kontrolle der Membranstabilität, der Freisetzung von Neurotransmittern und der Genexpression (Catterall, 1995). In einigen Untergruppen der Patienten mit Migräne mit Aura wurden ebenfalls subklinische Auffälligkeiten in der Neuromuskulären Übertragung gefunden, welche auf denselben Kalzium-Kanal zurückzuführen sind (Ambrosini et al., 1999). Dieselben Auffälligkeiten zeigten sich anhand von Mausmutanten (Plomp et al., 2000). In einer Publikation vom Mai 2001 beschreibt der Neurologe Peter Sándor aus Zürich diskrete Auffälligkeiten in einem Zeigerversuch-Paradigma bei Migränepatienten mit und ohne Aura, die sich insbesondere durch eine überschießende Bewegung über das Ziel hinaus als cerebelläre Störung interpretieren lassen (Sándor et al., 2001). Ob diese Auffälligkeiten ebenfalls im Zusammenhang stehen mit dem oben genannten Kalziumkanal, müsse laut Sándor im Rahmen genetischer Analysen genauer erforscht werden. Ähnliche Ergebnisse von cerebellären Auffälligkeiten bei Migräne-Patienten werden in einer Publikation von Harno beschrieben (Harno et al., 2003). Forschungen im Zusammenhang mit der Psychomotorik ergaben, dass Migränepatienten eine gewisse Form von kognitiver Dysfunktion und leichte

strukturelle Abnormalitäten der Hirnsubstanz aufwiesen. Es zeigten sich subkortikale Auffälligkeiten, sogenannte unidentified bright objects, white matter lesions (UBOs) im MRT und leichte neuropsychologische Defizite (Pavese et al., 1996; Kaplan et al., 1987; Fazekas et al., 1992; Robbins und Friedman, 1992; De Benedittis et al., 1995). Diese UBOs sind ebenfalls bei gesunden älteren Probanden zu finden und mit minimalen kognitiven Defiziten assoziiert (Baum et al., 1996).

1.4. Ziel der Studie

Basierend auf der Hypothese der cerebellären Auffälligkeiten und kognitiven Dysfunktion bei Migränepatienten werden wie im Folgenden beschrieben Patienten mit Migräne mit Aura (n=16), ohne Aura (n=15) sowie eine Kontrollgruppe gesunder Probanden (n=15) klinisch untersucht. Ziel dieser Untersuchungen ist es, anhand standardisierter motorischer Tests zu eruieren, ob sich bei Migränepatienten im Vergleich zu Normalprobanden Einbußen bei einfachen Fingerbewegungen zeigen. Zu diesem Zweck wurden neben einer klinisch-koordinativen Untersuchung, basierend auf dem von Trouillas et al. entwickeltem Schema (Trouillas et al., 1997), das bereits in der Studie aus dem Jahr 2000 von Deuschl et al. verwendete Greifparadigma, sowie drei verschiedene Tapping-Tests (finger tapping task, expliziter serieller finger tapping task [= Walker Task], impliziter serieller finger tapping task [=serial reaction time task]) durchgeführt.

Beim Greifparadigma werden die unterschiedlichen Phasen des Handtransportes analysiert (Beschleunigungsphase, Bremsphase und Zielphase). Sollte bei Migränepatienten die cerebelläre Beteiligung eine Rolle spielen, wären Anzeichen charakteristischer Symptome einer Kleinhirnstörung wie Intentionstremor oder Dysmetrie zu erwarten. Der finger tapping task (FTT) ist ein weit verbreiteter motorischer Leistungstest, von dem zahlreiche Varianten existieren (Yeudall et al., 1987; Brandon et al., 1986; Machetanz et al., 1993; Mates, 1990; Ruff und Parker, 1993). Er dient zur Testung einfacher motorischer Leistungen und wird monomanuell durchgeführt. Seine Sensitivität zur Unterscheidung von Patienten und Kontrollen scheint sehr hoch zu sein z.B. für Alzheimer (Duchet et al., 1994), Hypoxämie (Berry et al., 1989), chronische Hirnschäden (Murelius und Haglund, 1991) und kortikale Läsionen, besonders der linken Hemisphäre und des Frontallappens (Arcia und Gualtieri, 1994; Haaland et al., 1994; Kraft et al., 1992; Shimoyama et al., 1990; Haaland et al., 1987; Leonard et al., 1988). Der alternierende FTT, bei dem die Studienteilnehmer abwechselnd mit dem rechten und linken Zeigefinger tippen müssen, ist nach einer Studie von Scherer et al. aus dem Jahre 1997 in der Lage, kleinste psychomotorische Dysfunktionen aufzuzeigen. Hierbei wird die bimanuelle Koordination der Probanden getestet. Der aFTT zeigte bei

Migränepatienten eine signifikante Verlangsamung im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Scherer et al., 1997).

Um die beiden unterschiedlichen Formen des Lernens, explizites und implizites Lernen, getrennt voneinander beurteilen zu können, absolvierten die Studienteilnehmer zwei verschiedene Tapping tests: Beim expliziten seriellen finger tapping task (nach seinem Erfinder im Folgenden als Walker-Task bezeichnet) wurden die Studienteilnehmer darüber aufgeklärt, dass es sich hierbei um einen sogenannten expliziten Lerntest handelt, d.h., es gab eine ganz bestimmte Sequenz (4-1-3-2-4), die es zu erlernen galt und die von den Probanden fortlaufend getippt werden sollte. Der Walker Task testet die interdigitale Koordination, er wird monomanuell durchgeführt. Der Serial-Reaction-Time-Task (SRTT) hingegen wurde den Studienteilnehmern als Reaktionstest vorgestellt. Auf diese Weise lernten die Probanden die im Test befindliche Sequenz implizit, d.h., sie waren sich nicht dessen bewusst, dass es eine Sequenz gab, die es zu erlernen galt.

Die in unserer Studie verwendeten Tests sind absichtlich so ausgewählt worden, dass dem Kleinhirn eine unterschiedlich starke Beteiligung an der Ausführung der Tests zukommt. Der monomanuelle FTT ist ein einfacher Test, bei dem das Kleinhirn nicht gefordert ist. Der alternierende FTT ist komplexer. Beim Walker Task ist eine intakte Kleinhirnfunktion erforderlich zum Erlernen der Sequenz. Zum Erlernen des SRTT ist das Kleinhirn primär zwar nicht erforderlich, jedoch zur Expression des Erlernten. Die anspruchsvollste Aufgabe an das Kleinhirn stellt in unserer Studie das Greifparadigma dar, da hierbei recht gut etabliert ist, wie sich Störungen des Kleinhirns äußern. Basierend auf der Hypothese cerebellärer Auffälligkeiten bei Migränepatienten wäre demnach zu erwarten, dass sie bei einfachen Testungen vergleichbare Ergebnisse wie die Normalprobanden erzielen, während sie bei Aufgaben mit höheren Anforderungen an das Kleinhirn schlechtere Ergebnisse erzielen.

Hypothesen:

1. Bei einfachen Fingerbewegungen, deren Koordination eine geringe zerebelläre Komponente haben, unterscheiden sich die Testergebnisse zwischen gesunden Probanden und Migränepatienten nicht. Geprüft wird dies mit dem monomanuellen und bimanuellen Fingertapping Test.
2. Bei komplexeren Bewegungstests, wie z.B. der Steuerung serieller Fingerbewegungen (monomanuell) und auch impliziten Lernmechanismen, bei deren Expression von gelernten motorischen Fertigkeiten dem Kleinhirn eine größere

Bedeutung zukommt (siehe Model von Hirosaka & Doyon), werden die Migränepatienten eine Beeinträchtigung zeigen.

3. In einer gezielten Greifbewegung zeigen sich bei Patienten mit einer Migräne in jener Phase bevorzugt Störungen, in der die zerebelläre Leistung am Höchsten ist, dieses betrifft die Zielphase einer Greifbewegung.

2. Methodik

2.1. Untersuchte Personen

Die folgenden Untersuchungen wurden prospektiv in den Jahren 2006 und 2007 an 15 Normalprobanden (NP), 16 Migränepatienten mit Aura (M+A) und 15 Migränepatienten ohne Aura (M-A) im Motoriklabor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt. Die Patienten wurden anhand der International Headache Society in die verschiedenen Gruppen eingeteilt.

2.1.1. International Headache Society

Die International Headache Society (IHS) hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer die Migräne in 17 Untergruppen unterteilt werden kann. Von einer Migräne ohne Aura kann gesprochen werden, wenn in der Krankengeschichte mindestens fünf Migräneattacken mit einer Dauer von 4-72 Stunden auftraten, bei denen mindestens zwei der vier Hauptkriterien erfüllt sind:

- Hemikranie, Seitenwechsel ist möglich
- mittlere bis starke Schmerzintensität
- pulsierender oder pochender Schmerzcharakter
- Verstärkung durch körperliche Aktivität

Zusätzlich muss mindestens ein vegetatives Symptom, also Übelkeit, Erbrechen, Photophobie oder Phonophobie vorhanden sein (Olesen et al. 2006).

Von einer Migräne mit Aura wird nach den Richtlinien der IHS gesprochen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Vollständig reversible Sehstörung, Gefühlsstörungen oder Sprachstörungen
- sich langsam entwickelnde oder ablösende Aurasymptome mit einer Dauer von 5-60 Minuten

2.1.2. Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte anhand von Patientenlisten der Klinik für Neurologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und aus dem Kollegen- und Freundeskreis. Alle Teilnehmer wurden ordnungsgemäß über die Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die Studie wurde durch eine Ethikkommission genehmigt.

Da die Effektstärken der Unterschiede in den Ergebnissen nicht bekannt sind, wurden vergleichbare Gruppengrößen zu den vorbestehenden Arbeiten (Sándor et al., 2001) gewählt.

2.1.3. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren: Alter zwischen 21 und 69 Jahren beiderlei Geschlechts. Als Kontrollgruppe wurde eine Gruppe aus 15 gesunden Testpersonen gebildet ohne Kopfschmerzen in der eigenen oder Familienanamnese. Für die Migränepatienten war Voraussetzung, dass ihre Kopfschmerzen eindeutig gemäß diagnostischer Kriterien der International Headache Society klassifiziert werden konnten, um sie entsprechend den Gruppen Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura zuordnen zu können.

2.1.4. Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden gewählt: neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte (abweichend von der Diagnose Migräne), regelmäßige oder akute Medikamenteneinnahme (Pille war erlaubt). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Teilnehmer, wenn sie einen oder mehrere der folgenden aufgeführten Befunde aufwiesen:

- Auffälligkeiten im neurologischen Befund
- Neurologische Vorerkrankungen (außer Migräne)
- Befund einer unilateralen Kleinhirnläsion oder Anamnese oder Befund einer bilateralen Kleinhirnaffektion
- Anamnese oder Befund einer entzündlichen oder tumorösen Erkrankung des Gehirns, des Rückenmarks oder ihrer Häute
- Anamnese einer Hirnkontusion oder offenen Schädelhirnverletzung
- Befund eines akuten Hirninfarktes
- Anamnese oder Befund einer intrazerebralen Blutung jeglicher Ätiologie
- Jegliche Form von Aphasie
- Myelopathie jeglicher Ätiologie

- Myopathie jeglicher Ätiologie
- Sehschwäche über 5/50
- Hemianopsie
- Hörstörung, die das Verständnis der Unterhaltungssprache über eine Entfernung von etwa 1m nicht mehr erlaubt
- Anamnese oder Vorliegen einer Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit, Drogenabusus
- Einnahme von Neuroleptika, Antidepressiva oder Benzodiazepinen während des Tages
- Schmerzzustände in Schulter- und/oder Ellenbogen- und/oder Hand- und/oder Fingergelenken, die sich bei Beanspruchung manifestieren
- Anamnese einer Fraktur der Schulter-, Ellenbogen-, Hand- oder Fingergelenke im Verlauf der letzten 12 Monate vor der Untersuchung
- Zustand nach Implantation einer Gelenksendoprothese im Bereich einer der oben genannten Gelenke
- Jegliche Amputation oder Teilamputation der Arme
- Fingerdeformitäten, die als Ursache von Schmerzen oder unphysiologischem Bewegungsablauf die Untersuchungen beeinträchtigen
- Professionelle Schreibmaschinenschreiber(Innen) und Pianisten
- Studienteilnahme an der hiesigen Klinik, so dass ausgeschlossen werden kann, dass die motorischen Aufgaben nicht schon im Vorfeld bekannt waren und dieses die Lernleistungen beeinflussen würde.

2.1.5. Demographische Daten des Patientenkollektivs

Die demographischen Daten der Stichprobe (Alter, Geschlecht) sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Demographische Daten des Patientenkollektivs

Gruppe	Stichprobengröße N	Durchschnittsalter in Jahren	Altersspanne in Jahren	Geschlecht	
				Weibl.	Männl.
NP	15	34,07	24 – 62	10	5
M-A	15	34,00	24 – 49	10	5

M+A	16	35,44	21 – 69	11	5
-----	----	-------	---------	----	---

Hinsichtlich Alter und Geschlecht gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Ergebnisse hierzu sind in zwei getrennten Tabellen im Ergebnisteil Kapitel 3.1 aufgeführt, da sowohl bei den Tapping-Tests, als auch beim Greifparadigma Probanden ausgeschlossen werden mussten (nähere Erläuterung hierzu in Kapitel 3.1).

2.2. Klinische Untersuchung

Die Untersuchung der Patienten und Kontrollen erfolgte für alle 3 Gruppen (NP, M+A, M-A) nach dem gleichen, standardisierten Verfahren. Die Migränepatienten wurden anhand diagnostischer Kriterien der International Headache Society in die entsprechende Gruppe Migräne mit Aura bzw. Migräne ohne Aura eingeteilt. Es wurde darauf geachtet, dass sich die Patienten im attackenfreien Intervall befanden und keinerlei Dauer- oder prophylaktische Medikation zu sich nahmen.

2.2.1. International Cooperative Ataxia Rating Scale

Zunächst wurde anhand der International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS-Skala) für jeden Studienteilnehmer die individuelle Punktzahl ermittelt. Bei der ICARS-Skala handelt es sich um eine von Trouillas et al. entwickelte internationale Ataxieskala, mit der die Schwere zerebellärer Symptomatik quantifiziert werden kann (Trouillas et al., 1997). Sie ist in verschiedene Teilbereiche untergliedert. Der Teilbereich Haltungs- und Gangstörungen beinhaltet die Qualitäten Gehfähigkeit (10m freies Gehen mit Drehung), Gehgeschwindigkeit, Stehfähigkeit, Fußabstand im sicheren, selbst gewählten Stand, Körperschwankungen bei geschlossenen Füßen und geöffneten sowie geschlossenen Augen, sowie die Sitzposition (Schenkel zusammen, harter Sitz, Arme überkreuzt). Die Bewegungsfunktionen wurden anhand des Knie-Hacke-Tests, Finger-Nase-Tests (Störungen des Bewegungsablaufes, Dysmetrie, Intentionstremor), Finger-Finger-Tests, sowie Diadochokinese und Spiralenzeichnen getestet. Sprechstörungen wurden im Anamnesegespräch und durch das Wiederholen eines Standardsatzes auf Flüssigkeit und Sprache hin bewertet. Vorhandene Störungen der Okulomotorik wurden anhand von Blickfolgebewegungen, Blickrichtungsnystagmen und eventuell auftretenden Sakkaden erfasst, wobei bei Sakkaden zusätzlich eine mögliche Dysmetrie ausgeschlossen oder bestätigt werden musste. Das Zusammentragen der Ergebnisse aus den verschiedenen Teilbereichen ergibt eine

Punktzahl zwischen 0 und 100. Dabei gibt ein Wert von 0/100 keine und ein Wert von 100/100 eine schwerste Ataxie an.

2.2.2. Händigkeitstest nach Brenda Millner

Um die Frage der Händigkeit für die folgenden Tapping-Tests standardisieren zu können, mussten die Testpersonen noch vor Beginn der Übungen einen Händigkeitstest ausfüllen. Auf diesem mussten sie zum Einen ausfüllen, ob sie Rechts-, Linkshänder oder Ambidexter sind, zum Anderen mussten sie zu 20 Fertigkeiten des alltäglichen Lebens angeben, ob sie sie immer mit rechts (1 Punkt), fast immer mit rechts (2 Punkte), gleichwertig mit rechts und links (3 Punkte), fast immer mit links (4 Punkte) oder immer mit links (5 Punkte) ausführen. Diese Fertigkeiten beinhalten Dinge wie Zähneputzen, schreiben, Messer halten etc. Die Punkte wurden addiert und somit für jeden Studienteilnehmer eine individuelle Punktzahl ermittelt. Die insgesamt 20 Fragen des Händigkeitstest wurden noch einmal unterteilt in die ersten 6 Fragen, die den Händigkeitswert 1 ergeben und besonders aussagekräftig sind bezüglich der Händigkeit, und die Fragen 7-20, die den Händigkeitswert 2 ergeben. Die Bewertung des Händigkeitstests erfolgte nach Brenda Millner, wobei Rechtshänder Punktzahlen von 30 Punkten oder weniger erreichen, Ambidexter Punktzahlen zwischen 31 und 54 und Linkshänder Ergebnisse von 55 Punkten oder mehr.

Die Daten der ICARS-Skala und des Händigkeitstests wurden so standardisiert erfasst. Zudem wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Händigkeit, Alter bei Diagnosestellung, Häufigkeit der Migräneattacken, Attackendauer, Schmerzlokalisierung, Schmerzcharakter, Schmerzverstärker, Begleiterscheinungen und Familienanamnese. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS statistics. Es handelt sich hierbei um eine Statistiksoftware der Firma SPSS (Superior Performing Software System), welche das grundlegende Datenmanagement und umfangreiche statistische und grafische Datenanalysen mit den gängigsten statistischen Verfahren ermöglicht.

2.3. Finger tapping task

2.3.1. Versuchsaufbau

Die Studienteilnehmer wurden an den gleichen Tisch gesetzt, auf welchem sich ein Notebook mit den darauf programmierten Tests befand. Das Notebook wurde durch ein USB-Datenkabel mit speziell für die Tests präparierten Tastaturen (eine für den Finger-Tapping-Task und eine gemeinsame für den Walker-Task und den Serial-Reaction-Time-

Task) verbunden. Der Stuhl, auf dem die Probanden saßen, war in der Höhe verstellbar, so dass jeder Proband für sich die optimale Höhe zum Tisch einstellen konnte. Die Tastatur für den Finger-Tapping-Task (FTT), auf der sich im Abstand von etwa 20cm nur zwei Tasten befanden (eine für den rechten Zeigefinger und eine für den linken [siehe Abbildung 1]) wurde so auf dem Tisch positioniert, dass der Unterarm des Probanden zwischen Tischkante und Tastatur aufgelegt werden konnte. Das Programm war mit e-Prime [Hersteller: Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, USA] programmiert, welches unabhängig von dem Betriebssystem eine Zeiterfassung im Millisekundenbereich erreicht und nicht auf den internen Zeitgebern der Betriebssysteme angewiesen ist. Diese Programmierart gilt auch für die weiteren beiden Tests (Walker Test und SRTT).

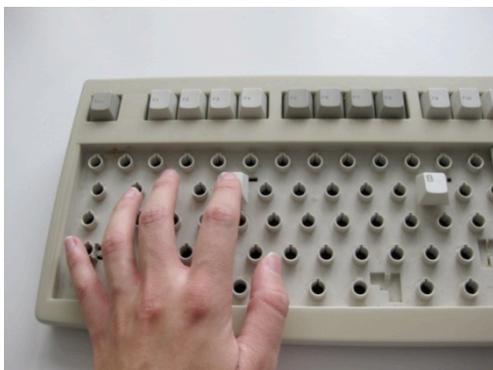


Abb.1: Tastatur des FTT-Test: Der Proband soll so oft wie möglich eine Taste in einem definierten Zeitrahmen anschlagen.

2.3.2. Durchführung

Beim Finger-Tapping-Task wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, mit aufgelegtem Unterarm ihre beiden Zeigefinger auf den dafür vorgesehenen Tasten zu positionieren. Auf ein Startkommando hin sollten sie je Testlauf von zehn Sekunden so schnell und oft wie möglich mit dem entsprechenden Zeigefinger die Taste betätigen. Dabei waren die Testläufe folgendermaßen aufgeteilt: Zunächst erfolgten fünf Läufe mit dem rechten Zeigefinger à zehn Sekunden, wovon der erste Lauf als Probelauf nicht mit in die Wertung einging. Zwischen den einzelnen Läufen wurden jeweils zehn Sekunden Pause eingelegt zum Entspannen der Hand- und Armmuskulatur. Danach folgten fünf Testläufe mit dem linken Zeigefinger, wovon der erste wieder verworfen wurde. Abschließend erfolgte der alternierende Finger-Tapping-Task (aFTT), bei dem strikt abwechselnd rechts-links getippt werden musste. Die Testpersonen wurden angewiesen, so schnell und akkurat wie möglich zu tippen und Fehler

und Unterbrechungen zu vermeiden. Der aFTT enthielt insgesamt neun Testläufe, wovon der erste wieder als Probelauf verworfen wurde und zwischen den Läufen 1-5 und den Läufen 6-9 etwa eine Minute Pause eingelegt wurde. Um zeitliche Verzögerungen zu minimieren, die möglicherweise zwischen dem Registrieren des Startkommandos und dem erstmaligen Betätigen der Taste auftreten konnten, wurde den Testpersonen bei allen drei Testversionen das Startkommando etwa zwei Sekunden vor dem eigentlichen Testbeginn erteilt. Der Test dauerte insgesamt etwa sechs Minuten.

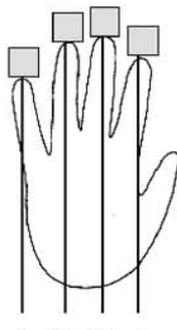
2.3.3. Datenauswertung

Die Ergebnisse der Studienteilnehmer wurden während der Durchführung der Tapping-Tests automatisch als Microsoft Office Word 2007-Dateien auf dem Notebook abgespeichert. Gemessen wurde beim Finger-Tapping-Task die Anzahl der korrekten Tastenanschläge jedes Testlaufes, sowohl für die Läufe mit Rechts bzw. Links als auch für das Alternierende Tapping.

2.4. Expliziter serieller finger tapping task (Walker-Task)

2.4.1. Versuchsaufbau

Für die beiden anderen Tests (Walker-Task und Serial-Reaction-Time-Task) wurde die Tastatur auf dem Tisch gegen eine andere ausgetauscht. Auf der Tastatur befanden sich vier Tasten nebeneinander, auf die die Testperson ihren kleinen Finger, Ringfinger, Mittelfinger und Zeigefinger der nicht-dominanten Hand positionieren sollte. Die Tasten waren von links nach rechts wie folgt durchnummeriert: Nummer vier für den kleinen Finger, Nummer drei für den Ringfinger, Nummer zwei für den Mittelfinger und Nummer eins für den Zeigefinger [siehe Abbildung 2]. Auch hierbei wurde die Tastatur so auf dem Tisch positioniert, dass der Unterarm aufgelegt werden konnte.



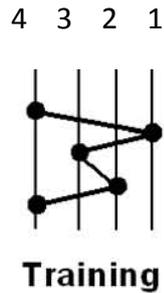


Abb.2: Fingerposition des Walker- und SRTT-Test (Abbildung stammt aus: Witt, K., Margraf, N., Bieber, C., Born, J. and Deuschl, G., 2010. Sleep consolidates the effector-independent representation of a motor skill. *Neuroscience*. 171, 227-234.)

2.4.2. Durchführung

Beim Walker-Task wurden die Studienteilnehmer darüber aufgeklärt, dass es sich hierbei um einen Lerntest handelt, d.h., es gab eine ganz bestimmte Sequenz (4-1-3-2-4), die es zu erlernen galt. Vor Beginn des Tests durften die Probanden die Zahlenfolge zum Üben viermal eintippen. Der anschließende Test bestand aus insgesamt zehn Lerneinheiten à 30 Sekunden, innerhalb derer die oben stehende Zahlenfolge durchlaufend getippt werden sollte, und zwar mit der Fingerzuordnung wie oben beschrieben. Zwischen den einzelnen Lerneinheiten waren jeweils Pausen mit einer Dauer von 30 Sekunden eingebaut. Die letzten fünf Sekunden der Pausen wurden mit akustischem Signal vom Computer heruntergezählt, damit die Testpersonen den Beginn der Lerneinheiten nicht verpassten. Die zu tippende Sequenz war während der gesamten Zeit des Tests auf dem Bildschirm für den jeweiligen Probanden sichtbar [siehe Abbildung 3]. Die Testpersonen wurden darauf hingewiesen, so akkurat und schnell wie möglich zu tippen. Der Test dauerte insgesamt etwa neunzehn Minuten.

Die Reihenfolge der
Fingerbewegungen ist:

4 - 1 - 3 - 2 - 4

0



Abb.3: Screenshot des Walker-Paradigmas. Der Proband wird aufgefordert, so schnell wie möglich fortlaufend eine vorgegebene Zahlenfolge zu tippen.

2.4.2. Datenauswertung

Beim Walker-Task wurden in jeder Lerneinheit folgende Parameter gemessen: Anzahl der richtig getippten Sequenzen pro 30 s, Anzahl der Tastenanschläge für jeden Lauf à 30 s, die Fehler pro Sequenz. Mit Hilfe folgender Formel wurden die Fehler pro Lernblock à 30 Sekunden errechnet: Fehler pro Lernblock = ((Anzahl der Tastenanschläge – (5x Anzahl der richtig getippten Sequenzen)) / Anzahl der richtig getippten Sequenzen).

2.5. Serial Reaction Time Task

2.5.1. Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau beim Serial Reaction Time Task gleicht dem beim Walker Task (siehe Kapitel 2.4.1. und Abbildung 2).

2.5.2. Durchführung

Der Serial-Reaction-Time-Task (SRTT) wurde den Probanden als Reaktionstest vorgestellt. Auf diese Weise lernten die Probanden die im Test befindliche Sequenz implizit, d.h., sie müssen sich nicht dessen bewusst werden, dass es eine Sequenz gab, die es zu erlernen galt. Auf der Tastatur befanden sich, wie auch beim Walker-Task vier Tasten, auf welcher die

Testpersonen ihren kleinen Finger, Ringfinger, Mittelfinger und Zeigefinger positionieren sollten. Der Test wurde mit der non-dominanten Hand durchgeführt. Vier Felder waren auf dem Bildschirm sichtbar. Jedes der vier Felder entsprach einer der vier Tasten auf der Tastatur, auf welcher die Finger des Probanden ruhten. Das Feld ganz links auf dem Bildschirm entsprach der Taste Nr. vier, auf der der kleine Finger ruhte, das zweite Feld von links der Taste Nr. drei (Ringfinger), das dritte Feld von links der Taste Nr. zwei (Mittelfinger) und das rechte Feld der Taste Nr. eins (Zeigefinger)[siehe Abbildung 4]. Die Testpersonen wurden aufgefordert, bei Aufleuchten einer der vier Felder auf dem Bildschirm so schnell und akkurat wie möglich die dazu korrespondierende Taste mit dem richtigen Finger zu betätigen. Wenn die richtige Taste gedrückt wurde, verschwand das blau leuchtende Feld und ein anderes leuchtete auf. Wurde die falsche Taste gedrückt, leuchtete das Feld weiterhin, bis der Proband die korrekte Taste betätigte. Zusätzlich wurde er durch den Schriftzug „Bitte drücken Sie die richtige Taste“ darauf hingewiesen, dass er die Falsche betätigt hatte.

Der SRT-Task bestand aus zwei Teilen, einem Trainingsteil und dem eigentlichen Testteil. Der Trainingsteil war folgendermaßen aufgebaut: Zunächst folgte der erste Randomblock (R1), bestehend aus 50 zufällig aufeinander folgenden Positionen, innerhalb derer sich keine Reihenfolge wiederholt. Danach folgte der Sequenzblock (S), in dem sich eine immer wiederkehrende Reihenfolge von 12 Zahlen (2-3-1-4-3-2-4-1-3-4-2-1) insgesamt 25mal wiederholt. Darauf folgte der zweite Randomblock (R2), der wieder aus 50 zufällig aufeinanderfolgenden Zahlen bestand. Der Trainingsteil wurde konzipiert, um die Probanden auf den im Anschluss folgenden Testteil vorzubereiten und ihnen die Möglichkeit zu geben, durch Erkennen und Üben der Reihenfolge im Trainingsteil im Testteil besser abzuschneiden. Der eigentliche Testteil setzte sich zusammen aus einem ersten Randomblock (siehe oben), dem Sequenzblock mit 15 Wiederholungen (obenstehende Zahlenfolge) und einem zweiten Randomblock (siehe oben). Er wurde im Anschluss an den Trainingsteil des SRT-Task durchgeführt. Insgesamt dauerte der Test je nach Reaktionszeit der Testperson etwa 12 Minuten.

Nach Abschluss des Tests wurde den Testpersonen die Frage gestellt, ob ihnen bei der Untersuchung etwas aufgefallen sei, um zu eruieren, ob sie die wiederkehrende Zahlenfolge bemerkt hatten. Die Testpersonen, die diese Regelmäßigkeit nicht bemerkt hatten, wurden daraufhin befragt, ob sie die Existenz einer Reihenfolge in der Bewegungsabfolge für möglich hielten. Die dritte und letzte Frage im Anschluss an den SRT-Task lautete, ob die Testperson in der Lage sei, die Zahlenfolge oder Teile dieser wiederzugeben. Die Antworten der Testpersonen wurden schriftlich festgehalten.

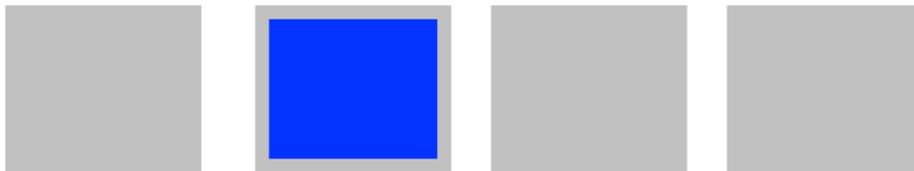


Abb.4: Screenshot vom SRTT. In einer von 4 horizontal angeordneten Position erscheint ein blaues Quadrat. Der Proband bedient mit der linken Hand eine Tastatur mit vier zu den visuellen Stimuli korrespondierenden Tasten (Digit II bis V, auf der Abbildung nicht gezeigt) und reagiert so schnell wie möglich mit dem entsprechenden Tastendruck.

2.5.3. Datenauswertung

Beim Trainingsteil wurden folgende Parameter gemessen: die mittlere Anschlagzeit für R1, die Anschlagzeiten der Sequenzen 1-25 und die mittlere Anschlagzeit für R2. Beim Testteil wurden folgende Parameter gemessen: die Anzahl der Fehler (in %) und die Anzahl der Reaktionszeiten unter 200 msec (in %) jeweils für R1, S und R2, die mittlere Anschlagzeit in R1 und R2 und die Anschlagzeiten der Sequenzen 1-15.

Zur weiteren Bearbeitung mussten die als ASCII File abgespeicherten Daten der 3 Tapping-Tests zunächst manuell in Microsoft Office Excel 2007 eingegeben werden und später in SPSS überführt werden. Die Ergebnisse aus der Befragung nach der Bewegungssequenz des SRT-Tasks wurden ebenfalls eingefügt. Mit Hilfe dieser Daten war es nun möglich, detaillierte Berechnungen zu speziellen Parametern durchzuführen und die ermittelten Werte graphisch darzustellen.

2.6. Greifparadigma

2.6.1. Versuchsaufbau

Die Probanden saßen auf einem in der Höhe verstellbaren Stuhl mit Rückenlehne, vor ihnen ein Tisch mit der darauf aufgebauten Greifschiene. Die Hand ruhte vor Beginn der Greifbewegung auf einer etwa 5x5 cm großen Ablagefläche, der Arm war im Ellenbogen um 90° flektiert. Das Ziel in Form eines Plastikstöpsels mit einem Durchmesser von etwa 1 cm war am Ende der Greifschiene etwa 34 cm hoch über dem Tisch und in einer Entfernung von etwa 50 cm vom Körper entfernt angebracht. Ein Reflektionsmarker war am Epicondylus radialis des Handgelenkes der Probanden befestigt [siehe Abbildung 5]. Ein Infrarot-Bewegungsanalyse-System mit 4 Kameras (Mac Reflex version 3.2, Qualisys, Schweden) wurde verwendet, um die 3-D-Position des Markers bei 50 Hz aufzuzeichnen. Die 4 Kameras waren an einem Balken vor dem Tisch in etwa 1,8 m Höhe angebracht [siehe Abbildung 6].

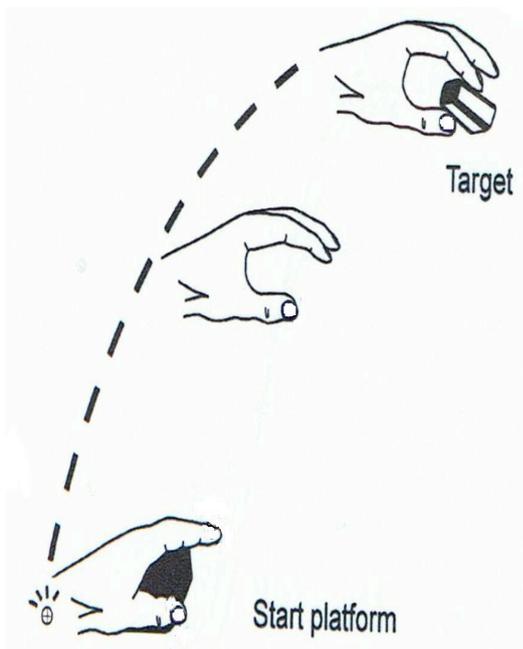


Abb.5: Reflektionsmarker

(Grafik aus: Deuschl et al. Essential tremor und cerebellar dysfunction. Clinical und kinematic analysis of intention tremor. Brain 2000, 123, 1568-1580.)

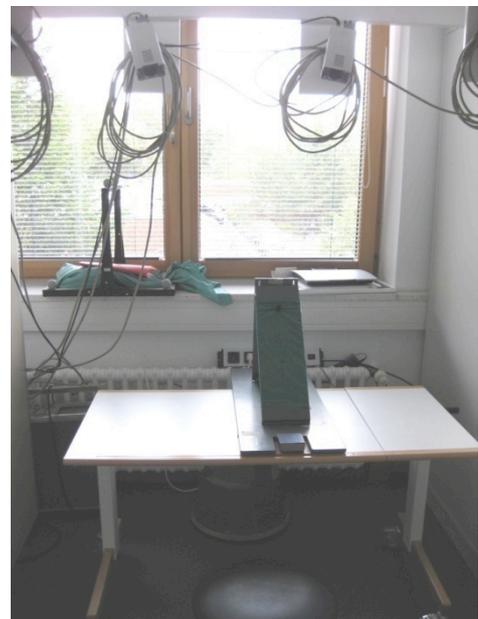


Abb.6: Greifparadigma mit Kamerasystem

2.6.2. Durchführung

Die Probanden wurden aufgefordert, auf ein Signal hin mit der auf der Ablagefläche ruhenden Hand so exakt wie möglich das Ziel mit Daumen und Zeigefinger kurz zu umschließen und anschließend die Hand wieder auf der Ablagefläche abzulegen. Das Tempo konnte hierbei selbst gewählt werden. Die Probanden durften diesen Bewegungsablauf mit jeder Hand dreimal üben, danach wurden jeweils 3 Bewegungseinheiten der rechten, sowie der linken Hand durchgeführt und aufgezeichnet.

Eine Bewegungseinheit dauerte etwa 70 Sekunden, innerhalb derer die Greifbewegung zum Ziel hin und wieder zurück zur Ablagefläche mehrfach auf ein Signal hin durchgeführt wurde.

2.6.3. Datenauswertung

Ein Infrarot-Bewegungsanalyse-System mit 4 Kameras (Mac Reflex version 3.2, Qualisys, Schweden) wurde verwendet, um die 3-D-Position des Handgelenkmarkers bei 50 Hz kontinuierlich aufzuzeichnen. Die aufgezeichnete Bewegung wurde in ein Koordinatensystem übertragen und für off-line-Analysen gespeichert. Um die verschiedenen Bewegungsphasen getrennt voneinander analysieren zu können, wurde der Handtransport in verschiedene Phasen unterteilt (von Hofsten, 1991). Während der ersten Phase ruhte die Hand auf der Ablagefläche (support period). Die Phase beginnt 500ms vor Bewegungsstart und endet, sobald die Bewegung schneller als 0,05 m/s wird. Die darauf folgende Phase ist die Beschleunigungsphase, welche bis zur Maximalgeschwindigkeit der Bewegung dauert. Daran schließt sich die Bremsphase an, welche endet, sobald die Bewegungsgeschwindigkeit 0,05 m/s unterschreitet. Die letzte Phase ist die Zielphase, welche mit Erreichen des Zieles von Daumen und Zeigefinger endet (siehe Abbildung 7).

Folgende Parameter wurden dabei erfasst: Spitzengeschwindigkeit (=Peak vel in m/s), maximale Beschleunigung (=MaxAcc in m/s), Distanz der Markerposition zwischen Beginn und Ende der Beschleunigungsphase (=D1_2 in mm) (die Distanzen entsprechen der gradlinig kürzesten Wegstrecke zwischen zwei Punkten der jeweiligen Bewegungsphase), Distanz der Markerposition zwischen Beginn und Ende der Bremsphase (=D2_3 in mm), Distanz der Markerposition zwischen Beginn und Ende der Zielphase(=D3_4 in mm), Distanz der Markerposition zwischen Beginn und Ende der ballistischen Phase= Beschleunigungs- und Zielphase (=D1_3 in mm), Distanz der Markerposition zwischen Beginn und Ende der gesamten Bewegung (=D1_4 in mm), Bewegungspfad der Beschleunigungsphase (P1_2 in mm)(die Bewegungspfade entsprechen der tatsächlich zurückgelegten Wegstrecke des Handgelenkmarkers), Bewegungspfad der Bremsphase (=P2_3 in mm), Bewegungspfad der Zielphase (=P3_4 in mm), Pfadabweichung in der Beschleunigungsphase (=P1_2-D1_2 in mm), Pfadabweichung in der Bremsphase (=P2_3-D2_3 in mm), Pfadabweichung in der Zielphase (=P3_4-D3_4 in mm), Pfadabweichung in der ballistischen Phase (=P1_2+P2_3-D1_3 in mm), Pfadabweichung in der Gesamtbewegung (=P1_2+P2_3+P3_4-D1_4 in mm).

Der Vergleich der tatsächlich zurückgelegten Wegstrecke des Handgelenkmarkers (entspricht der Bewegungspfade P) und der gradlinig kürzesten Distanz zwischen Start- und Zielpunkten der jeweiligen Bewegungsphase (entspricht der Distanzen D) wurde festgelegt als sogenannter Krümmungsindex (entspricht der Pfadabweichung P-D) (Atkeson

and Hollerbach, 1985; Day et al., 1998). Diesen erhält man durch Subtraktion der geradlinig kürzesten Distanz von der tatsächlich zurückgelegten Wegstrecke (siehe Abbildung 8). So erhält man insgesamt 5 Krümmungsindices: den für die gesamte Bewegung, für die ballistische Phase, für die Beschleunigungsphase, für die Bremsphase und für die Zielphase. Mit Hilfe dieser Krümmungsindices kann man Aussagen über die Amplitude des Intentionstremors treffen.

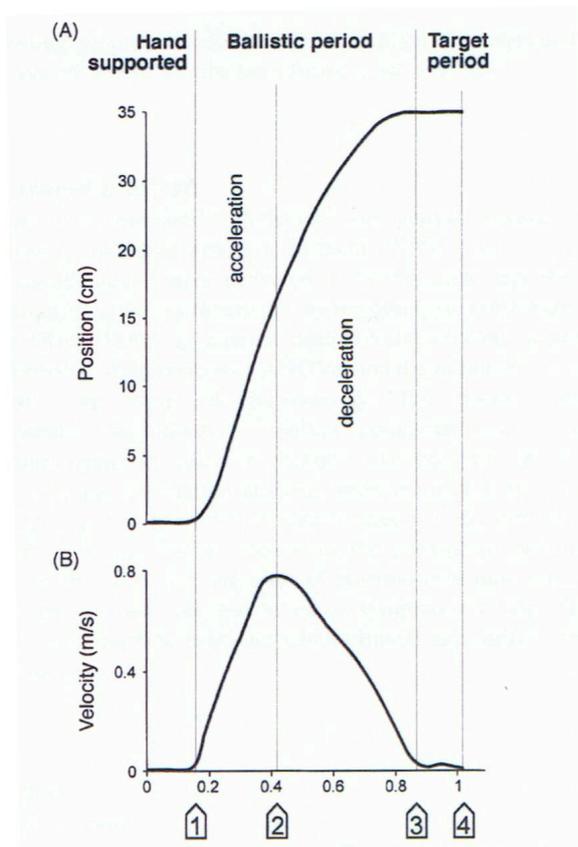


Abb.7: Fingerposition und Geschwindigkeit der Bewegungsphasen des Handtransportes mit Beschleunigungs-, Brems- und Zielphase

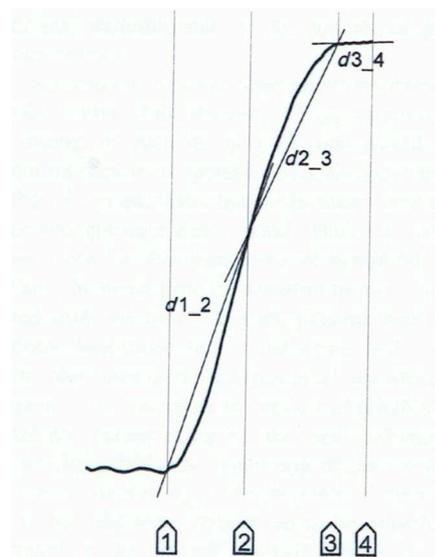


Abb.8: Bewegungspfad des Handgelenkmарkers und kürzeste Distanzen zwischen den Start- und Zielpunkten der verschiedenen Bewegungsphasen

(beide Grafiken aus: Deuschl et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction. Clinical and kinematic analysis of intention tremor. Brain 2000, 123, 1568-1580.)

2.7. Statistische Auswertung

Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte wie beschrieben standardisiert und unabhängig der Gruppenzugehörigkeit nach dem gleichen Schema. Anhand des Kruskal-Wallis-Tests und eines Chi-Quadrat-Tests nach Perarson wurden die Probanden hinsichtlich der demographischen Daten auf signifikante Unterschiede getestet. Mit allen Patienten und

Kontrollen wurden die Koordinationstests zur Ermittlung des ICARS-Score, der Händigkeitstest, das Greifparadigma sowie die Tapping-Tests unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Die erzielten Punktzahlen aus der ICARS-Score-Analyse wurden mittels einer einfaktoriellen ANOVA verglichen. Anhand der verschiedenen Tests wurden die Probanden hinsichtlich einfacher monomanueller motorischer Leistungen (FTT), bimanueller Koordination (aFTT), interdigitaler Koordination im expliziten Kontext (Walker Task), dem Lernen impliziter Regeln (SRTT) und hinsichtlich cerebellärer Auffälligkeiten in Form von Intentionstremor und Dysmetrie untersucht. Zur statistischen Auswertung wurden die 46 Studienteilnehmer, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, in die Gruppen Normalprobanden (NP), Migräne mit Aura (M+A) und Migräne ohne Aura (M-A) eingeteilt. Beim Greifparadigma wurde aus mehreren individuellen Messungen für jede Hand diejenige ausgewählt, bei der der Handgelenkmarker vollständig von den 4 Kameras erfasst wurde. Was im Einzelnen ausgewertet wurde, ist bereits bei der Datenauswertung in den Kapiteln 2.3.3. und 2.4.3. beschrieben. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde in der vorliegenden Studie zur Bestätigung normalverteilter Daten verwendet. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Ob sich die erzielten Ergebnisse der drei unterschiedlichen Gruppen signifikant unterscheiden, wurden anhand einfaktorieller ANOVAs und ANOVAs mit Messwertwiederholung ermittelt. Beim Walker Task und beim Greifparadigma wurde zudem eine post-hoc-Analyse zum Gruppenvergleich in einer ANOVA mit Messwertwiederholung zwischen den drei Gruppen angewandt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

Beim Vergleich der Parameter Alter, Geschlecht, Händigkeit, Händigkeitswert 1 und Händigkeitswert 2 anhand des Kruskal-Wallis-Test ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen feststellen, wie in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Zwei Probanden (einer aus der Gruppe der Kontrollen und einer aus der Gruppe Migräne mit Aura konnten nicht in die Auswertung der tapping tests mit eingehen, da sie sich die Zahlenfolge beim Walker-Test offensichtlich falsch eingeprägt hatten und durchgehend falsch getippt haben. In die Auswertung des Greifparadimas konnten vier Probanden (1 NP, 1 M - A und 2 M – A) nicht miteinbezogen werden, da es von ihnen keine Bewegungssequenz gab, in der der Handgelenksmarker durchgehend sichtbar war. Daher sind die Ergebnisse tabellarisch getrennt aufgeführt. Ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson in Bezug auf die Händigkeit ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p=0,59 für Händigkeit Wert 1, p=0,29 für Händigkeit Wert 2 und p=0,11 für Händigkeit rechts vs. links).

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten und Kontrollen bei den Tapping-Tests. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen in Klammern.
 χ^1 Statistischer Vergleich erfolgt bei nicht normalverteilten Daten mit dem Kruskal Wallis Test.

Variablen	Kontrollen N=14	Migräne – Aura n= 15	Migräne + Aura n=15	χ^2 χ^1	a
Alter [Jahre]	32,07 (12,5)	34,0 (8,78)	35,2 (13,89)	1,56	0,46
Geschlecht f:m	10:4	10:5	11:4	0,17	0,92
Händigkeit re: li	0,21 (0,58)	0,53 (0,64)	0,47 (0,74)	2,79	0,25
Händigkeit Wert 1 Frage 1-20	27,57 (10,83)	32,0 (13,38)	35,73 (22,73)	1,34	0,51
Händigkeit Wert 2 Frage 1-6	7,57 (4,29)	8,73 (4,38)	9,93 (8,06)	1,65	0,44

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten und Kontrollen beim Greifparadigma. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern.
 χ^2 Statistischer Vergleich erfolgt bei nicht normalverteilten Daten mit dem Kruskal Wallis Test.

Variablen	Kontrollen n=14	Migräne- Aura n=13	Migräne + Aura n=15	χ^2 χ^1	P
Alter [Jahre]	34,71 (14,62)	34,62 (9,29)	34,60 (13,48)	0,59	0,75
Geschlecht f:m	10:4	9:4	10:5	0,72	0,96
Händigkeit re: li	0,29 (0,61)	0,62 (0,65)	0,47 (0,74)	2,41	0,30
Händigkeit Wert 1 Frage 1-20	27,86 (10,86)	33,23 (13,99)	35,73 (22,73)	1,53	0,47
Händigkeit Wert 2 Frage 1-6	7,71 (4,30)	9,15 (4,58)	9,87 (8,09)	1,43	0,49

3.2. ICARS-Score Analyse

Beim Vergleich der erzielten Punktzahlen aus der ICARS-Score Analyse mittels einer einfaktoriellen ANOVA ergaben sich keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (F=2,33, p=0,11) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: ICARS-Score

	Kontrollen	Migräne – Aura	Migräne + Aura	F	P
ICARS-Score	1,2 (0,94)	1,53 (1,13)	2,63 (2,53)	2,33	0,11

3.3. Fingertapping-Task

Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest konnte für die erzielten Mittelwerte des Tapping-Tasks das Vorhandensein einer Normalverteilung bestätigt werden. Im Mittel

tappten die Kontrollpersonen 57,09 Taps mit der dominanten Hand, 51,54 Taps mit der nicht dominanten Hand und 83,69 Taps beim alternierenden Tapping. Beim alternierenden Tapping Lauf 1-4 erzielten die Kontrollpersonen einen Mittelwert von 79,59 Taps, während sie bei Lauf 5-8 einen Mittelwert von 87,79 Taps erreichten. Somit ergibt sich ein Unterschied von 8,2 Taps zwischen den beiden alternierenden Tapping-Blöcken. Die Migräne ohne Aura-Patienten erzielten 61,57 Taps mit der dominanten Hand, 57,93 Taps mit der non-dominanten Hand und 87,12 Taps beim alternierenden Tapping. Sie erzielten beim alternierenden Tapping Lauf 1-4 einen Mittelwert von 85,15 Taps und bei Lauf 5-8 einen Mittelwert von 89,07 Taps, so dass sich ein Unterschied zwischen den beiden Laufeinheiten von 3,92 Taps ergibt. Die Ergebnisse der Migräne mit Aura-Patienten betragen 57,22 beim dominanten Tapping, 52,10 beim non-dominanten Tapping und 83,25 beim alternierenden Tapping. Beim alternierenden Tapping Lauf 1-4 erreichten sie im Mittel 81,37 Taps und bei Lauf 5-8 85,13 Taps, so dass sich für die Migräne mit Aura-Patienten ein Unterschied zwischen den Laufeinheiten von 3,77 Taps ergibt. Die Ergebnisse des Finger-Tappings sind in Abbildung 7 und 8 dargestellt.

Eine Einfaktorielle ANOVA mit der Messvariablen Anzahl der Tappingleistung und dem Faktor Gruppe (Kontrollen, Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beim dominanten Tapping ($p=0,19$) und beim alternierenden Tapping ($p=0,81$). Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beim non-dominanten Tapping ($p=0,04$). Dieser signifikante Unterschied ist durch ein besseres Ergebnis der Migräne ohne Aura-Patienten sowohl gegenüber den Kontrollpersonen ($p=0,037$), als auch gegenüber den Migräne mit Aura-Patienten ($p=0,035$) getragen. Vergleicht man das non-dominante Tapping mit der nicht dominanten Hand der Kontrollpersonen mit dem der Migräne mit Aura-Patienten, ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,82$).

Der Vergleich der Anzahl der Taps im Verlauf (jeweils 4 Versuche für die monomanuelle Bedingung und 8 Versuche für die bimanuelle Bedingung), so zeigt eine ANOVA mit Messwertwiederholung mit der Messvariablen Anzahl der Tappingleistung und dem Faktor Gruppe keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Messwertwiederholung beim dominanten Tapping ($F=0,99$, $p=0,4$), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F=1,75$, $p=0,19$) und keine signifikante Interaktion ($F=0,73$, $p=0,63$). Beim non-dominanten Tapping zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied für Messwertwiederholung ($F=0,25$, $p=0,86$) und Interaktion ($F=0,82$, $p=0,56$), jedoch wie bereits bei der Einfaktoriellen ANOVA ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gruppe ($F=3,49$, $p=0,04$). Beim alternierenden Tapping zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($F=0,21$, $p=0,81$) und in Bezug auf die Interaktion ($F=1,34$, $p=0,21$),

jedoch ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Messwertwiederholung ($F=6,43$, $p=0,000$).

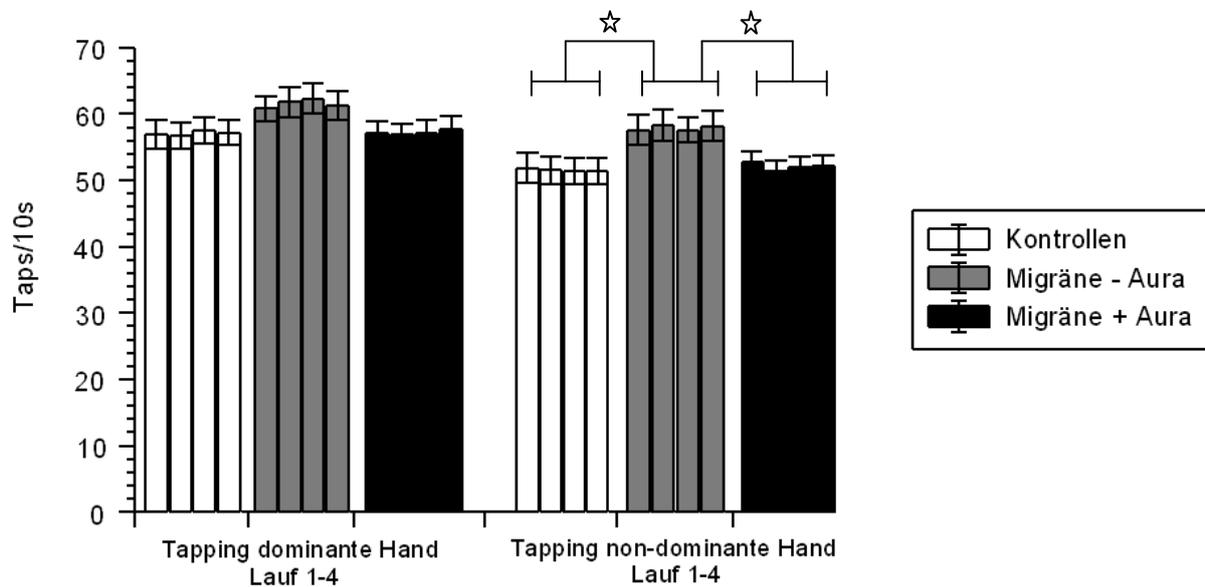


Abb. 7: Mittelwerte und SEM für die Tapping-Ergebnisse der dominanten Hand und der non-dominanten Hand für Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten. Signifikante Unterschiede sind mittels ☆ gekennzeichnet.

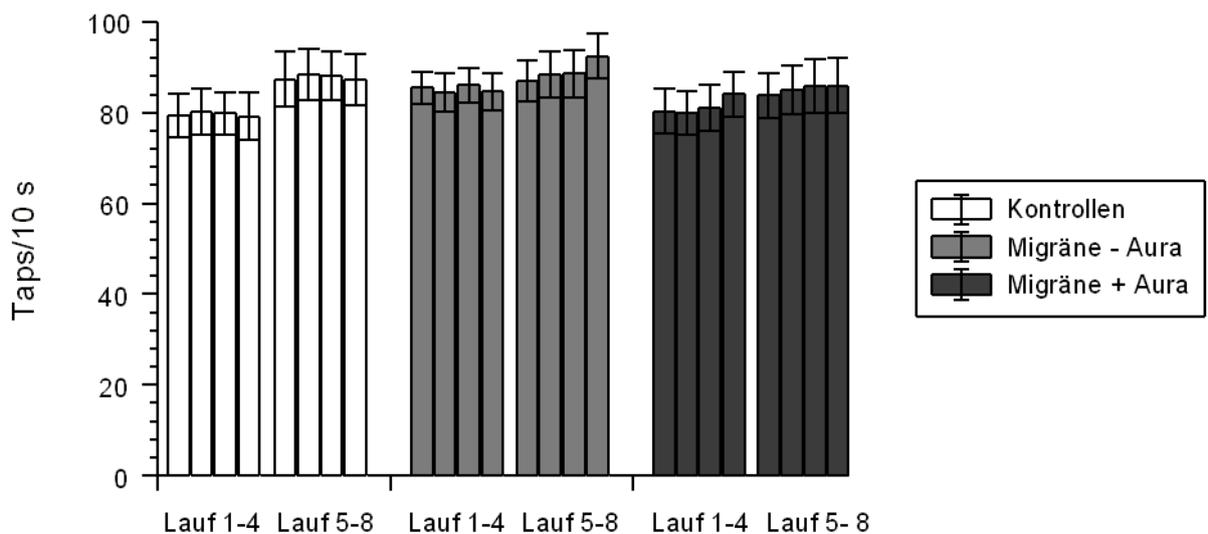


Abb. 8: Mittelwerte und SEM für die Tapping-Ergebnisse des alternierenden Finger-Tappings Lauf 1-8 für Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten. Signifikante Unterschiede für alle drei Gruppen hinsichtlich der Messwertwiederholung, kein Gruppenunterschied.

3.4. Walker-Task

Die Kontrollpersonen starteten im Durchschnitt mit 15,07 korrekt getippten Sequenzen in den ersten 30 Sekunden des sequentiellen Finger Tapping Test und erreichten eine Performance von 19,79 Sequenzen in den letzten 30 Sekunden. Die Migräne ohne Aura-Patienten starteten mit 10,4 Sequenzen und endeten mit 15,4 Sequenzen, während die Migräne mit Aura-Patienten sich von 11,27 auf 16,47 Sequenzen steigerten. Die Leistung der Gruppen ist in Abbildung 9 dargestellt. Eine ANOVA mit Messwertwiederholung mit der Messvariablen korrekt getippte Sequenzen pro Lauf und dem Faktor Gruppe zeigt einen signifikanten Effekt für den „within-subject-factor“ Lauf (Lauf 1-10)($F=11,64$, $p=0,000$) und einen signifikanten Effekt für den „between subject factor“ Gruppe ($F=6,82$, $p=0,003$) und keine signifikante Interaktion ($F=0,92$, $p=0,56$).

Eine post-hoc Analyse (Gruppenvergleich in einer ANOVA mit Messwertwiederholung zwischen den drei Gruppen) zeigt, dass der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen durch ein besseres Ergebnis der Kontrollen getragen ist (Kontrollen vs. Migräne ohne Aura-Patienten $p=0,004$ nach Scheffé und $p=0,003$ nach Bonferroni, Kontrollen vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,033$ nach Scheffé und $p=0,028$ nach Bonferroni, Migräne ohne Aura-Patienten vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,71$ nach Scheffé und $p=1,0$ nach Bonferroni).

Betrachtet man die Anzahl der Tastenanschläge pro Lauf, so starteten die Kontrollen im Mittel mit 79,93 Tastenanschlägen in Lauf 1 und erreichten 104,71 Tastenanschläge in Lauf 10. Die Migräne ohne Aura-Patienten starteten mit 61,93 Tastenanschlägen und erreichten 85,2 in Lauf 10, die Migräne mit Aura-Patienten schafften es von 62,8 auf 88,53 Tastenanschläge. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt. Eine ANOVA mit Messwertwiederholung bezüglich der Tastenanschläge pro Lauf zwischen den drei Gruppen zeigt signifikante Effekte für den „within-subject-factor“ Lauf ($F=11,63$, $p=0,000$) und den „between subject factor“ Gruppe ($F=6,5$, $p=0,004$) und keine signifikante Interaktion ($F=0,85$, $p=0,64$). Dieser Gruppenunterschied ist das Ergebnis eines besseren Abschneidens der Kontrollen im Vergleich zu den Migräne ohne Aura- ($F=4,97$, $p=0,002$ für den Faktor Lauf; $F=9,23$, $p=0,005$ für den Faktor Gruppe) und Migräne mit Aura- Patienten ($F=7,51$, $p=0,000$ für den Faktor Lauf; $F=7,43$, $p=0,01$ für den Faktor Gruppe), während die Gruppenvergleiche zwischen den Migräne-Gruppen keinen statistischen Unterschied zeigen ($F=0,31$, $p=0,58$ für den Faktor Gruppe; $F=0,85$ und $p=0,64$ für die Interaktion). Betrachtet man die Anzahl der Fehler pro Sequenz, so zeigt sich kein signifikanter Effekt für den Faktor „Lauf“ ($F=1,26$, $p=0,29$), kein signifikanter Gruppenunterschied ($F=2,25$, $p=0,12$) und keine signifikante Interaktion beider Faktoren ($F=1,44$, $p=0,14$).

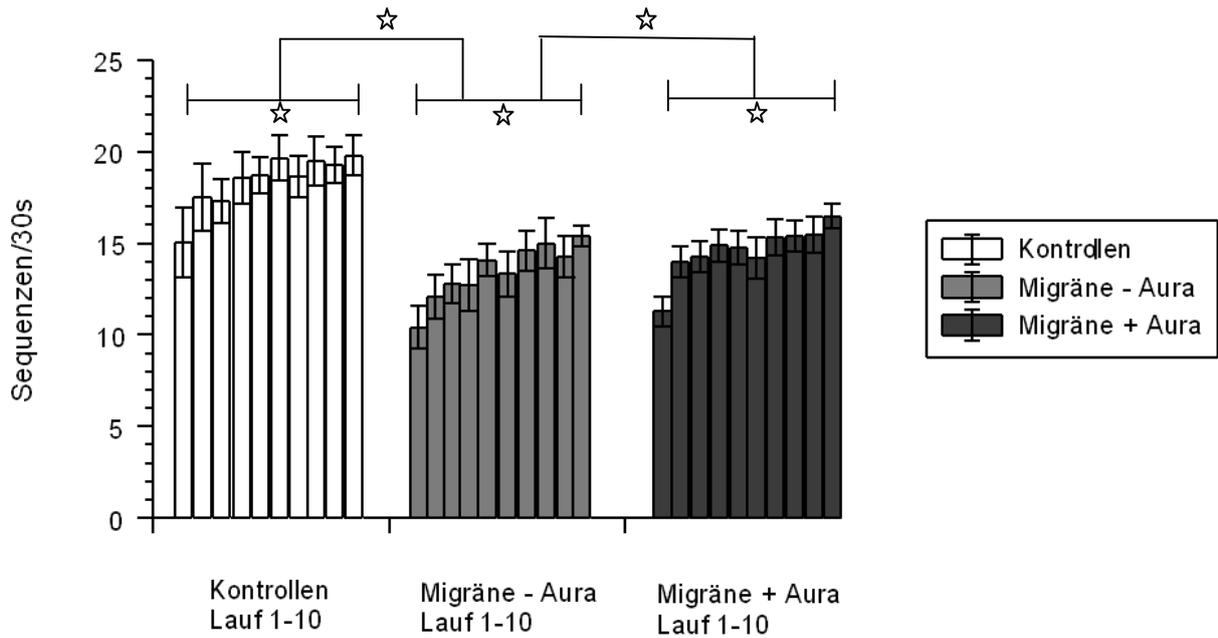


Abb.9: Mittelwerte und SEM an korrekt getippten Sequenzen/30 Sekunden für die Läufe 1-10 des Walker-Tasks für Kontrollen, Migräne – Aura-Patienten und Migräne + Aura-Patienten. Signifikante Unterschiede sind mittels ☆ gekennzeichnet.

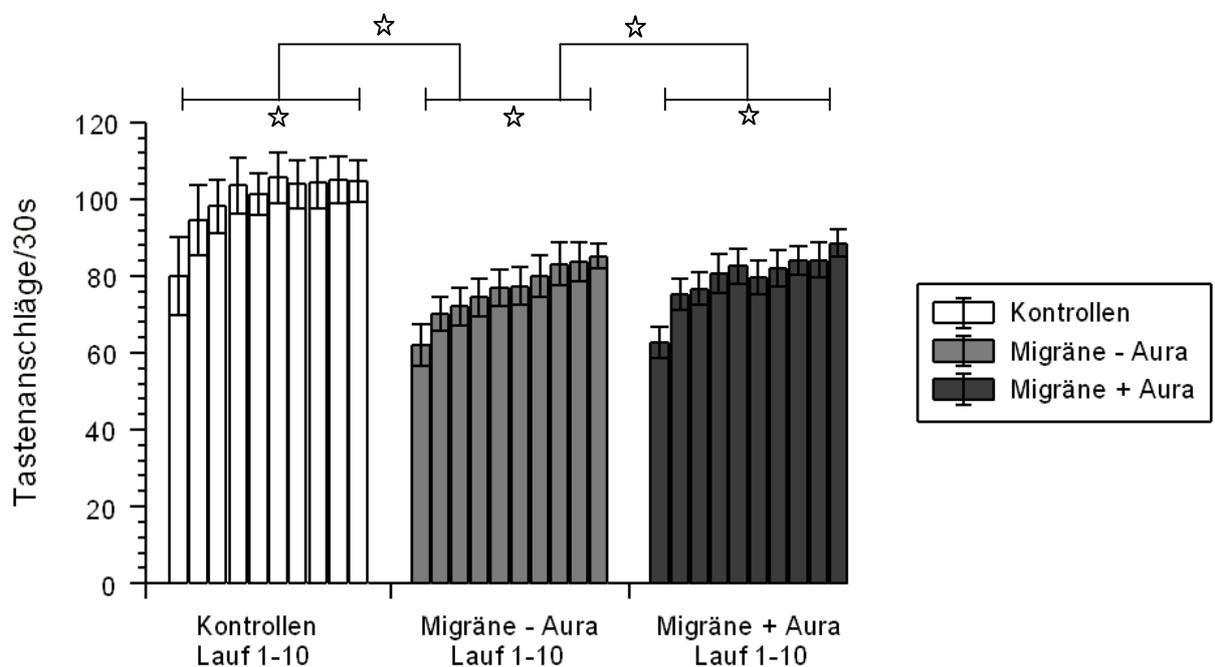


Abb.10: Mittelwerte und SEM der Tastenanschläge/30 Sekunden für die Läufe 1-10 des Walker-Tasks für Kontrollen, Migräne – Aura-Patienten und Migräne + Aura-Patienten. Signifikante Unterschiede sind mittels ☆ gekennzeichnet.

3.5 Serial Reaction Time Task

Beim SRT-Task betrug die mittlere Anschlagszeit im Test-Teil für die Kontrollen im ersten Randomblock 0,41 Sekunden und im zweiten Randomblock 0,46 Sekunden. In den Sequenzen begannen sie in Sequenz 1 mit einer mittleren Anschlagszeit von 0,41 Sekunden und erreichten in Sequenz 15 ebenfalls 0,41 Sekunden. Der Mittelwert der Anschlagszeiten für alle 15 Sequenzen betrug 0,39 Sekunden. Die Migräne ohne Aura-Patienten hatten eine mittlere Anschlagszeit von 0,48 Sekunden im ersten Randomblock, 0,49 Sekunden im zweiten Randomblock, 0,45 Sekunden in Sequenz 1 und 0,47 Sekunden in Sequenz 15. Der Mittelwert der Anschlagszeiten für alle 15 Sequenzen des Test-Teils betrug 0,45 Sekunden. Bei den Migräne mit Aura-Patienten betrug die Ergebnisse 0,46 Sekunden für den ersten Randomblock, 0,49 Sekunden für den zweiten Randomblock, jeweils 0,44 Sekunden für Sequenz 1 und Sequenz 15 und 0,44 Sekunden für den Mittelwert der Anschlagszeiten aller 15 Sequenzen. Die Ergebnisse des SRT-Tasks sind in Abbildung 11 dargestellt. Eine einfaktorielle ANOVA zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen in Bezug auf den Unterschied der Anschlagszeiten des Randomblocks minus des Sequenzblocks ($F=0,8$, $p=0,46$), den Mittelwert der Anschlagszeiten für den Sequenzblock ($F=2,44$, $p=0,1$) und die Anschlagszeiten im zweiten Randomblock ($F=0,87$, $p=0,43$).

Während die Kontrollen im Mittel 8,57 falsche Tasten im ersten Randomblock, 12,1 im Sequenzblock und 15 falsche Tasten im zweiten Randomblock betätigten, betrug die Ergebnisse bei den Migräne ohne Aura-Patienten 13,87 im ersten Randomblock, 8,0 im Sequenzblock und 15,07 im zweiten Randomblock. Die Migräne mit Aura-Patienten betätigten 5,2 falsche Tasten im ersten Randomblock, 8,19 im Sequenzblock und 12,27 im zweiten Randomblock. Betrachtet man die Tastenanschläge mit einer Reaktionszeit unter 200ms, welche als Antizipationsleistung in der sequentiellen Darbietung der Stimulusabfolge interpretiert werden kann, so erreichten die Kontrollen im ersten Randomblock 0,57 solcher Tastenanschläge, im Sequenzblock 2,7 und im zweiten Randomblock einen Tastenanschlag. Die Migräne ohne Aura-Patienten erreichten im ersten Randomblock keinen, im Sequenzblock 0,63 und im zweiten Randomblock 0,27 Tastenschläge. Bei den Migräne mit Aura-Patienten betrug die Ergebnisse 0,8 für den ersten Randomblock, 1,04 für den Sequenzblock und 0,93 für den zweiten Randomblock. Die Ergebnisse der fehlerhaften Tastenanschläge und der Tastenanschläge mit einer Reaktionszeit unter 200ms sind in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

Beim Vergleich der Parameter Fehler im ersten Randomblock, Tastenanschläge <200ms im ersten Randomblock, Fehler und Tastenanschläge <200ms im Sequenzblock und Fehler und Tastenanschläge <200ms im zweiten Randomblock anhand des Kruskal-Wallis-Tests für

nicht normalverteilte Daten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 4).

Während die Kontrollen zu 100% die im Test versteckte wiederkehrende Zahlenfolge erkannten, wurde diese nur von 53% der Migräne ohne Aura-Patienten und von 80% der Migräne mit Aura-Patienten erkannt. Die Kontrollen konnten im Mittel 1,8 Bewegungssequenzen der Zahlenfolge wiedergeben, während die Migräne ohne Aura-Patienten 1,47 und die Migräne mit Aura-Patienten 4,2 der Bewegungssequenzen benennen konnten. Beim Vergleich dieser beiden Parameter zwischen den 3 Gruppen anhand des Kruskal-Wallis-Tests für nicht normalverteilte Daten zeigt sich ein signifikanter Effekt für das Erkennen der Bewegungssequenz zwischen den Gruppen ($p=0,012$) und ein Trend für die Anzahl der benannten Bewegungssequenzen ($p=0,067$). Eine Folgeanalyse im Einzelgruppenvergleich mittels Mann-Whitney-Test zeigt, dass der Unterschied beim Erkennen der Zahlenfolge durch ein besseres Erkennen der Kontrollen gegenüber den Migräne ohne Aura-Patienten getragen ist (Kontrollen vs. Migräne ohne Aura-Patienten $p=0,004$; Kontrollen vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,08$; Migräne ohne Aura-Patienten vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,13$). Betrachtet man die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Bewegungssequenzen mit derselben Analyse, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten, der durch ein besseres Abschneiden der Migräne mit Aura-Patienten zustande kommt (Kontrollen vs. Migräne ohne Aura-Patienten $p=0,65$; Kontrollen vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,086$; Migräne ohne Aura-Patienten vs. Migräne mit Aura-Patienten $p=0,036$).

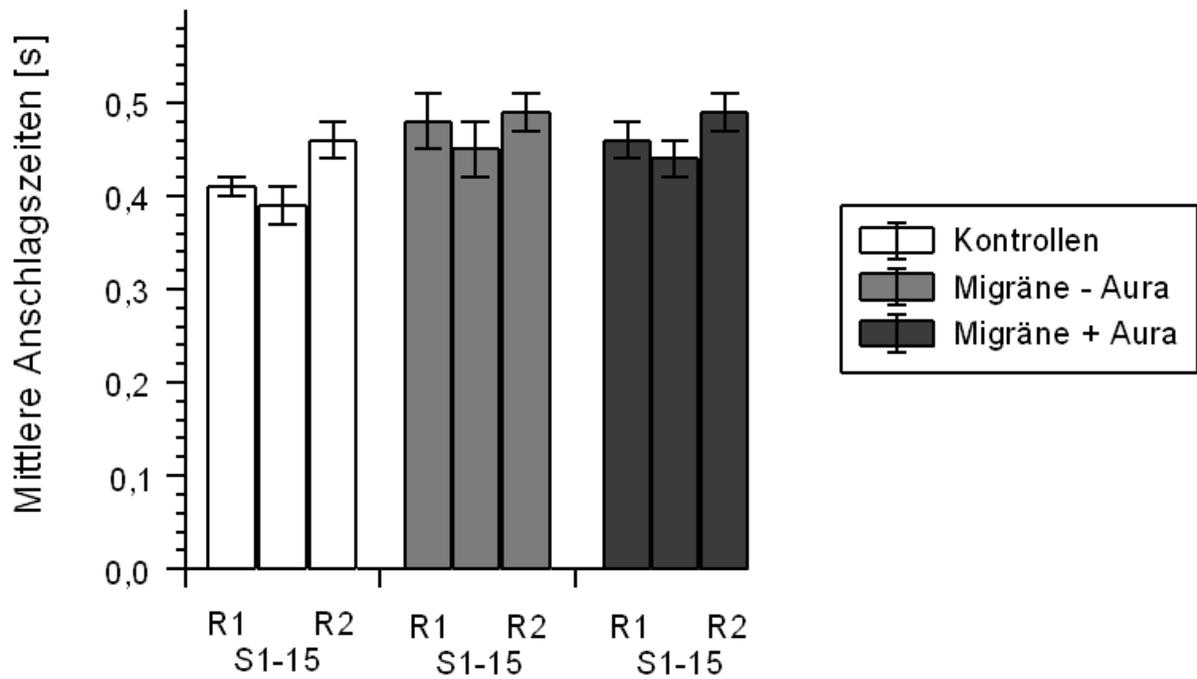


Abb.11: Mittlere Anschlagszeiten und SEM im ersten Randomblock, Sequenzblock und zweitem Randomblock für Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten.

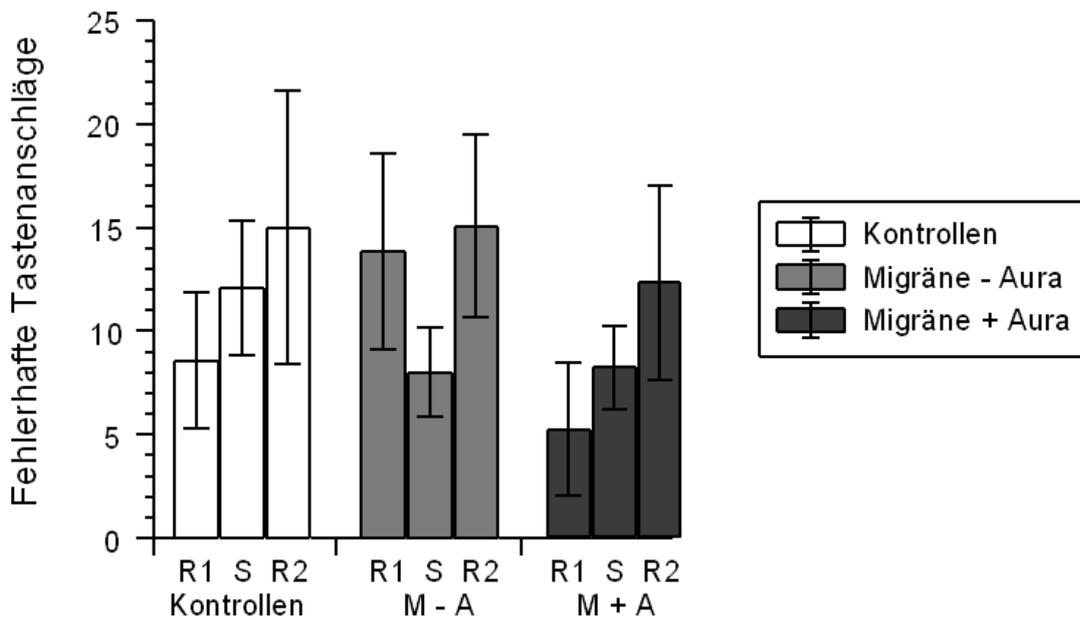


Abb.12: Anzahl der fehlerhaften Tastenanschläge und SEM im ersten Randomblock (R1), Sequenzblock (S) und zweitem Randomblock (R2) des SRTT-Test-Teils für Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten (M - A) und Migräne mit Aura-Patienten (M+ A).

Tabelle 4: Anzahl der Fehler und Tastenanschläge unter 200ms (RT200) in Random 1, den Sequenzen und Radom 2 für Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten. Angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mittels * gekennzeichnet.
 χ^2 Statistischer Vergleich erfolgt bei nicht normalverteilten Daten mit dem Kruskal Wallis Test.

Variablen	Kontrollen n=14	Migräne- Aura n=14	Migräne+ Aura n=14	χ^2 χ^1	P
Fehler Random 1	8,57 (3,28)	13,87 (4,73)	5,20 (3,24)	4,73	0,94
RT200 Random 1	0,57 (0,33)	0,00 (0,00)	0,80 (0,58)	3,14	0,21
Fehler Sequenz	12,10 (3,24)	8,00 (2,16)	8,19 (2,01)	1,28	0,53
RT200 Sequenz	2,70 (1,33)	0,63 (0,20)	1,04 (0,77)	0,57	0,75
Fehler Random 2	15,00 (6,59)	15,07 (4,43)	12,27 (4,70)	2,01	0,37
RT200 Random 2	1,00 (0,41)	0,27 (0,27)	0,93 (0,43)	3,15	0,21

3.6 Greifparadigma

Bei der Testung der verschiedenen Parameter des Greifparadigmas hinsichtlich einer Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests zeigte sich, dass die Parameter Pfadabweichung in der Bremsphase der linken Hand (=P2_3-D2_3) ($p=0,023$) und maximale Beschleunigung der rechten Hand (Max Acc) ($p=0,017$) nicht normalverteilt waren. Alle übrigen Parameter wiesen eine Normalverteilung auf. Die Testung der Normalverteilten Parameter mittels einer Einfaktoriellen ANOVA zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei den folgenden Parametern: Distanz der Handgelenksposition zwischen Beginn und Ende der Zielphase (=D3_4; $F= 5,06$, $p= 0,01$ für die linke Hand; $F=4,98$, $p=0,01$ für die rechte Hand), Handgelenkspfad der Zielphase (=P3_4; $F=11,12$, $p=0,00$ für die linke Hand; $F=10,94$, $p=0,00$ für die rechte Hand), Pfadabweichung in der Zielphase (=P3_4-D3_4; $F=25,25$, $p=0,00$ für die linke Hand; $F=35,60$, $p=0,00$ für die rechte Hand) und Pfadabweichung in der Gesamtbewegung (=P1_2+P2_3+P3_4-D1_4; $F=3,86$, $p=0,03$ für die linke Hand; $F=4,14$, $p=0,02$ für die rechte Hand). Die restlichen Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5). Eine post-hoc Analyse mit Mehrfachvergleich zwischen den drei

Gruppen zeigt, dass der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen bei dem Parameter Pfadabweichung in der Gesamtbewegung (P1_2+P2_3+P3_4-D1_4) durch ein besseres Ergebnis der Kontrollen gegenüber den Migräne mit Aura-Patienten getragen ist, während die restlichen signifikanten Parametern durch ein besseres Abschneiden der Kontrollen gegenüber beiden Migräne-Gruppen zustande kommt (siehe Tabelle 6).

Für die beiden nicht normalverteilten Parameter Pfadabweichung in der Bremsphase der linken Hand (=P2_3-D2_3) und maximale Beschleunigung der rechten Hand (Max Acc) erfolgte ein statistischer Vergleich mit dem Kruskal Wallis Test. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten ($p=0,52$ für die Pfadabweichung in der Bremsphase der linken Hand =P2_3-D2_3; $p=0,74$ für die maximale Beschleunigung der rechten Hand =MaxAcc) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 5: Ergebnisse des Greifparadigmas und Mittelwertvergleich mittels einer Einfaktoriellen ANOVA. Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen in Klammern. Signifikante Unterschiede ($p<0,05$) sind mittels * gekennzeichnet.

<i>Variablen</i>	Kontrollen n=14	Migräne – Aura n=13	Migräne+ Aura n=15	F	P
Linke Hand					
Peak vel [m/s]	17,55 (3,18)	17,39 (3,60)	16,19 (2,74)	0,80	0,46
Max Acc [m/s]	2,23 (1,09)	2,09 (0,59)	2,30 (1,44)	1,62	0,21
D1_2 [mm]	159,96 (19,04)	170,24 (19,71)	165,03 (17,21)	1,03	0,37
D1_3 [mm]	384,13 (16,52)	390,54 (21,57)	393,87 (24,25)	0,79	0,46
D1_4 [mm]	399,56 (18,38)	408,75 (24,37)	409,77 (22,75)	0,93	0,40
D2_3 [mm]	232,11 (12,63)	229,70 (14,67)	240,55 (15,55)	2,25	0,12
D3_4 [mm]	19,04 (5,43)	24,89 (5,91)	24,73 (5,30)	5,06	0,01*
P1_2 [mm]	164,45 (19,26)	176,98 (23,03)	168,62 (19,85)	1,28	0,29
P2_3 [mm]	235,01 (13,91)	232,93 (15,28)	244,40 (17,60)	2,16	0,13
P3_4 [mm]	19,62 (5,82)	29,45 (6,81)	29,65 (6,65)	11,12	0,00*
P1_2 - D1_2 [mm]	4,50 (2,11)	6,74 (5,17)	3,59 (7,16)	1,28	0,29
P2_3 - D2_3 [mm]	2,91 (2,69)	3,23 (2,27)	3,84 (3,34)	0,41	0,66
P3_4 - D3_4 [mm]	0,58 (0,54)	4,56 (1,80)	4,92 (2,44)	25,25	0,00*
P1_2 + P2_3	15,33 (10,23)	19,37 (10,92)	19,16 (14,57)	0,49	0,62

- D1_3 [mm]					
P1_2 + P2_3 + P3_4 - D1_4 [mm]	19,53 (10,35)	30,62 (13,02)	32,90 (16,70)	3,86	0,03*
Rechte Hand Peak vel [m/s]	17,72 (2,88)	18,02 (3,05)	16,36 (2,63)	1,39	0,26
MaxAcc [m/s]	2,40 (0,96)	2,11 (0,59)	2,76 (1,77)	0,98	0,39
D1_2 [mm]	155,37 (17,56)	166,97 (18,17)	166,88 (25,09)	1,45	0,25
D1_3 [mm]	382,82 (17,69)	392,56 (22,62)	393,48 (24,88)	1,02	0,37
D1_4 [mm]	398,84 (17,30)	410,07 (25,04)	410,52 (19,60)	1,43	0,25
D2_3 [mm]	234,16 (17,53)	233,89 (18,01)	235,39 (18,04)	0,03	0,97
D3_4 [mm]	19,37 (4,09)	25,51 (5,30)	25,57 (7,73)	4,98	0,01*
P1_2 [mm]	160,28 (16,83)	172,38 (20,52)	171,70 (24,86)	1,45	0,25
P2_3 [mm]	236,28 (18,15)	236,58 (19,22)	238,63 (19,83)	0,07	0,94
P3_4 [mm]	19,88 (4,37)	29,40 (5,96)	30,67 (8,77)	10,94	0,00*
P1_2 - D1_2 [mm]	4,91 (3,24)	5,41 (4,37)	4,82 (2,96)	0,11	0,90
P2_3 - D2_3 [mm]	2,12 (1,45)	2,69 (1,83)	3,23 (3,03)	0,91	0,41
P3_4 - D3_4 [mm]	0,51 (0,40)	3,89 (1,64)	5,11 (1,97)	35,60	0,00*
P1_2 + P2_3 - D1_3 [mm]	13,74 (7,82)	16,41 (12,12)	16,84 (9,66)	0,40	0,67
P1_2 + P2_3 + P3_4 - D1_4 [mm]	17,60 (8,48)	28,31 (15,66)	30,48 (13,29)	4,14	0,02*

Peakvel=Spitzengeschwindigkeit, MaxAcc=maximale Beschleunigung, D1_2=Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der Beschleunigungsphase, D1_3=Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der ballistischen Phase (Beschleunigungs- + Zielphase), D1_4= Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der gesamten Bewegung, D2_3= Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der Bremsphase, D3_4= Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der Zielphase, P1_2= Handgelenkspfad Beschleunigungsphase, P2_3= Handgelenkspfad Bremsphase, P3_4= Handgelenkspfad Zielphase, P1_2-D1_2= Pfadabweichung in Beschleunigungsphase, P2_3-D2_3= Pfadabweichung in Bremsphase, P3_4-D3_4= Pfadabweichung in Zielphase, P1_2+P2_3-D1_3= Pfadabweichung in ballistischer Phase, P1_2+P2_3+P3_4-D1_4= Pfadabweichung in der Gesamtbewegung.

Tabelle 6: Post-hoc Analyse mit Mehrfachvergleich zwischen den drei Gruppen Kontrollen, Migräne ohne Aura-Patienten und Migräne mit Aura-Patienten für die Parameter D3_4= Distanz der Handgelenkspositionen zwischen Beginn und Ende der Zielphase, P3_4= Handgelenkspfad Zielphase, P3_4-D3_4= Pfadabweichung in Zielphase und P1_2+P2_3+P3_4-D1_4= Pfadabweichung in der Gesamtbewegung für die rechte und die linke Hand. Signifikante Unterschiede (p<0,05) sind mittels * gekennzeichnet.

Parameter	Gruppenvergleich	Signifikanz nach Scheffé [p]	Signifikanz nach Bonferroni [p]
Links D3_4	K und M – A	0,032*	0,027*
	K und M + A	0,031*	0,026*
	M – A und M + A	0,997	1,0
Links P3_4	K und M – A	0,001*	0,001*
	K und M + A	0,001*	0,000*
	M – A und M + A	0,997	1,0
Links P3_4-D3_4	K und M – A	0,000*	0,000*
	K und M + A	0,000*	0,000*
	M – A und M + A	0,871	1,0
Links P1_2+P2_3+P3_4-D1_4	K und M – A	0,124	0,127
	K und M + A	0,042*	0,037*
	M – A und M + A	0,909	1,0
Rechts D3_4	K und M – A	0,038*	0,033*
	K und M + A	0,029*	0,024*
	M – A und M + A	1,0	1,0
Rechts P3_4	K und M – A	0,003*	0,002*
	K und M + A	0,000*	0,000*
	M – A und M + A	0,883	1,0
Rechts P3_4-D3_4	K und M – A	0,000*	0,000*
	K und M + A	0,000*	0,000*
	M – A und M + A	0,119	0,121
Rechts P1_2+P2_3+P3_4-D1_4	K und M – A	0,106	0,106
	K und M + A	0,034*	0,029*
	M – A und M + A	0,904	1,0

Tabelle7: Ergebnisse des Greifparadigmas für die Pfadabweichung in der Bremsphase der linken Hand (P2_3-D2_3) und die Maximale Beschleunigung der rechten Hand (MaxAcc). Angegeben sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen in Klammern. Signifikante Unterschiede (p<0,05) sind mittels * gekennzeichnet.

x¹ Statistischer Vergleich erfolgt bei nicht normalverteilten Daten mit dem Kruskal Wallis Test.

Variablen	Kontrollen N=14	Migräne- Aura n=14	Migräne+ Aura n=15	χ^2 <i>x¹</i>	p
Linke Hand P2_3 - D2_3 [mm]	2,91 (2,69)	3,23 (2,27)	3,84 (3,34)	1,33	0,52
Rechte Hand MaxAcc [m/s]	2,40 (0,96)	2,11 (0,59)	2,76 (1,77)	0,60	0,74

4. Diskussion

Basierend auf der Hypothese der cerebellären Auffälligkeiten und Dysfunktionen im motorischen System bei Migränepatienten wurden in unserer Studie Patienten mit Migräne mit Aura, Patienten mit Migräne ohne Aura sowie eine Kontrollgruppe gesunder Probanden klinisch untersucht. Ziel dieser Untersuchungen war, anhand standardisierter Bewegungstests zu eruieren, ob sich bei Migränepatienten im Vergleich zu Normalprobanden signifikante Unterschiede feststellen lassen. Zu diesem Zweck wurden neben einer klinisch-koordinativen Untersuchung, basierend auf dem von Trouillas et al. entwickeltem Schema (Trouillas et al., 1997), das bereits in der Studie aus dem Jahr 2000 von Deuschl et al. verwendete Greifparadigma, sowie drei verschiedene Tapping-Tests (finger tapping task, walker task, serial reaction time task) durchgeführt.

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug zu den Hypothesen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei der klinisch-koordinativen Untersuchung nach Trouillas et al., diese Skala bildet somit die bestehenden Unterschiede in den weiteren Bewegungsparadigmen nicht ab. Sie erscheint somit ungeeignet, die Unterschiede zwischen den Probanden/Patientengruppen aufzuzeigen bzw. diese Unterschiede sind gering und lassen sich mit einem gröberen klinischen Bewertungsschema nicht darstellen.

Beim finger tapping task ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beim dominanten tapping, während die Migräne ohne Aura-Patienten beim non-dominanten tapping besser abschnitten als die anderen beiden Gruppen. Das alternierende finger tapping ergab in allen drei Gruppen einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Messwertwiederholung (Faktor Lauf, alle Gruppe zeigten damit einen Erfolg in der Tappingleistung im Verlauf), es ergab sich jedoch *kein* signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Somit bestätigt sich unsere erste Hypothese, dass sich bei einfachen Fingerbewegungen, deren Koordination eine geringe zerebelläre Komponente haben, die Testergebnisse zwischen gesunden Probanden und Migränepatienten nicht unterscheiden.

Bei Betrachtung des Walker Tasks ergaben sich in Bezug auf die korrekt getippten Sequenzen pro Lauf sowie bei der Anzahl der Tastenschläge sowohl signifikante Unterschiede für den Faktor Lauf in allen drei Gruppen, als auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der durch ein besseres Abschneiden der Kontrollen

getragen ist. Bei Betrachtung der Fehleranzahl pro Sequenz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der SRT-Task ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Anzahl der getippten Fehler und Tastenschlägen <200 ms in den beiden Randomblöcken, sowie dem Sequenzblock. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Effekt für das Erkennen der Bewegungssequenz, der durch ein besseres Erkennen der Kontrollen gegenüber den Migräne ohne Aura-Patienten getragen ist. Weiterhin ergab sich ein Trend für die Anzahl der benannten Bewegungssequenzen, der durch ein besseres Abschneiden der Migräne mit Aura-Patienten gegenüber den Migräne ohne Aura-Patienten zustande kommt.

Die Migränepatienten zeigten, wie in unserer zweiten Hypothese formuliert, bei der Durchführung dieser komplexeren Bewegungstests, bei denen dem Kleinhirn eine größere Bedeutung zukommt eine gewisse Beeinträchtigung.

Die Analyse des Greifparadigmas zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei allen die Zielphase betreffenden Parametern sowohl für die rechte, als auch für die linke Hand: Distanz der Handgelenksposition zwischen Beginn und Ende der Zielphase, Handgelenkspfad der Zielphase, Pfadabweichung in der Zielphase, Pfadabweichung in der Gesamtbewegung. Dieser signifikante Unterschied ist bei dem Parameter Pfadabweichung in der Gesamtbewegung durch ein besseres Ergebnis der Kontrollen gegenüber den Migräne mit Aura-Patienten getragen, während der signifikante Unterschied der restlichen Parameter durch ein besseres Abschneiden der Kontrollen gegenüber beiden Migränegruppen getragen ist. Somit bestätigt sich auch die dritte in unsere Studie formulierte Hypothese.

4.2. Interpretation der Tapping-Tests

Der finger tapping task dient zur Testung einfacher motorischer Leistungen und wird monomanuell durchgeführt. Die Migräne-Patienten erbrachten hierbei keine schlechteren Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Es scheint, als würden einfache motorische Fertigkeiten nicht durch die Erkrankung negativ beeinflusst. Beim alternierenden FTT wird die bimanuelle Koordination der Probanden getestet. Diese koordinative Leistung wird dem Corpus callosum zugeschrieben. In einer Studie von Scherer et al. aus dem Jahre 1997 zeigte der aFTT bei Migränepatienten eine signifikant geringere Tappingrate im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Scherer et al., 1997), in unserer Studie zeigte sich dieser Unterschied nicht. Bei Testung der interdigitalen Koordination mittels Walker-Task haben sich alle drei Gruppen im Sinne eines positiven Lerneffektes von Lauf zu Lauf in der Anzahl der korrekt getippten

Sequenzen gesteigert. Das signifikant bessere Abschneiden der Kontrollgruppe gegenüber den Migränegruppen erklärt sich durch den höheren Grad an motorischer Leistung, die hierbei abverlangt wurde. Wie bereits in der Einleitung erläutert, ist das Kleinhirn an der Koordination von Bewegungen beteiligt. Dabei wird ihm das Timing der entsprechenden Muskelaktivierung zugeschrieben, sowie das Erlernen von Bewegungsabläufen. Es spielt außerdem eine wichtige Rolle beim expliziten Lernen, was Inhalt des Walker-Tasks ist. Basierend auf der Hypothese der cerebellären Auffälligkeiten bei Migränepatienten könnte man das schlechtere Abschneiden der Migränepatienten beim Walker-Task als Ausdruck einer subklinischen cerebellären Beeinträchtigung werten. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bei cerebellären Schäden die Geschwindigkeit von Bewegungen herabgesetzt war, sowohl in Tiermodellen (Meyer-Lohmann et al., 1975; Flament und Hore, 1986, 1988) als auch am Menschen (Hallett et al., 1975; Hore et al., 1991; Hallett und Massaquoi, 1993). Im Gegensatz zum Fingertapping-Task, wo reine Schnelligkeit gefragt war, spielte beim Walker-Task auch das Lernen und das Abrufen von Erlerntem als Leistung des Kleinhirns eine Rolle. Wie die vorliegende Studie zeigt, schneidet die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen hierbei besser ab als die Migränepatienten. Eventuell liegt dies auch daran, dass das Kleinhirn an schwierigen monomanualen Bewegungen beteiligt und gefordert ist, während es bei leichten Fingerübungen nicht benötigt wird.

Eine Schlüsselfrage ist es nun, ob die in diesem Test gemessene Leistungssteigerung auch einer zerebellären Leistung entspricht, oder ob andere Strukturen des ZNS eine tragende Rolle für die Lernleistung spielen. Hierzu wurden 24 gesunde Rechtshänder mit dem Alter zwischen 19 und 29 Jahren beiderlei Geschlechts mittels einer funktionellen Magnetresonanz Tomographie (fMRT) untersucht; das Design der Messung ist dabei identisch mit dem Walker-Test, welcher auch in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde. Wenn das Cerebellum eine tragende Rolle bei dem Erlernen dieser Fingerbewegung hat, dann sollten sich dort auch starke Aktivierungen zeigen. Die stärkste Aktivierung zeigte sich dabei in der ipsilateral zur lernenden Hand liegenden cerebellären Hemisphere (siehe Abb 14). Weitere Aktivierungsmaxima zeigten sich in dem primären motorischen Kortex (M1) und in der supplementär motorischen Area (SMA) (siehe Abbildung 14 und Tabelle 8).

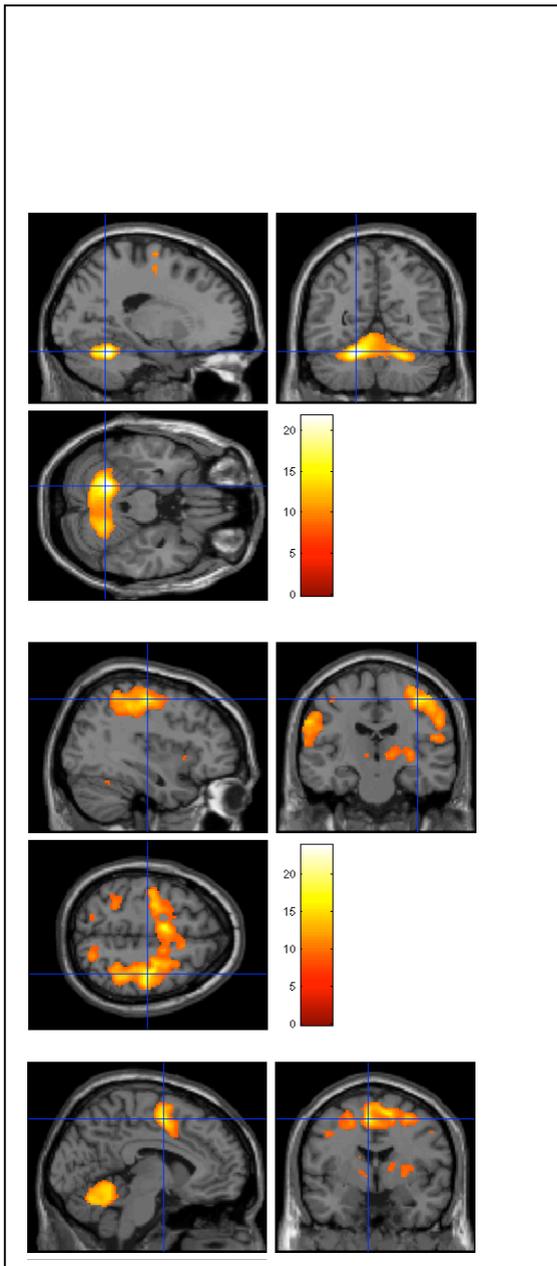


Abb 14a: Aktivierungskarten der Bewegungsbedingung im Walker Paradigma versus einer Ruhebedingung, (statistische Korrektur $p < 0,001$ (Family-Wise Error)). Die blauen Bildfäden des ersten Bildtrios zeigt das größte globale Aktivierungszentrum im Kleinhirn ipsilateral zur bewegten Hand, die Bildfäden des zweiten Bildtrios zeigt das zweitgrößte Bewegungsmaximum im primär motorischen Kortex und das dritte Bildtrio zeigt die drittgrößte Aktivierungsmaximum in der supplementär motorischen Area (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. K. Witt, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel).

Tabelle 8: Aktivierungsmaxima beim Walker Paradigma: Daten einer fMRT Untersuchung zum Walker Test mit den drei höchsten Aktivierungsmaxima, deren Lokalisation und deren statistischen Grössen.

Lokalisation	Koordinaten im Talarach Raum X, y, z	T	P _{FWE-corrigiert}
Linke Kleinhirnhemispäre	-18, -56, -24	23,84	< 0.0001
Motorischer Kortex rechts	38, - 18, 54	18,39	< 0,0001
Supplementär motorische Area	-6, -2, 54	17,38	< 0,0001

p_{FWE-corrigiert}: Signifikanzniveau nach Korrektur (Family-Wise Error)

x, y, z: Raumkoordinaten im normalisierten Raum

Dem Kleinhirn wird zusätzlich zum expliziten Lernen auch eine Schlüsselrolle beim impliziten, das bedeutet unbewussten Lernen zugeschrieben. Exemplarisch für einen impliziten Lerntest wurde in der vorliegenden Studie ein SRT-Task verwendet. Bei Betrachtung der verschiedenen gemessenen Parameter des SRT-Tasks zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich Reaktionszeit, Fehler in den verschiedenen Test-Teilen und Tastenanschlägen. Alle drei Gruppen absolvierten den Test gleich gut. In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Erkennens und Wiedergebens der im Test versteckten Zahlenfolge. Während alle Normalprobanden gemessen an den Kriterien, welche ein Erkennen der Sequenzabfolge definieren, ausnahmslos erkannt haben, dass im Test eine immer wiederkehrende Zahlenfolge versteckt war, gelang dies nur 53% der Migräne ohne Aura-Patienten. Durch diesen Unterschied ist der signifikante Effekt im Erkennen der Bewegungssequenz getragen. Beim Wiedergeben der einzelnen Zahlen dieser versteckten Bewegungssequenz schnitten

die Migräne mit Aura -Patienten signifikant besser ab als die Migräne ohne Aura-Patienten. Zwischen den Normalprobanden und den Migräne mit Aura-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen aus einer Studie von Seidler et al., bei der Probanden während eines Tests einer MRT-Untersuchung unterzogen wurden. Es zeigte sich keine Aktivitätsverstärkung im Kleinhirn während des Lernens des motorischen Tests, was das gleich gute Abschneiden aller drei Gruppen in der vorliegenden Studie hinsichtlich der erzielten Ergebnissen bei Reaktionszeit, Fehler und Tastenanschläge erklären würde. In der Studie von Seidler et al. zeigte sich jedoch bei der Expression des Gelernten eine Aktivitätsanreicherung im Kleinhirn, passend zum besseren Abschneiden der Normalprobanden in der vorliegenden Studie hinsichtlich des Erkennens der Zahlenfolge. Hinweise für eine bessere explizite Lernleistung gegenüber den Migränepatienten zeigten die Normalprobanden also nicht. Sie zeigten jedoch eine bessere Leistung beim Erkennen einer Sequenz. Das heißt, die Konversion von einer impliziten Fertigkeit zu explizit verbalisierbarem Wissen war besser. In einer Studie von Pasquale-Leone und Hallett konnte gezeigt werden, dass zerebelläre Patienten ein Defizit hatten, eine bestimmte Sequenz zu erkennen (Pasquale-Leone und Hallett, 1991). Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen unsere Hypothese, dass das Kleinhirn für das Erkennen einer Sequenz erforderlich ist, Vor allem aber unterstützt es die Vermutung, dass bei Migränepatienten cerebelläre Auffälligkeiten vorliegen, die dazu führen, dass sie im Erkennen der Bewegungssequenz schlechter abschneiden als gesunde Probanden.

4.3. Interpretation des Greifparadigmas

Bei einer Schädigung oder Funktionsstörung des Kleinhirns können je nach Lage und Ausdehnung des betroffenen Areals eine Reihe charakteristischer Symptome auftreten, die unter dem Oberbegriff der Ataxie zusammengefasst werden können. Dazu gehören Nystagmus, Rumpf-, Stand-, und Gangataxie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Dysarthrie und Asynergie. Unregelmäßigkeit und Hypermetrie sind ebenfalls typische Befunde (Topka et al., 1998). Ein weiteres charakteristisches klinisches Zeichen bei cerebellären Störungen ist der Intentionstremor (Holmes, 1939; Vilis und Hore, 1977; Flament und Hore, 1986; Hore und Flament, 1986; Hore et al., 1991; Diener und Dichgans, 1992). Deuschl et al haben im Jahre 2000 eine Studie veröffentlicht, in welcher 3 verschiedenen Gruppen von Probanden (Gruppe 1 litt unter Essentiellem Tremor [ET], diese Gruppe wurde nochmals unterteilt in die Subgruppen mit Haltetremor [ET_{PT}] und Intentionstremor [ET_{IT}], Gruppe 2 litt unter cerebellären Erkrankungen [CD], Gruppe 3 war eine gesunde Kontrollgruppe) dem in unserer Studie ebenfalls verwendeten Greifparadigma unterzogen wurden. Der Intentionstremor konnte hierbei anhand einer ansteigenden Amplitude für die Krümmung

während der Brems- und Zielphase der Bewegung gezeigt werden. Dieses Ansteigen der Amplitude konnte sowohl bei der Gruppe ET, als auch bei der Gruppe CD gefunden werden. Es zeigte sich ebenfalls für die Gruppen ET_{IT} und CD eine überschießende Bewegung über das Ziel hinaus, sowie in der Gruppe ET_{IT} eine Verlangsamung der Bewegung bei der Brems- und Zielphase (Deuschl et al., 2000).

In einer Publikation vom Mai 2001 beschrieb der Neurologe Peter Sándor aus Zürich diskrete Auffälligkeiten in einem Zeigeversuch-Paradigma bei Migränepatienten mit und ohne Aura, die sich insbesondere durch eine überschießende Bewegung über das Ziel hinaus als cerebelläre Störung interpretieren lassen (Sándor et al., 2001). Ob diese Auffälligkeiten ebenfalls im Zusammenhang stehen mit dem oben genannten Kalziumkanal, müsse laut Sándor im Rahmen genetischer Analysen genauer erforscht werden. Ähnliche Ergebnisse von cerebellären Auffälligkeiten bei Migräne-Patienten werden in einer Publikation von Harno beschrieben (Harno et al., 2003).

In unserer Studie zeigten sich in allen die Zielphase betreffenden Parametern signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, die durch ein besseres Abschneiden der Kontrollen gegenüber den Migränegruppen getragen ist. Dieses schlechtere Abschneiden der Migränepatienten lässt sich, wie schon bei Deuschl et al. und Sandor et al., als Ausdruck einer möglichen cerebellären Beeinträchtigung interpretieren.

4.4. Ursprung motorischer Störungen bei Migräne

Ophoff et al. demonstrierten in einer Studie aus dem Jahre 1996, dass Mutationen im Calciumkanal A1A (CACNA1A) Gen Familiäre Hemiplegie Migräne Typ I und Cerebelläre Ataxie Typ II verursachen können (Ophoff et al., 1996). Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 19p13, welches für die α_1 -Untereinheit eines spannungsabhängigen L-Typ-Kalzium-Kanal kodiert und wird in großen Mengen im Kleinhirn exprimiert (Craig et al, 1998; Joutel et al., 1993; Ophoff et al., 1996). Die Kalzium-Kanäle spielen eine bedeutende Rolle in der Kontrolle der Membranstabilität, der Freisetzung von Neurotransmittern und der Genexpression (Catterall, 1995). In einigen Untergruppen der Patienten mit Migräne mit Aura wurden ebenfalls subklinische Auffälligkeiten in der neuromuskulären Übertragung gefunden, welche auf denselben Kalzium-Kanal zurückzuführen sind (Ambrosini et al., 1999).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit signifikanten Auffälligkeiten beider Formen der Migräne in koordinativen Testungen weisen, ebenso wie die Resultate von Sandór et al. 2001 und Harno et al. 2003, auf eine mögliche cerebelläre Komponente hin.

Es wäre wünschenswert, in zukünftigen Studien eine craniale MRT-Untersuchung mit einzuschließen, um die Patienten und Kontrollen auf strukturelle Auffälligkeiten hin zu untersuchen. So fanden sich in vorangegangenen Studien bei Migränepatienten (insbesondere bei Migränepatienten mit Aura) signifikant häufiger Läsionen der weißen Substanz (Pavese et al., 1996; Kaplan et al., 1987; Fazekas et al., 1992; Robbins und Friedman, 1992; De Benedittis et al., 1995). Besonders häufig zeigten sich diese Läsionen in den posterioren Stromgebieten und somit in den Gebieten, die im weitesten Sinne als migränetypisch gelten. Die Ätiologie dieser Läsionen ist noch unklar. Möglicherweise kommen sie durch Arteriosklerose oder immer wiederkehrende Perfusionsdefizite zustande oder durch die Kombination beider (Kruit et al., 2006). Auch die im Zusammenhang mit Migräne auftretenden Schlaganfälle sind meist in den posterioren Stromgebieten lokalisiert, häufig ist das Kleinhirn dabei mit betroffen. Wenn die gezeigten Bewegungsdefizite bei den Migräne-Patienten jedoch Folge von ischämischen Hirnläsionen wären, dann müsste man annehmen, dass die Standardabweichung der Ergebnisse deutlich zunehmen, da jene Patienten mit einem ischämischen Insult deutlich schlechtere Ergebnisse erzielen und jene ohne ischämischen Insult ungestörte Ergebnisse. Es zeigt sich jedoch eine relativ homogene Minderung der motorischen Performance, welches gegen die „ischämische These“ als Grund für die gefundenen Störungen spricht.

Ob die in unserer Studie festgestellten cerebellären klinischen Auffälligkeiten in ursächlichem Zusammenhang stehen mit dem von Ophoff et al. beschriebenen Kalzium-Kanal, muss im Rahmen weiterer Studien erforscht werden.

4.5. Limitationen der Studie

Wichtige Forderungen, die an eine klinische Studie gestellt werden, werden von der vorliegenden Studie erfüllt: prospektives Design sowie die Verwendung reliabler und valider Untersuchungsinstrumente. Trotzdem weist die Studie Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Stichprobenumfang

Die vorliegende Studie weist eine Stichprobengröße von 41 Probanden auf, was insbesondere für Subgruppenanalysen und komplexere statistische Verfahren eine wesentliche Limitation darstellt. Tatsächlich bewegt sich die Gruppengröße der vorliegenden Studie jedoch im Bereich vergleichbarer Untersuchungen (z.B. Sándor et al., 2001).

Repräsentativität der Stichprobe

Bei der Auswahl der Probanden wurde darauf geachtet, in allen drei Gruppen ein ähnliches Durchschnittsalter zu erzielen und ein gleiches Geschlechterverhältnis zu schaffen. Ziel war es, die erzielten Ergebnisse möglichst gut vergleichen zu können, ohne dass Störfaktoren eine Rolle spielen wie z.B. langsamere Fingerbewegung aufgrund höheren Alters.

Methodik der Untersuchung

In der vorliegenden Studie wurden standardisierte Instrumente von gesicherter Reliabilität und Validität verwendet. Eine Limitation in der Studie stellt das Fehlen einer Verblindung dar.

Die wichtigsten Limitierungen der vorliegenden Studie ergeben sich aus dem begrenzten Stichprobenumfang, fehlender Verblindung der Untersucher und eventuell aus der Methodik, da keine MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden.

5. Zusammenfassung

Ophoff et al. demonstrierten in einer Studie aus dem Jahre 1996, dass Mutationen im CACNA1A Gen Familiäre Hemiplegie Migräne Typ I und Cerebelläre Ataxie Typ II verursachen können (Ophoff et al., 1996). Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 19p13, welches für die α_1 -Untereinheit eines spannungsabhängigen L-Typ-Kalzium-Kanal kodiert und wird in großen Mengen im Kleinhirn exprimiert (Craig et al, 1998; Joutel et al., 1993; Ophoff et al., 1996). Die Kalzium-Kanäle spielen eine bedeutende Rolle in der Kontrolle der Membranstabilität, der Freisetzung von Neurotransmittern und der Genexpression (Catterall, 1995). In einigen Untergruppen der Patienten mit Migräne mit Aura wurden ebenfalls subklinische Auffälligkeiten in der neuromuskulären Übertragung gefunden, welche auf denselben Kalzium-Kanal zurückzuführen sind (Ambrosini et al., 1999). Dieselben Auffälligkeiten zeigten sich bei einem Mausmutanten (Plomp et al., 2000). In einer Publikation vom Mai 2001 beschreibt der Neurologe Peter Sándor aus Zürich diskrete Auffälligkeiten in einem Zeigeversuch-Paradigma bei Migränepatienten mit und ohne Aura, die sich insbesondere durch eine überschießende Bewegung über das Ziel hinaus als cerebelläre Störung interpretieren lassen (Sándor et al., 2001).

Ziel dieser klinischen Studie war es, Migräne-Patienten auf eine mögliche cerebelläre Beteiligung bezüglich der pathophysiologischen Genese der Migräne-Erkrankung an der oberen Extremität zu untersuchen. Hierzu wurden die Migräne-Patienten anhand der Kriterien der International Headache Society (Cephalgia, 2004) in zwei Gruppen eingeteilt, Migräne mit Aura und Migräne ohne Aura, und im attackenfreien Intervall koordinativen Testungen unterzogen. Die Ergebnisse wurden mit denen gesunder, alters und geschlechtsgematchten Normalprobanden verglichen.

Die klinischen Testungen beinhalteten einen standardisierten Ataxie-Score (Trouillas et al., 1997). An experimentellen Untersuchungen wurde ein für die motorischen Anforderungen hirarchischer Versuchsaufbau gewählt: In einer einfachen monomanualen Tappingaufgabe wurde die einfache „motorische Geschwindigkeit“ gemessen, ohne dabei spezifische koordinative Fertigkeiten zu prüfen. In einem zweiten Ansatz wurde die intermanuelle Geschwindigkeit mittels des alternierenden Finger-tapping Tests geprüft und für die intramanuelle Koordination kamen für das explizite Lernen der Walker Test zur Anwendung und für das implizite System der SRTT. Die Zielbewegungen als besondere Leistung des Zerebellums wurden mit einem Greifparadigma erfasst. Während bei den einfachen motorischen Tests (finger-tapping Test und alternierendes Finger Tapping) keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, so zeigten sich hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Tastenanschläge und

korrekt getippter Sequenzen beim Walker-Task, beim Erkennen der im SRT-Task versteckten Zahlenfolge, sowie bei allen die Zielphase betreffenden Parameter beim Greifparadigma. Die signifikanten Unterschiede sind durch ein besseres Abschneiden der Normalprobanden gegenüber den Migränepatienten getragen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Migränepatienten signifikant schlechtere Ergebnisse in koordinativen Testungen gegenüber gesunden Normalprobanden erreichen. Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so konnten weitere Hinweise auf eine cerebelläre Beeinträchtigung bei Migränepatienten ermittelt werden. Möglicherweise spielt diese cerebelläre Beeinträchtigung eine Rolle in der Pathophysiologie der Migräne, wie bereits von Ambrosini et al. 1999 beschrieben. Ob diese Auffälligkeiten ebenfalls im Zusammenhang stehen mit dem oben genannten Kalziumkanal muss im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

Ambrosini et al. Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. *Neurosci Lett* 1999; 276:201-203.

Arcia und Gualtieri. Neurobehavioural performance of adults with closed-head injury, adults with attention deficit, and controls. *Brain Inj* 1994; 8(5): 395-404.

Atkeson CG, Hollerbach JM. Kinematic features of unrestrained vertical arm movements. *J Neurosci* 1985; 5: 2318-30.

Baum et al. Incidental white-matter foci on MRI in „healthy“ subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology* 1996; 38: 755-760.

Berglund et al. *Brain Cell Biology* 2006, 35: 207-235.

Berry et al. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11(2): 241-251.

Blau und Whitty. Familial hemiplegic migraine. *Lancet* 1955; 2: 1115-1116.

Bloedel et al. Substrates for motor learning. Does the cerebellum do it all? *Ann NY Acad Sci* 1991; 627: 305-318.

Brandon et al. A comparative evaluation of two neuropsychological finger tapping instruments: Halstead-Reitan und Western Psychological Services. *Int J Clin Neuropsychol* 1986; 8(2): 64-65.

Catterall. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 493-531.

Clarke. On recurrent motor paralysis in migraine: with report of a family in which recurrent hemiplegia accompanied the attacks. *BMJ* 1910; 1: 1534-1538.

Craig et al. Distribution of the voltage-dependent calcium channel alpha(1A) subunit throughout the mature rat brain and its relationship to neurotransmitter pathways. *J Comp Neurol* 1998; 397: 251-267.

Day et al. Influence of vision on upper limb reaching movements in patients with cerebellar ataxia. *Brain* 1998; 121: 357-72.

De Benedittis et al. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995; 35:264-268.

Deuschl et al. Essential tremor und cerebellar dysfunction. Clinical und kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000, 123, 1568-1580.

Diener und Dichgans. Pathophysiology of cerebellar ataxia. (Review). *Mov Disord* 1992; 7: 95-109.

Duchet et al. Component analysis of a rhythmic finger tapping task in individuals with senile dementia of the Alzheimer type and in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1994; 8(2): 218-226.

Fabre-Thorpe und Levesque. *Behav. Neurosci* 1991; 105: 176.

Fazekas et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32:287-291.

Fitts. *Perceptual motor skill learning in categories of human learning*. New York Academic Press 1994; pp 243-285.

Fitzsimons und Wolfenden. Migraine coma: meningitic migraine with cerebral oedema associated with a new form of autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 1985; 108: 555-577.

Flament und Hore. Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria. *J Neurophysiol* 1986; 55: 1221-1233.

Flament und Hore. Comparison of cerebellar intention tremor under isotonic and isometric conditions. *Brain Res* 1988; 439: 179-186.

Gepetti et al. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited. *J Headache Pain*. 6, 2005; 2: 61-70).

Gervil et al. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999; 53: 995-999.

Grafton et al. *J. Neurosci.* 1992; 12: 2542.

Graham und Wolff. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39: 737-763.

Haaland et al. The effects of task complexity on motor performance in left and right CVA patients. *Neuropsychologia* 1987; 25(5): 783-794.

Haaland et al. Recovery of simple motor skills after head injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16(3): 448-456.

Hallett et al. EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 1154-1162.

Hallet und Massaquoi. Physiologic studies of dysmetria in patients with cerebellar deficits. (Review). *Can J Neurol Sci* 1993; 20 Suppl 3: S83-92.

Harno et al. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology* 2003; 23;61:1748-52.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988; 8: Suppl 7: 1-96.

Holmes. The cerebellum of man. *Brain* 1939; 62: 1-30.

Hore et al. Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. *J Neurophysiol* 1991; 65: 563-571.

Hore und Flament. Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. *J Neurophysiol* 1986; 56: 123-136.

Joutel et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5: 40-45.

Joutel et al. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1166-1172.

Kaplan et al. The role of MRI in the evaluation of a migraine population: preliminary data. *Headache* 1987; 27:315-318.

Karnath, Thier, *Neuropsychologie*, Springer Verlag, 2003.

Kelly R, Strick P. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2003; 23: 8432-44.

Kraft et al. Techniques to improve function of the arm and hand in chronic hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73(3): 220-227.

Kruit et al. Brain Stem und Cerebellar Hyperintense Lesions in Migraine. *Stroke*. 2006; 37: 1109-1112).

Lalonde und Botez. The cerebellum and learning processes in animals. *Brain Res Rev* 1990; 15: 325-332.

Leonard et al. Performance on unimanual and bimanual tapping tasks by patients with lesions off he frontal or temporal lobe. *Neuropsychologia* 1988; 26(1): 79-91.

Machetanz et al. PC-based system for an objective quantification of manual movement disability for clinical and scientific purposes. *J Biomed Eng* 1993; 15(5): 363-370.

Mates. A system of personal computer control programmes for taping experiments. *Comput Methods Programs Biomed* 1990; 33(1): 43-48.

May und Goadsby. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19, 1999, 2: 115-127.

Medical Tribune Nr 22/2009: Kleinhirn auch für Kognition wichtig.

Meyer-Lohmann et al. Effects of dentate cooling on precentral unit activity following torque pulse injections into elbow movements. *Brain Res* 1975; 94: 237-251.

Middleton F, Strick P. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev.* 2000; 31: 236-50.

Mishkin et al. Memories and habits: two neural systems. *Neurobiology of learning and memory.* Guilford Press 1984; 65-77.

Morrison et al. Reliability of the finger tapping test and a note on sex differences. *Percept Mot Skills* 1979; 48(1): 139-142.

Moskowitz. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 43, 1993; 6: 16-20.

Moskowitz et al. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanism. *Neurosci* 13, 1993; 3: 1167-77

Muellbacher et al. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 2002; 415: 640-644.

Murelius und Haglund. Does Swedish amateur boxing lead to chronic brain damage? A retrospective neuropsychological study. *Acta Neurol Scand* 1991; 83 (1): 9-13.

Obermann und Katsarava. Epidemiology of unilateral headaches. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1313-1320.

Ohta et al. Familial occurrence of migraine with a hemiplegic syndrome and cerebellar manifestations. *Neurology* 1967; 17: 813-817.

Olesen et al. The international classification of headache disorders- The primary headaches. *Cephalgia* 24 2006; Nr. Supp.1, S.24-136.

Ophoff et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca₂⁺-Channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.

Pascual-Leone et al. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; Vol. 263: 1287-1289.

Pavese et al. Cognitive functions in migraineurs with or without white matter hyperintensities. *J Neurol* 1996; 242(6), suppl. 2:102.

Philips und Carr. Cognition and the basal ganglia: a possible substrate for procedural knowledge. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 381-385.

Plomp et al. Abnormal transmitter release at neuromuscular junctions of mice carrying the tottering alpha(1A) Ca₂⁺channel mutation. *Brain* 2000; 123:463-471.

Poeck und Hacke. *Neurologie-Lehrbuch*. Springer-Verlag 2006; S. 400-401.

Robbins und Friedman. MRI in migraineurs. *Headache* 1992; 32:507-508.

Ruff und Parker. Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept Mot Skills* 1993; 76(3 Pt 2): 1219-1230.

Russell et al. Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalgia* 1996; 16:305-309.

Sándor et al. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. *Annals of Neurology* 2001; Vol 49 No5: 668-672.

Schacter und Tulving. *Memory systems*. Cambridge MA MIT Press 1994.

Scherer et al. Alternate finger tapping test in patients with migraine. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:392-396.

Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. In: Schmahmann J, editor. *The cerebellum and cognition*. San Diego: Academic; 1997. p 31-60.

Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basic pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1989; 289: 53-73.

Seidler et al. Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science* 2002; 296: 2043-2046.

Seitz et al. Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport* 1990; 1: 57-60.

Shimoyama et al. The finger-tapping-test: a quantitative analysis. *Arch Neurol* 1990; 47(6): 681-684.

Squire. Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 232-243.

Stam et al. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr Opin Neurol* 21, 2008; 3: 288-293.

Topka et al. Coordination of multi-joint arm movements in cerebellar ataxia: analysis of hand and angular kinematics. *Exp Brain Res* 1998; 119: 483-492.

Trouillas et al. 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.* 1997 Feb 12; 145(2):205-211.

Ulrich et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45: 242-246.

Vilis und Hore. Effects of changes in mechanical state of limb on cerebellar intention tremor. *J Neurophysiol* 1977; 40: 1214-1224.

von Hofsten C. Structuring of early reaching movements: a longitudinal study. *J Mot Behav* 1991; 23: 280-92.

Weiller et al. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 463.

Whillingham. A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, 1998; 105: 558-584.

Whillingham und Goedert-Eschmann. The relation between implicit and explicit learning: Evidence for Parallel Development. *American Psychological Society* 1999; 10: 531-534.

Whitty. Familial hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953; 16: 172-177.

Yeudall et al. Normative data for the Halstead-Reitan neuropsychological tests stratified by age and sex. *J Clin Psychol* 1987; 43(3):346-67.

Erhard Wischmeyer: Sensomotorik. In: Michael Gekle et al. *Taschenlehrbuch Physiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2010, S747 ff.

8.2 International Cooperative Ataxia Rating Scale

I – POSTURE AND GAIT DISTURBANCES

1 – Walking capacities

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

0=Normal

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

2=Walking without support, but clearly abnormal and irregular

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

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

5=Walking only possible with one stick

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

7=Walking only with accompanying person

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

2 – Gait speed

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

0=Normal

1=Slightly reduced

2=Markedly reduced

3=Extremely slow

4=Walking with autonomous support no longer possible

3 – Standing capacities, eyes open

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

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

1=Able to stand with feet together, but no longer able to stand on one foot more than 10 s

2=Able to stand with feet together, but no longer able to stand with feet in tandem position

3=No longer able to stand with feet together, but able to stand in natural position without support, with no or moderate sway

4=Standing in natural position without support, with considerable sway and considerable corrections without support, with no or moderate sway

5=Unable to stand natural position without strong support of one arm

54

6=Unable to stand at all, even with strong support of two arms

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

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

0=Normal (< 10 cm)

1=Slightly enlarged (> 10 cm)

2=Clearly enlarged (25 cm < spread < 35 cm)

3=Severely enlarged (> 35 cm)

4=Standing in natural position impossible

5 – Body sway with feet together, eyes open

0=Normal

1=Slight oscillations

2=Moderate oscillations (< 10 cm at the level of the head)

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

4=Immediate falling

6 – Body sway with feet together, eyes closed

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

7 – Quality of sitting position

- 0=Normal
- 1=With slight oscillations of the trunk
- 2=With moderate oscillations of the trunk and legs
- 3=With severe dysequilibrium
- 4=Impossible

**POSTURE AND GAIT SCORE: x/34
(STATIC SCORE)**

55

II – KINETIC FUNCTIONS

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

right left

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

- 0=Normal
- 1=Lowering of heel in continuous axis, but the movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow
- 2=Lowering jerkily in the axis
- 3=Lowering jerkily with lateral movements
- 4=Lowering jerkily with extremely strong lateral movements or test impossible

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

right left

(Same test as preceding one: the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the patient holds the heel on the knee a few seconds before sliding down the anterior tibial surface; visual control is required)

- 0=No trouble
- 1=Tremor stopping immediately when the heel reaches the knee
- 2=Tremor stopping in less than 10 s after reaching the knee
- 3=Tremor continuing for more than 10 s after reaching the knee
- 4=Uninterrupted tremor or test impossible

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

right left

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

- 0=No trouble
- 1=Oscillating movement without decomposition of movement
- 2=Segmented movement in 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching

56

nose

- 3=Segmented movement in more than 2 phases and/or considerable dysmetria in reaching nose
- 4=Dysmetria preventing the patient from reaching nose

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

right left

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

0=No trouble

1=Simple swerve of the movement

2=Moderate tremor with estimated amplitude < 10 cm

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

4=Severe tremor with estimated amplitude > 40 cm

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

right left

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

0=Normal

1=Mild instability

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

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

4=Jerky movements > 40 cm of amplitude

13 – Pronation-supination alternating movements

right left

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

0=Normal

1=Slightly irregular and slowed

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

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

4=Movement completely disorganised or impossible

57

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

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

0=Normal

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

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

3=Major disturbance due to hypermetria and decomposition

4=Drawing completely disorganised or impossible

KINETIC SCORE: x/52

III – SPEECH DISORDERS

15 – Dysarthria: fluency of speech

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

0=Normal

1=Mild modification of fluency

2=Moderate modification of fluency

3=Considerable slow and dysarthric speech

4=No speech

16 – Dysarthria: clarity of speech

0=Normal

1=Suggesting of slurring

2=Definite slurring, most words understandable

- 3=Severe slurring, speech not understandable
- 4=No speech

DYSARTHRIA SCORE: x/8

58

IV – OCULOMOTOR DISORDERS

17 – Gaze evoked nystagmus

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

0=Normal

1=Transient

2=Persistent but moderate

3=Persistent and severe

18 – Abnormalities of the ocular pursuit

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

0=Normal

1=Slightly saccadic

2=Clearly saccadic

19 – Dysmetria of the saccade

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

0=Absent

1=Bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade

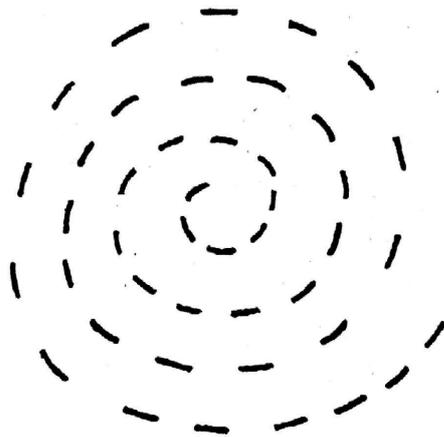
OCULOMOTOR MOVEMENT SCORE: x/6

TOTAL ATAXIA SCORE: x/100

59

Predrawn pattern of the Archimedes' Spiral

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

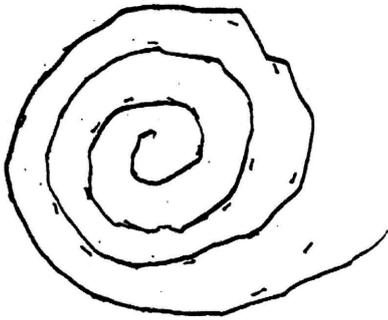


SCORE:

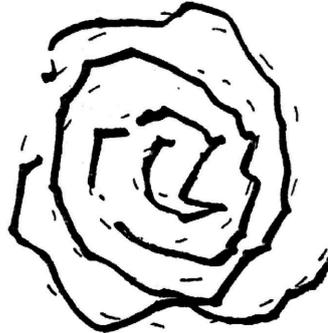
TIME: seconds

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

SCORE 1



SCORE 2



SCORE 3



SCORE 4



Fragebogen zur Migräne-Klassifikation

*Orientiert am Kopfschmerzanamnese-Fragebogen der Schmerzklinik Kiel
sowie an der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society (IHS) von 2003*

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

• **Diagnostizierte Kopfschmerzerkrankung:** _____

• **Verwendete Bildgebung:** CT MRT keine

Befund: _____

• **Beginn im Alter von** _____ **Jahren**

• **Verlaufsform:** Attacken Dauerschmerz

• **Häufigkeit der Attacken:** < 5 bisher > 5 bisher
 regelmäßig (bei Dauerschmerz offen lassen)

• **Dauer der Attacken:** < 4 Stunden 4 bis 72 Stunden
 > 72 Stunden (bei Dauerschmerz offen lassen)

• **Lokalisation:** halbseitig beidseitig
 orbital frontal temporal
 parietal okzipital _____

- **Charakter:** pulsierend stechend dumpf
 brennend _____

- **Intensität:** leicht mittel stark

- **Verstärker:** körperliche Routineaktivität (Gehen /Treppensteigen)

- **Begleiterscheinungen:** Übelkeit Erbrechen
 Photophobie Phonophobie
 Schwindel Schlafstörung

- **Aura:** motorisch sensorisch visuell
 dysphasische Sprachstörung

Dauer: _____

Entwicklung: _____

Pause zum Kopfschmerz: _____

- **Familienanamnese:** _____

(bezieht sich lediglich auf Verwandtschaft 1.-2. Grades)

Name:
Geburtsdatum:
Alter :
Geschlecht:

Lateral preference (Händigkeitstest nach Brenda Millner bzw. Annett)
Händigkeit (anamnestisch erfragt)
Rechtshänder
Ambidexter (Beidhänder)
Linkshänder

Frage: Zeige mir wie Du.....	1	2	3	4	5
	immer rechts	fast immer rechts	kein Unterschied	fast immer links	immer links
1. schreibst					
2. den Ball wirfst					
3. den Schläger beim Tennisspielen hältst					
4. den Hammer hältst, wenn Du hammerst					
5. das Streichholz anzündest					
6. die Zahnbürste beim Zähne putzen hältst					
7. das Glas hältst, wenn Du trinkst					
8. die Schere hältst, wenn Du etwas schneidest					
9. zeichnest					
10. die Flasche auf und zu drehst					
11. den Faden hältst beim Einfädeln in eine Nadel					
12. das Messer hältst, wenn Du schneidest					
13. den Krug hältst, wenn Du eingießt					
14. das Staubtuch hältst, wenn Du Staub wischt					
15. das Messer hältst beim Kartoffelschälen					
16. Auf welchem Fuß stehst Du lieber					
17. Mit welchem Fuß schießt Du einen Ball					
18. Mit welchem Fuß trittst Du auf eine Knallerbse					
19. Mit welchem Auge guckst Du durch die Rolle					
20. Mit welchem Auge zielst Du					
Gesamtpunktzahl (ohne Nummer 5):					

Bewertung (Brenda Millner): < 30 Punkte Rechtshänder, 31-54 Punkte Ambidexter, > 55 Punkte Linkshänder

Bewertung Annett:

Fragebogen zum expliziten Wissen (zusammen mit dem Programm bearbeiten)

Name:

Vorname:

Datum der Untersuchung

1. Offene Frage: Ist Ihnen bei der Untersuchung etwas aufgefallen?

2. Halten Sie die Existenz einer Regelmäßigkeit in der Bewegungsabfolge für möglich

Ja

Nein

3. „Es gab eine immer wiederkehrende Abfolge von 12 Bewegungen, die zu einer wiederkehrenden Sequenz zusammengefaßt war. Versuchen Sie nun die Sequenz zu notieren, der kleine Finger ist die Position 4 und der Zeigefinger ist die Position 1. Wie lautete die Bewegungssequenz genau?“

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

4. (dieses Blatt entfernen und Testinstruktion für den PC geben): „Sie bekommen jetzt die Gelegenheit, die von Ihnen vermutete Sequenz in diese Tastatur einzugeben. Wenn die 12 Positionen von Ihnen gewählt wurden, stoppt das Programm automatisch.“

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

5. „Nun werden Ihnen die ersten Positionen der Sequenz auf dem PC-Bildschirm gezeigt und Sie sollen anschließend die nächsten Positionen vorhersagen. Nach jedem Tastendruck schreitet die Sequenz voran, versuchen Sie stets die nächste Fingerposition richtig vorherzusagen, bis der Test endet.“

--	--	--	--

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität zu Kiel, danke ich für die Möglichkeit der uneingeschränkten Durchführung der Untersuchungen in seiner Klinik.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. K. Witt sehr herzlich für die gute Betreuung, seine ständige Präsenz und die Hilfe bei der mathematisch-statistischen Aufarbeitung des Datenmaterials. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Stolze für die Überlassung des Themas zu dieser Doktorarbeit, für die Betreuung zu Beginn der Doktorarbeit und die ständige Hilfsbereitschaft bis zum Abschluss der Arbeit. Herrn Privatdozent Dr. med. R. Wenzelburger möchte ich für die Bereitstellung und die Hilfe bei der Auswertung des Greifparadigmas danken. Frau Mareike Levsen danke ich für die Einarbeitung am Greifparadigma.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Teilnehmern der Untersuchung, die das Zustandekommen der Arbeit erst ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich mich noch ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die geduldig auf das Ende der Doktorarbeit gewartet haben und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Wilken
Vorname: Sarah
Geburtstag: 09.11.1982
Geburtsort: Frankfurt am Main
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Mutter: Christine Wilken, geb. Mattil
Lehrerin
Vater: Axel Wilken
Jurist

Schulischer Werdegang

1989 bis 1993 Grundschule In den Sindlinger Wiesen
in Kelkheim am Taunus
1993 bis 1999 Eichendorffschule
in Kelkheim am Taunus
1999 bis 2000 Friedrich-Dessauer-Gymnasium
in Frankfurt am Main
2000 bis 2002 Privatgymnasium Dr. Richter
in Kelkheim am Taunus
21.06.02 Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

01.10.02 - 31.03.03 Studium der Rechtswissenschaften an
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
in Frankfurt am Main
01.04.03 – 31.03.05 Vorklinisches Studium der Humanmedizin
an der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz
18.03.05 Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung
01.04.05 – 25.01.09 Klinisches Studium der Humanmedizin
an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel
mit Ableistung des Praktischen Jahres
09.06.2009 Ablegen der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

01.10.09- 31.03.12 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin im Diakoniekrankenhaus
Rotenburg Wümme

seit 01.04.2012 Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin im Klinikum Links der Weser,
Bremen